

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 898 635**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

A61P 29/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.03.2016 PCT/IB2016/051318**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.09.2016 WO16142867**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2016 E 16715616 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.08.2021 EP 3268356**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos y métodos para su uso**

30 Prioridad:

12.03.2015 AU 2015900878

17.07.2015 AU 2015902830

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

08.03.2022

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

BROWN, JANE;

NAYLOR, ALAN;

WATTS, JOHN PAUL y

MCCARTHY, THOMAS DAVID

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 898 635 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos y métodos para su uso

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a compuestos que son útiles en la antagonización del receptor de tipo 2 de la angiotensina II (AT₂). Más particularmente, la invención se refiere a compuestos heterocíclicos de fórmula (I) y su uso como antagonistas del receptor AT₂. Se describen composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y su uso en la modulación del receptor AT₂ y terapias que requieren la modulación del receptor AT₂.

Antecedentes de la invención

15 Aunque el receptor AT₂ se conoce desde la década de los 80, el conocimiento sobre su función biológica es mucho más limitado que el del receptor de tipo 1 de la angiotensina II (AT₁), que ha sido objeto de estudio por sus efectos funcionales sobre la vasoconstricción, la liberación de la aldosterona y el crecimiento cardiovascular [Wexler *et al.*, 1996]. Sin embargo, más recientemente el receptor AT₂ se ha vinculado con la diferenciación y la regeneración del tejido neuronal [Steckelings *et al.*, 2005; Chakrabarty *et al.*, 2008], la proliferación celular y la angiogénesis [Clere *et al.*, 2010] y el mantenimiento de la masa ósea [Izu *et al.*, 2009].

20 Los antagonistas del receptor AT₂ también se han asociado recientemente con el tratamiento del dolor, particularmente el dolor inflamatorio [documento WO 2007/106938] y el dolor neuropático [documento WO 2006/066361], dos tipos de dolor que son difíciles de tratar o aliviar. La alteración de la velocidad de conducción nerviosa también se asocia con el daño neural y se ha vinculado con neuropatías periféricas, el síndrome del túnel carpiano, la neuropatía cubital, el síndrome de Guillain-Barré, la distrofia muscular facioescapulohumeral y la hernia discal. La alteración de la velocidad de conducción nerviosa puede provocar una disminución de las respuestas reflejas y sensación periférica alterada tal como parestesia y en algunos casos dolor, y se ha demostrado que los antagonistas del receptor AT₂ reestablecen la velocidad de conducción nerviosa [documento WO 2011/088504].

30 Aunque existen terapias eficaces para tratar el dolor nociceptivo, el dolor inflamatorio y neuropático suelen ser resistentes a estas terapias. Además, las terapias actuales del dolor neuropático, dolor inflamatorio, la alteración de la velocidad de conducción nerviosa y otros tipos de dolor que son difíciles de tratar, tienen efectos secundarios graves, por ejemplo, trastornos cognitivos, sedación, náuseas y en el caso de los opioides, tolerancia y dependencia. Se necesitan terapias adicionales que traten o prevengan el dolor neuropático, dolor inflamatorio, la alteración de la velocidad de conducción nerviosa y otras afecciones dolorosas que son difíciles de tratar en la actualidad.

40 La proliferación celular y la angiogénesis son funciones biológicas importantes en el tejido normal. Sin embargo, la proliferación celular y angiogénesis incontroladas pueden provocar tumores y otros trastornos proliferativos. Aunque se disponen de algunas quimioterapias eficaces para tumores, muchas provocan efectos secundarios desagradables y/o tienen una alta toxicidad para las células normales. Se necesitan terapias adicionales para reducir o prevenir la proliferación de células anómalas de un modo controlado y se ha demostrado que los antagonistas del receptor AT₂ tienen actividad antiproliferativa [Clere *et al.*, 2010].

45 La osteoporosis es un problema significativo en las poblaciones más envejecidas, especialmente en las mujeres posmenopáusicas. Las terapias actuales para la osteoporosis se basan en el aporte complementario de calcio. Sin embargo, el control de la osteogénesis y la reabsorción ósea es complejo y se necesitan terapias adicionales para mejorar la masa ósea, y se ha demostrado que los antagonistas del receptor AT₂ aumentan la masa ósea [Izu *et al.*, 2009].

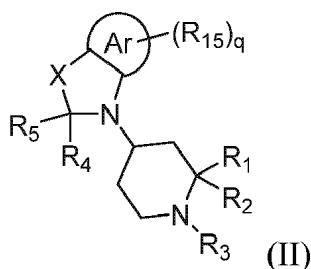
50 El papel del receptor AT₂ en la modulación de la excrecencia neuronal y efectos asociados de los antagonistas del receptor AT₂ sobre la reducción de la excrecencia neuronal, indica que los antagonistas del receptor AT₂ pueden ser agentes terapéuticos útiles en enfermedades caracterizadas por una regeneración nerviosa atípica [Chakrabarty *et al.*, 2008].

55 Existe constancia de que los antagonistas heterocíclicos del receptor AT₂ tienen actividad en el tratamiento del dolor neuropático, dolor inflamatorio, alteración de la velocidad de conducción nerviosa, trastornos proliferativos celulares, afecciones asociadas con estados caracterizados por hipersensibilidad neuronal, trastornos asociados con un desequilibrio entre la reabsorción ósea y la osteogénesis y trastornos asociados con una regeneración nerviosa atípica (documentos WO 2013/102242, WO 2013/110134 y WO 2013/110135).

60 Sin embargo, la presente invención se basa en parte en el descubrimiento de nuevos compuestos heterocíclicos que tienen una actividad antagonista del receptor AT₂ mejorada.

Compendio de la invención

En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (II):



donde

X es $-(CR_6R_7)_n-$ o $-(CR_6R_7)_m-O-$, $-(CR_6R_7)_m-S(O)_2-$;

Ar es un sistema anular aromático;

5 R₁ es $-CO_2H$ o un bioisómero de ácido carboxílico;

R₂ es hidrógeno;

R₃ es $-C(O)CH(\text{aril})(\text{arilo})$;

R₄ y R₅ son hidrógeno;

R₆ y R₇ son hidrógeno;

10 R₁₃ es alquilo;

cada R₁₅ se selecciona independientemente entre $-alquilo C_{1-6}$, $-OR_{13}$, halo y $-CN$;

m es 2;

n es 3;

q es 0 o 1 o 2;

15 y

el bioisómero de ácido carboxílico se selecciona del grupo constituido por tetrazol, tetrazolato, $-CONH$ -tetrazol, oxadiazol, $-PO_3H_2$, $-C(OH)(CF_3)_2$, N-(aril o heteroaril)sulfonamidas, acilsulfonamidas y $-SO_3H$;

o

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos y un portador farmacéuticamente aceptable.

25

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor neuropático.

30

En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección caracterizada por hipersensibilidad neuronal.

35

En otro aspecto más de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor inflamatorio.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento o la prevención de la alteración de la velocidad de conducción nerviosa.

En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en la producción de analgesia.

40

En otro aspecto más de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con un desequilibrio entre la reabsorción ósea y la osteogénesis.

45

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado con una regeneración nerviosa atípica.

50

Descripción de la invenciónDefiniciones

55

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado con el que los entienden normalmente los expertos en la técnica a la que pertenece la invención. Aunque se pueden utilizar cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente en la puesta en

práctica o evaluación de la presente invención, se describen los métodos y materiales preferidos. A los efectos de la presente invención, a continuación se definen los siguientes términos.

5 Los artículos «un» y «una» se utilizan en la presente para referirse a uno o a más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, «un elemento» significa un elemento o más de un elemento.

10 Tal como se utiliza en la presente, el término «aproximadamente» se refiere a una magnitud, nivel, valor, dimensión, tamaño o cantidad que varía en hasta un 30%, 25%, 20%, 15% o 10% respecto a una magnitud, nivel, valor, dimensión, tamaño o cantidad de referencia.

15 Tal como se utiliza en la presente, la expresión «receptor AT₂» significa un polipéptido receptor de tipo 2 de la angiotensina II (AT₂) que puede unirse a la angiotensina II y/o uno o más ligandos diferentes. La expresión «receptor AT₂» engloba homólogos vertebrados de miembros de la familia del receptor AT₂, que incluyen, sin carácter limitante, homólogos aviares, de mamífero y reptil. Los homólogos de mamífero representativos de miembros de la familia del receptor AT₂ incluyen, sin carácter limitante, homólogos murinos y humanos.

20 El término «antagonista», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que disminuye o inhibe la actividad biológica y/o función de un receptor AT₂, que incluye la unión al receptor AT₂ y el bloqueo del acceso a la angiotensina II, la inhibición de un gen que expresa el receptor AT₂ o la inhibición de un producto de expresión de ese gen. Por el término «selectivo», se entiende que el compuesto se une a y/o inhibe la actividad del receptor AT₂ en mayor medida que la unión e inhibición del receptor AT₁. En algunos casos, selectivo se refiere a la unión y/o inhibición del receptor AT₂ con poca o ninguna unión al receptor AT₁.

25 El término «alodinia», tal como se utiliza en la presente, se refiere al dolor provocado por un estímulo no nocivo, es decir, dolor debido a un estímulo que normalmente no provoca dolor. Los ejemplos de alodinia incluyen, sin carácter limitante, alodinia al frío, alodinia táctil (dolor debido a una ligera presión o al tacto) y similares.

30 El término «analgesia» se utiliza en la presente para describir estados de percepción reducida del dolor, que incluyen la ausencia de sensaciones de dolor, así como estados de sensibilidad reducida o ausente a estímulos nocivos. Tales estados de percepción reducida o ausente del dolor se inducen mediante la administración de un agente o agentes que controlan el dolor y cursan sin pérdida de consciencia, tal como se entiende normalmente en la técnica. El término analgesia engloba el término «antinocicepción», que se utiliza en la técnica como una medida cuantitativa de la analgesia o sensibilidad reducida al dolor en modelos en animales.

35 El término «antialodinia» se utiliza en la presente para describir estados de percepción reducida del dolor, que incluyen la ausencia de sensaciones de dolor, así como estados de sensibilidad reducida o ausente a estímulos nocivos. Tales estados de percepción reducida o ausente del dolor se inducen mediante la administración de un agente o agentes que controlan el dolor y cursan sin pérdida de consciencia, tal como se entiende normalmente en la técnica.

40 El término «causalgia», tal como se utiliza en la presente, se refiere al dolor urente, alodinia e hiperpatía después de una lesión nerviosa traumática, a menudo combinados con una disfunción sudomotora y vasomotora y cambios tróficos posteriores.

45 Por «síndromes de dolor regional complejo» se entiende el dolor que incluye, sin carácter limitante, distrofia simpática refleja, causalgia, dolor mantenido simpáticamente y similares.

50 Por «afección caracterizada por hipersensibilidad neuronal» se entiende afecciones que tienen síntomas de dolor relacionados con la hipersensibilidad neuronal y/o alodinia. Los ejemplos de este tipo de afección incluyen la fibromialgia y el síndrome del intestino irritable.

55 Por «trastorno asociado con una regeneración nerviosa atípica» se entiende trastornos en los que hay una excrecencia axónica anómala en las neuronas. Esta excrecencia anómala puede estar asociada con afecciones dolorosas que incluyen mastalgia, cistitis intersticial, vulvodinia y neuropatías inducidas por la quimioterapia oncológica.

60 A lo largo de esta memoria descriptiva, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que las palabras «comprender», «comprende» y «que comprende/n» implican la inclusión de un paso o elemento o grupo de pasos o elementos indicado, pero no la exclusión de ningún otro paso o elemento o grupo de pasos o elementos.

65 Por «hiperalgesia» se entiende un incremento de la respuesta a un estímulo que normalmente se considera doloroso. Una afección de hiperalgesia es aquella que está asociada con un incremento del dolor provocado por un estímulo que normalmente es leve o mínimamente doloroso.

Por «dolor neuropático» se entiende cualquier síndrome de dolor iniciado o provocado por una disfunción o lesión primaria en el sistema nervioso central o periférico. Los ejemplos de dolor neuropático incluyen, sin carácter limitante, hiperalgesia térmica o mecánica, alodinia térmica o mecánica, dolor diabético, dolor compresivo y similares.

La expresión «dolor nociceptivo» se refiere a la sensación de dolor agudo, normal suscitada por la activación de nocirreceptores situados en la piel no dañada, las vísceras y otros órganos en ausencia de sensibilización.

5 Tal como se utiliza en la presente, «dolor inflamatorio» se refiere a dolor inducido por inflamación. Tales tipos de dolor pueden ser agudos o crónicos y pueden deberse a numerosas afecciones caracterizadas por la inflamación que incluyen, sin carácter limitante, quemaduras que incluyen quemaduras químicas, friccionales o térmicas, enfermedades autoinmunitarias tales como la artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedad intestinal inflamatoria que incluye la enfermedad de Crohn y la colitis, así como otras enfermedades inflamatorias que incluyen carditis, dermatitis, miositis, neuritis y vasculopatías del tejido conjuntivo.

15 Al término «dolor», tal como se utiliza en la presente, se le otorga su sentido más amplio e incluye una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con el daño tisular real o potencial, o se describe en términos de tal daño e incluye la sensación más o menos localizada de malestar, desasosiego o angustia, como resultado de la estimulación de terminaciones nerviosas especializadas. Hay muchos tipos de dolor, que incluyen, sin carácter limitante, dolores fulgurantes, dolores de miembro fantasma, dolores lancinantes, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor regional complejo, neuralgia, neuropatía y similares (*Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, 28.^a Edición, W. B. Saunders Company, Filadelfia, Pa.). El objetivo del tratamiento del dolor es reducir el grado de intensidad del dolor percibido por un sujeto tratado.

20 Por las frases «alteración de VCN» o «alteración de la velocidad de conducción nerviosa» y similares se entiende cualquier conducción nerviosa manifiestamente anómala en uno cualquiera de los parámetros evaluados para la conducción normal de las señales nerviosas. El hecho de que los diferentes parámetros de VCN sean normales es habitualmente una evaluación que realiza el profesional sanitario formado relevante. Se describen los antecedentes, la terminología y los procedimientos generales conocidos por los expertos en la técnica para evaluar VCN en «Proper performance and interpretation of electrodiagnostic studies» *Muscle Nerve*. (2006) 33(3):436-439 y «Electrodiagnostic medicine listing of sensory, motor, and mixed nerves». Anexo J de la Terminología Procedimental Actual (CPT, por sus siglas en inglés) del 2007, redactado por la Asociación Estadounidense de Medicina Neuromuscular y Electrodiagnóstico, y publicado por la Asociación Médica Estadounidense. La alteración o anomalía de la velocidad de conducción nerviosa es un síntoma de daño o disfunción nerviosa y puede ser causante de o un síntoma de un gran número de enfermedades o trastornos, particularmente enfermedades o trastornos que presentan una disminución de las respuestas reflejas y sensación periférica alterada incluida la parestesia. Tal como se utiliza en la presente, «parestesia» se refiere a una sensación de hormigueo, pinchazos, debilidad o entumecimiento en la piel de un sujeto. También se conoce como «cosquilleo» o un miembro que se ha «quedado dormido». La parestesia puede ser transitoria, aguda o crónica y puede cursar sola o estar acompañada por otros síntomas tales como dolor.

40 Tal como se utiliza en la presente, la expresión «trastorno proliferativo celular» se refiere a enfermedades o afecciones donde no se eliminan las células indeseadas o dañadas mediante un proceso celular normal, o enfermedades o afecciones en las que las células experimentan una proliferación atípica, indeseada o inapropiada. Los trastornos caracterizados por una proliferación celular inapropiada incluyen, por ejemplo, afecciones inflamatorias tales como la inflamación ocasionada por una lesión tisular aguda que incluye, por ejemplo, lesión pulmonar aguda, cáncer que incluye cánceres caracterizados por tumores, trastornos autoinmunitarios, hipertrofia tisular y similares.

45 La expresión «trastorno asociado con un desequilibrio entre la reabsorción ósea y la osteogénesis» incluye trastornos donde hay un desarrollo insuficiente de la masa ósea, una reabsorción ósea excesiva y una osteogénesis insuficiente durante la remodelación. Un trastorno asociado con un desequilibrio entre la reabsorción ósea y la osteogénesis a modo de ejemplo es la osteoporosis.

50 Tal como se utiliza en la presente, el término «alquilo» se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado ramificado o de cadena lineal que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Cuando proceda, el grupo alquilo puede tener un número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ que incluye grupos alquilo que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, sin carácter limitante, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, *n*-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

55 Tal como se utiliza en la presente, el término «alqueno» se refiere a un grupo hidrocarbonado ramificado o de cadena lineal que tiene uno o más dobles enlaces entre átomos de carbono y que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Cuando proceda, el grupo alqueno puede tener un número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, C₂-C₆ como en «alqueno C₂-C₆» incluye grupos que tienen 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alqueno adecuados incluyen, sin carácter limitante, etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, butadienilo, pentenilo, pentadienilo, hexenilo, hexadienilo, heptenilo, octenilo, nonenilo y decenilo.

60 Tal como se utiliza en la presente, el término «alquino» se refiere a un grupo hidrocarbonado ramificado o de cadena lineal que tiene uno o más triples enlaces y que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Cuando proceda, el grupo alquino puede tener un número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, C₂-C₆ como en «alquino C₂-C₆» incluye grupos

que tienen 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, sin carácter limitante, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo.

5 Tal como se utiliza en la presente, el término «alqueno» se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada divalente que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Cuando proceda, el grupo alqueno puede tener un número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, alqueno C₁₋₆ incluye grupos alqueno que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en una disposición lineal. Los ejemplos de grupos alqueno adecuados incluyen, sin carácter limitante, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-.

10 Tal como se utiliza en la presente, el término «alqueno» se refiere a una cadena hidrocarbonada insaturada divalente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un doble enlace. Cuando proceda, el grupo alqueno puede tener un número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, alqueno C₂₋₆ incluye grupos alqueno que tienen 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en una disposición lineal. Los dobles enlaces pueden estar en *ya sea* la configuración *E* o *Z*. Los ejemplos de grupos alqueno adecuados incluyen, sin carácter limitante, -CH=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH₂CH=CH-, -CH=CHCH₂CH₂-, -CH₂CH=CHCH₂-, -CH₂CH₂CH=CH-, -CH=CHCH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH=CHCH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH=CHCH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH=CH-, -CH=CHCH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH=CHCH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH=CHCH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂CH=CHCH₂-.

20 Tal como se utiliza en la presente, el término «alquino» se refiere a una cadena hidrocarbonada insaturada divalente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un triple enlace. Cuando proceda, el grupo alquino puede tener un número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, alquino C₂₋₆ incluye grupos alquino que tienen 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en una disposición lineal. Los ejemplos de grupos alquino adecuados incluyen, sin carácter limitante, -C≡C-, -C≡CCH₂-, -CH₂C≡C-, -C≡CCH₂CH₂-, -CH₂C≡CCH₂-, -CH₂CH₂C≡C-, -C≡CCH₂CH₂CH₂-, -CH₂C≡CCH₂CH₂-, -CH₂CH₂C≡CCH₂-, -CH₂CH₂CH₂C≡C-, -C≡CCH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂C≡CCH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂C≡CCH₂- y -CH₂CH₂CH₂CH₂C≡C-.

30 En algunas realizaciones, uno o más grupos «-CH₂-» en un grupo alqueno, alqueno o alquino se puede reemplazar por un heteroátomo o un grupo que contenga un heteroátomo que incluye -O-, -S-, -NR-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)NR- y -NHC(O)-, donde R es hidrógeno o alquilo.

35 Tal como se utiliza en la presente, el término «cicloalquilo» se refiere a un hidrocarburo cíclico saturado. El anillo cicloalquilo puede incluir un número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo de 3 a 8 miembros incluye 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo adecuados incluyen, sin carácter limitante, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

40 Tal como se utiliza en la presente, el término «cicloalqueno» se refiere a un hidrocarburo cíclico insaturado. El anillo de cicloalqueno puede incluir un número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalqueno de 5 a 8 miembros incluye 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. El grupo cicloalqueno tiene uno o más dobles enlaces y, cuando hay más de un doble enlace presente, los dobles enlaces pueden estar conjugados o no conjugados, sin embargo, el grupo cicloalqueno no es aromático. Los ejemplos de grupos cicloalqueno adecuados incluyen, sin carácter limitante, anillos de ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, cicloheptatrienilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo y ciclooctatrienilo.

45 Tal como se utiliza en la presente, se pretende que el término «arilo» signifique cualquier sistema anular carbonado monocíclico, bicíclico o tricíclico, estable de hasta 7 átomos en cada anillo, donde al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de tales grupos arilo incluyen, sin carácter limitante, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, fluorenilo, fenantrenilo, bifenilo y binaftilo.

50 El término «bencilo» cuando se utiliza en la presente se refiere a un grupo fenilmetileno, C₆H₅CH₂-.

Tal como se utiliza en la presente, el término «halógeno» o «halo» se refiere a flúor (fluoro), cloro, bromo y yodo.

55 El término «heterocíclico» o «heterociclilo», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un hidrocarburo cíclico en el que de uno a cuatro átomos de carbono se han reemplazado por heteroátomos seleccionados independientemente del grupo constituido por N, N(R), S, S(O), S(O)₂ y O. Un anillo heterocíclico puede estar saturado o insaturado pero no ser aromático. Un grupo heterocíclico también puede formar parte de un grupo espirocíclico que contiene 1, 2 o 3 anillos, dos de los cuales están en una disposición «espiránica». Los ejemplos de grupos heterociclilo adecuados incluyen azetidina, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotifenilo, pirrolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, pirrolinilo, piranilo, dioxolanilo, piperidinilo, 2-oxopiperidinilo, pirazolinilo, imidazolinilo, tiazolinilo, ditiolilo, oxatiolilo, dioxanilo, dioxinilo, dioxazolilo, oxatiozolilo, oxazolono, piperazinilo, morfolino, tiomorfolinilo, 3-oxomorfolinilo, ditianilo, tritiano y oxazinilo.

60 El término «heteroarilo», tal como se utiliza en la presente, representa un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable de hasta 8 átomos en cada uno de los anillos, donde al menos un anillo es aromático y al menos un anillo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo constituido por O, N y S. Los grupos heteroarilo que se encuentran dentro del alcance de esta definición incluyen, sin carácter limitante, acridinilo, carbazolilo, cinolinilo, coumarinilo, quinoxalinilo,

quinazolinilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, indazolilo, bencimidazolilo, 1*H*,3*H*-1-oxoisoindolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, tiofenilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzopirano, imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1, 2,4,5-tetrazinilo, tetrazolilo, ciclopentil[b]piridinilo, benzoditiolilo, benzodihidrotiolilo, benzoditanilo, naftiridinilo, ftalazinilo, benzoxazinilo, benzoxadiazinilo y pteridinilo. Algunos grupos heteroarilo particulares tienen anillos de 5 o 6 miembros, tales como pirazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, indolilo, isoindolilo, 1*H*,3*H*-1-oxoisoindolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,2,4-oxadiazolilo y 1,2,4-tiadiazolilo.

Cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo y heteroarilo, ya sea una entidad individual o como parte de una entidad más grande, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes opcionales seleccionados del grupo constituido por alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno, oxo (=O), -OH, -SH, (alquil C₁₋₆)O-, (alqueno C₂₋₆)O-, (cicloalquil C₃₋₆)O-, -O(cicloalqueno), (alquil C₁₋₆)S-, (alqueno C₂₋₆)S-, (cicloalquil C₃₋₆)S-, cicloalquenoS-, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(fenilo), -N(fenilo)₂, -CN, -NO₂, -halógeno, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -CHF₂, -OCHF₂, -SCHF₂, -CH₂F, -OCH₂F, -SCF₂, -fenilo, -heterociclilo, -heteroarilo, -Oheteroarilo, -Oheterociclilo, -Ofenilo, -C(=O)fenilo, -C(=O)(alquilo C₁₋₆), -SO₂H, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂fenilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂NH(fenilo), -SO₂N(fenilo)₂, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₆), -CON(alquilo C₁₋₆)₂, -CONH(fenilo) y -CON(fenilo)₂. Los ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen, sin carácter limitante, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, vinilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, oxo, fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CONH₂, -SO₂CH₃, -SO₂fenilo, -CONH(CH₃), -CON(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(CH₃), -SO₂N(CH₃)₂, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, difluorometilo, difluorometoxi, difluorometiltio, fluorometilo, fluorometoxi, fluorometiltio, morfolino, amino, metilamino, dimetilamino, fenilo, fenoxi, fenilcarbonilo, bencilo y acetilo.

La expresión «bioisómero de ácido carboxílico» se refiere a un grupo que es fisicoquímicamente o topológicamente similar al grupo ácido carboxílico o carboxilato. Los ejemplos de isómeros de ácido carboxílico o carboxilato adecuados incluyen, sin carácter limitante, tetrazol, tetrazolato, -CONH-tetrazol, oxadiazol, fosfato (-PO₃H₂), -C(OH)(CF₃)₂, *N*-(aril o heteroaril)sulfonamidas, acilsulfonamidas y ácido sulfónico (-SO₃H) [remítase a Patani y LaVoie, 1996]. Los ejemplos de equivalentes isostéricos sulfonamídicos de grupos carboxi incluyen -C(=O)NHSO₂R^a, -C(=O)NHSO₂N(R^a)₂, -C(=O)NHSO₂NH(R^a), -SO₂NHC(=O)R^a, -SO₂NHC(=O)NHR^a, -SO₂NHR^a y -NHSO₂R^a, donde R^a se selecciona del grupo constituido por alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heterociclilo, heteroarilo y -CF₃.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, se apreciará que las sales no farmacéuticamente aceptables también entran dentro del alcance de la invención ya que estas pueden ser útiles como intermedios en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables o pueden ser útiles durante su almacenamiento o transporte. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, sin carácter limitante, sales de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, carbónico, bórico, sulfámico y bromhídrico, o sales de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como ácido acético, propiónico, butírico, tartárico, maleico, hidroximaleico, fumárico, cítrico, láctico, místico, glucónico, benzoico, succínico, oxálico, fenilacético, metanosulfónico, toluenosulfónico, bencenosulfónico, salicílico sulfanílico, aspártico, glutámico, edético, esteárico, palmítico, oleico, láurico, pantoténico, tánico, ascórbico y valérico.

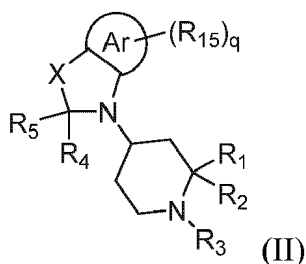
Las sales de bases incluyen, sin carácter limitante, las formadas con cationes farmacéuticamente aceptables, tales como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, amonio y alquilamonio.

Los grupos que contienen nitrógeno de carácter básico se pueden cuaternizar con agentes tales como un haluro de alquilo inferior, tal como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfato de dimetilo y dietilo; y otros.

También se reconocerá que los compuestos de la invención pueden poseer centros asimétricos y, por lo tanto, pueden existir en más de una forma estereoisomérica. La invención también se refiere, por tanto, a compuestos en forma isomérica sustancialmente pura en uno o más centros asimétricos, por ejemplo, más de aproximadamente un 90% de ee, tal como aproximadamente un 95% o 97% de ee o más de un 99% de ee, así como mezclas, incluidas mezclas racémicas, de estos. Tales isómeros se pueden preparar mediante síntesis asimétrica, por ejemplo, utilizando intermedios quirales, o mediante resolución quiral. Los compuestos de la invención pueden existir como isómeros geométricos. La invención también se refiere a compuestos en *cis* (Z) o *trans* (E) sustancialmente puros, o mezclas de estos.

Compuestos de la invención

En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (II):



donde

X es $-(CR_6R_7)_n-$ o $-(CR_6R_7)_m-O-$, $-(CR_6R_7)_m-S(O)_2-$;

Ar es un sistema anular aromático;

5 R₁ es $-CO_2H$ o un bioisómero de ácido carboxílico;

R₂ es hidrógeno;

R₃ es $-C(O)CH(\text{aril})(\text{arilo})$;

R₄ y R₅ son hidrógeno;

R₆ y R₇ son hidrógeno;

10 R₁₃ es alquilo;

cada R₁₅ se selecciona independientemente entre $-\text{alquilo } C_{1-6}$, $-\text{OR}_{13}$, halo y $-\text{CN}$;

m es 2;

n es 3;

q es 0 o 1 o 2;

15 y

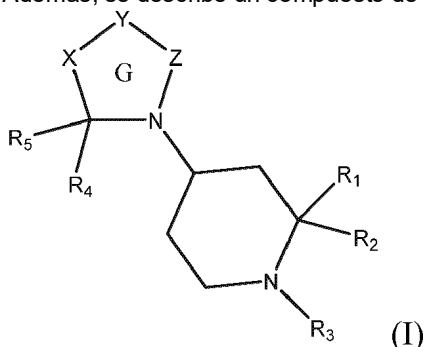
el bioisómero de ácido carboxílico se selecciona del grupo constituido por tetrazol, tetrazolato, $-\text{CONH-tetrazol}$, oxadiazol, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{C}(\text{OH})(\text{CF}_3)_2$, N-(aril o heteroaril)sulfonamidas, acilsulfonamidas y $-\text{SO}_3\text{H}$;

o

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20

Además, se describe un compuesto de fórmula (I):



donde el Anillo G es un anillo de 5 a 8 miembros y

X está ausente o se selecciona entre $-(CR_6R_7)_n-$, $-W-$, $-(CR_6R_7)_m-W-$, $-W-(CR_6R_7)_m-$ y $-(CR_6R_7)_p-W-(CR_6R_7)_p-$;

25 Y es $-CR_8CR_9-$, donde R₈ y R₉, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo o sistema anular aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido;

Z está ausente o se selecciona entre $-CR_4R_5-$, $-CR_6R_7CR_4R_5-$ y $-W-(CR_4R_5)-$;

W se selecciona entre $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-\text{NR}_{10}-$, $-C(O)N(R_{11})-$, $-N(R_{11})C(O)-$, $-C(O)O-$, $-\text{OC}(O)-$, $-S(O)_2N(R_{11})-$, $-N(R_{11})S(O)_2-$, $-N(R_{11})C(O)N(R_{11})-$ y $-N(R_{11})S(O)_2N(R_{11})-$;

30 R₁ se selecciona entre $-CO_2H$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-C(O)C(O)OH$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-C(O)NH_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(O)NH_2$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, un bioisómero de ácido carboxílico y $-\text{CH}_2\text{bioisómero de ácido carboxílico}$;

R₂ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, $-(\text{alquilen } C_{1-6})R_{12}$, $-(\text{alquenilen } C_{2-6})R_{12}$ y $-(\text{alquinilen } C_{2-6})R_{12}$;

R₃ se selecciona entre $-C(O)CH(\text{aril})(\text{arilo})$ y $-C(O)N(\text{aril})(\text{arilo})$;

35 cada R₄ y R₅ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, $-\text{OC}(R_{14})_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(R_{13})_2$, $-\text{CO}_2R_{13}$, $-C(O)R_{13}$, $-C(O)N(R_{13})_2$, $-S(O)_2R_{13}$, $-S(O)_2N(R_{13})_2$, $-C(R_{14})_3$, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, o R₄ y R₅ considerados conjuntamente forman un grupo carbonilo;

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, $-\text{OR}_{13}$, $-\text{SR}_{13}$, halo, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(R_{13})_2$, $-\text{CO}_2R_{13}$, $-C(O)R_{13}$, $-C(O)N(R_{13})_2$, $-S(O)_2R_{13}$, $S(O)_2N(R_{13})_2$, $-C(R_{14})_3$, $-\text{OC}(R_{14})_3$, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, o R₆ y R₇ considerados conjuntamente forman un grupo carbonilo;

40 R₁₀ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-C(R_{14})_3$, $-C(O)R_{13}$, $-C(O)N(R_{13})_2$, $-S(O)R_{13}$, $-S(O)_2R_{13}$, $-S(O)_2N(R_{13})_2$ y $-\text{CO}_2R_{13}$;

R₁₁ se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

R₁₂ se selecciona entre cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo;

45 cada R₁₃ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo,

heterociclilo y heteroarilo;

cada R₁₄ se selecciona independientemente entre hidrógeno y halo;

n se selecciona entre un número entero de 1 a 4;

m se selecciona entre un número entero de 1 a 3;

5 p se selecciona entre un número entero que sea 1 o 2;

donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido; o

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10 En realizaciones particulares de fórmula (I), se aplican uno o más de los siguientes:

el Anillo G es un anillo de 5 a 8 miembros, especialmente un anillo de 7 miembros;

X está ausente o se selecciona entre -(CR₆R₇)_n-, -W-, -(CR₆R₇)_m-W y -(CR₆R₇)_p-W-(CR₆R₇)_p-, especialmente -CR₆R₇-CR₆R₇-, -CR₆R₇-CR₆R₇-CR₆R₇-, -CR₆R₇-CR₆R₇-CR₆R₇-CR₆R₇-, -CR₆R₇-W-, -CR₆R₇-CR₆R₇-W- y -

15 -CR₆R₇-W-, -CR₆R₇-CR₆R₇-W- y -CR₆R₇-W-CR₆R₇-, aún más especialmente -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂W-, -CH₂CH₂W-, -CH₂WCH₂-, por ejemplo, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂O-, -CH₂C(O)NH-, -CH₂NHC(O)-, -CH₂CH₂C(O)NH-, -CH₂CH₂NHC(O)-, -CH₂C(O)NHCH₂-, -CH₂NHC(O)CH₂-, -CH₂S(O)₂NH-, -CH₂NHS(O)₂-, -CH₂CH₂S(O)₂NH-, -CH₂CH₂NHS(O)₂-, -CH₂S(O)₂NHCH₂- y -CH₂NHS(O)₂CH₂-, muy especialmente -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- y -CH₂CH₂O-;

20 Y es -CR₈CR₉-, donde R₈ y R₉, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un sistema anular aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido de cinco o seis miembros, monocíclico, o de ocho a diez miembros, bicíclico. En realizaciones particulares, el sistema anular aromático o heteroaromático se selecciona entre fenilo, piridinilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indanilo, indenilo, coumarinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo,

25 benzo-1,3-dioxalanilo, benzo-1,4-dioxanilo, benzoditiolilo, benzodihidroditiolilo, benzoditianilo, ciclopentil[b]piridinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftalenilo, tetrahidronaftalenilo, benzopirano, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, benzoxazinilo, benzoxadiazinilo y pteridinilo, especialmente fenilo, piridinilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo, más especialmente fenilo, piridinilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, aún más especialmente, fenilo, piridinilo, tiofenilo y pirrolilo, muy especialmente fenilo, piridinilo y tiofenilo, donde cada anillo aromático o heteroaromático puede estar opcionalmente sustituido con uno o más

30 sustituyentes opcionales. Los sustituyentes opcionales particulares incluyen -alquilo C₁₋₆-, -alcoxi C₁₋₆-, halo, -CN, -SO₂alquilo C₁₋₆-, -C(R₁₄)₃ y -OC(R₁₄)₃, especialmente metilo, metoxi, fluoro, cloro, -CN, -SO₂CH₃-, -CF₃ y OCF₃;

35 más especialmente metilo, metoxi, fluoro y cloro, y donde los átomos de azufre pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos carbonilo; Z está ausente o se selecciona entre -CR₄R₅- y -CR₆R₇CR₄R₅-, especialmente está ausente o es -CH₂- y -CH₂CH₂-, muy especialmente está ausente.

40 En realizaciones particulares, X, Y y Z conjuntamente se seleccionan entre -(CR₆R₇)_nCR₈CR₉-, -(CR₆R₇)_mWCR₈CR₉-, -(CR₆R₇)_pW(CR₆R₇)_pCR₈CR₉-, -(CR₆R₇)_pCR₈CR₉(CR₆R₇)_p- y -CR₆R₇-W-

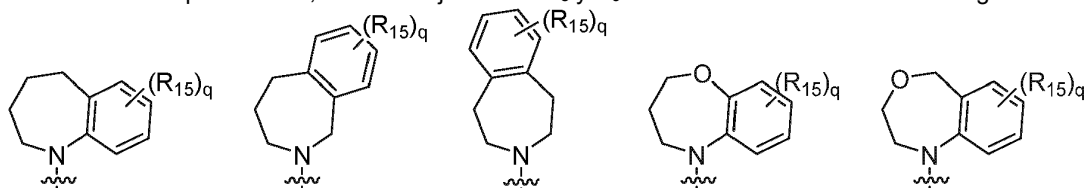
45 -CR₈CR₉-CR₄R₅-, especialmente -CH₂CH₂CR₈CR₉-, -CH₂CH₂CH₂CR₈CR₉-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CR₈CR₉-, -CH₂W-CR₈CR₉-, -CH₂CH₂WCR₈CR₉-, -CH₂WCH₂CR₈CR₉-, -CH₂CH₂CR₈CR₉CH₂-, -CH₂CR₈CR₉CH₂CH₂- y -CH₂WCR₈CR₉CH₂-, más especialmente -CH₂CH₂CR₈CR₉-, -CH₂CH₂CH₂CR₈CR₉-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CR₈CR₉-, -CH₂CH₂OCR₈CR₉-, -CH₂OCH₂CR₈CR₉-, -CH₂CH₂NH-CR₈CR₉-, -CH₂CH₂N(CH₃)-CR₈CR₉-, -CH₂NHCH₂CR₈CR₉-,

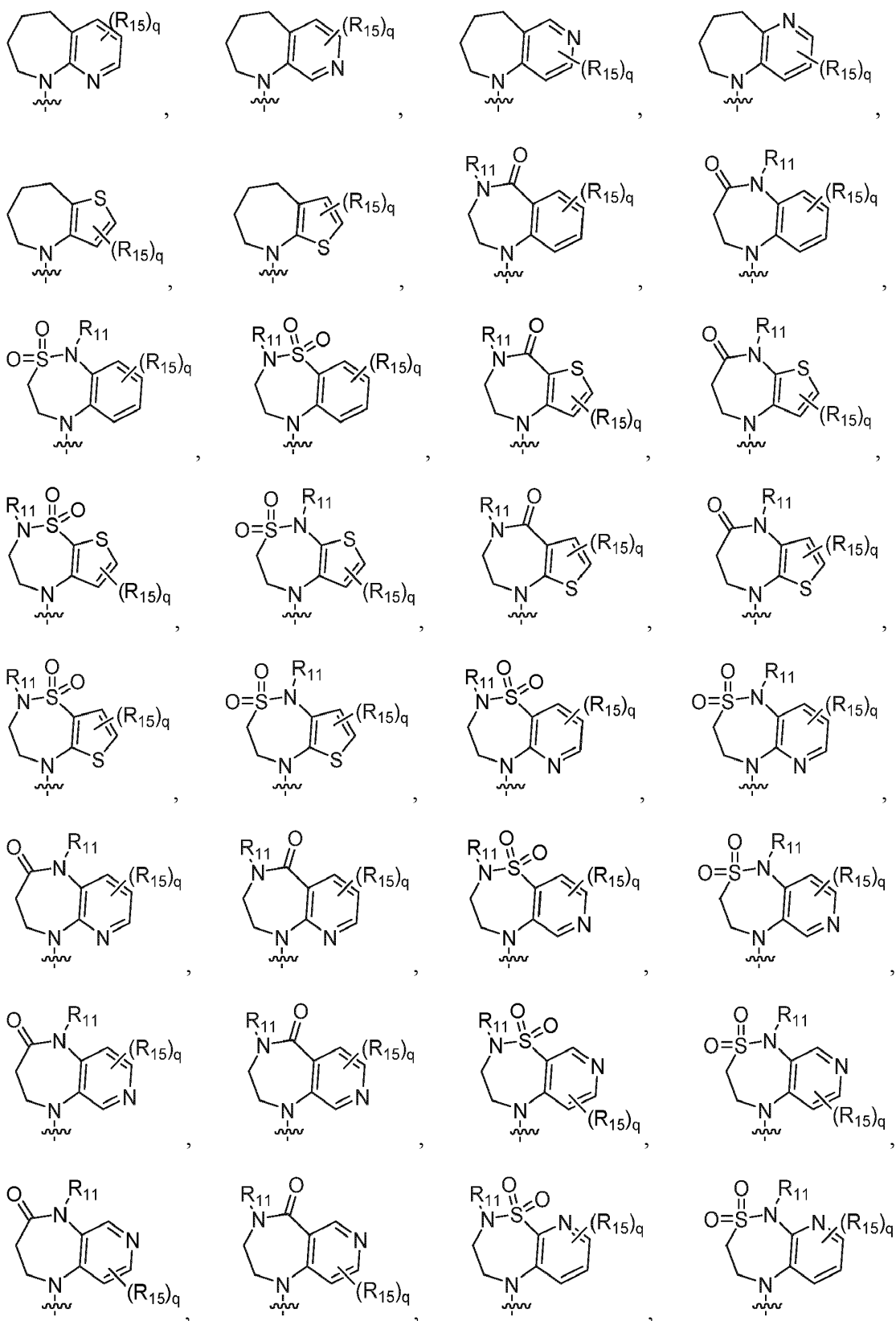
50 -CH₂N(CH₃)CH₂CR₈CR₉-, -CH₂CH₂CR₈CR₉CH₂-, -CH₂CR₈CR₉CH₂-, -CH₂CR₈CR₉CH₂CH₂-, -CH₂OCR₈CR₉CH₂-, -CH₂NHCR₈CR₉CH₂-, -CH₂N(CH₃)CR₈CR₉CH₂-, -CH₂C(O)NHCR₈CR₉-, -CH₂NHC(O)CR₈CR₉-,

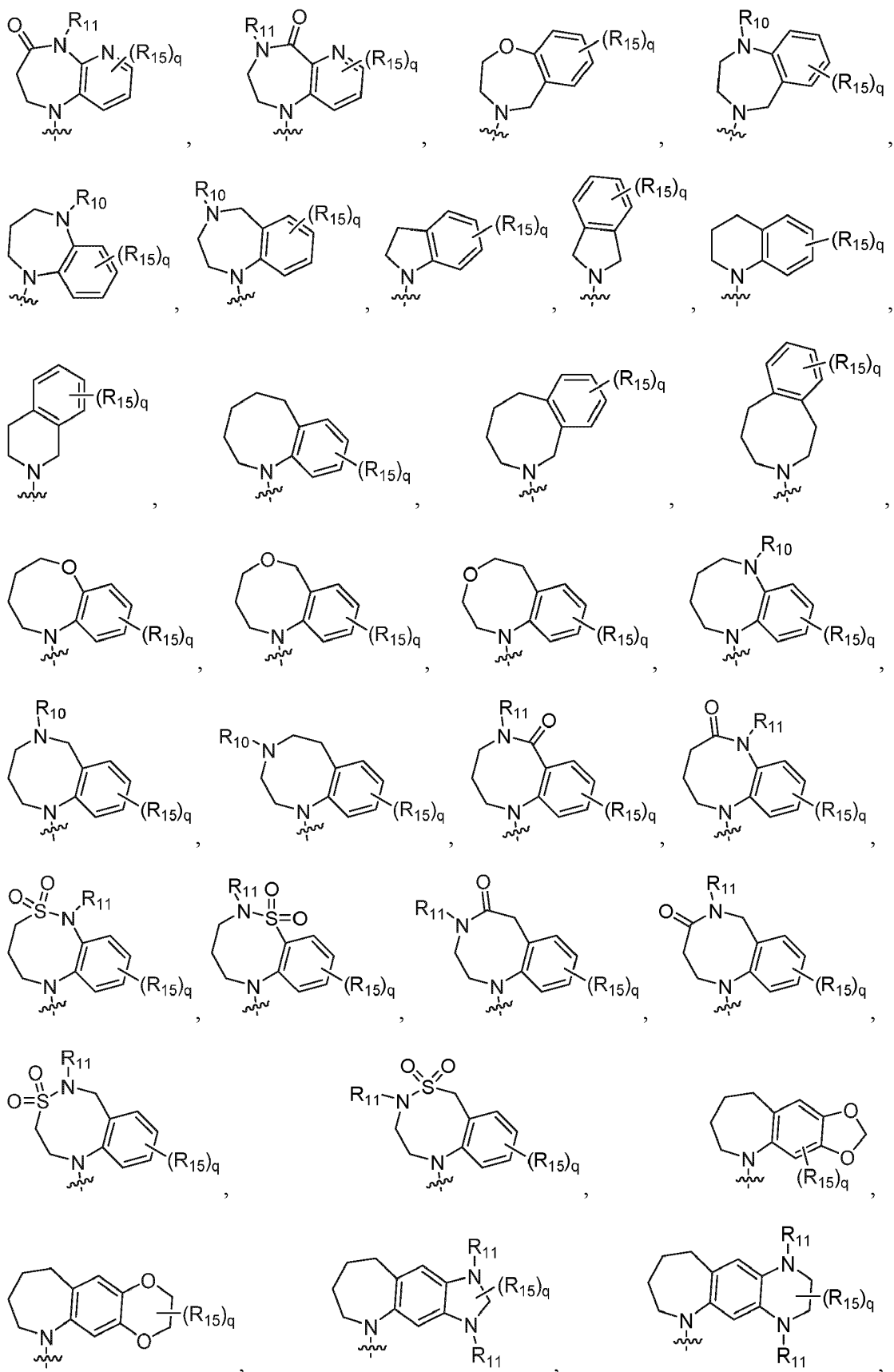
-CH₂CH₂C(O)NHCR₈CR₉-, -CH₂CH₂NHC(O)CR₈CR₉-, -CH₂NHC(O)CH₂CR₈CR₉-, -CH₂C(O)NHCH₂CR₈CR₉-, -CH₂S(O)₂NHCR₈CR₉-, -CH₂NHS(O)₂CR₈CR₉-, -CH₂CH₂S(O)₂NHCR₈CR₉-, -CH₂CH₂NHS(O)₂CR₈CR₉-,

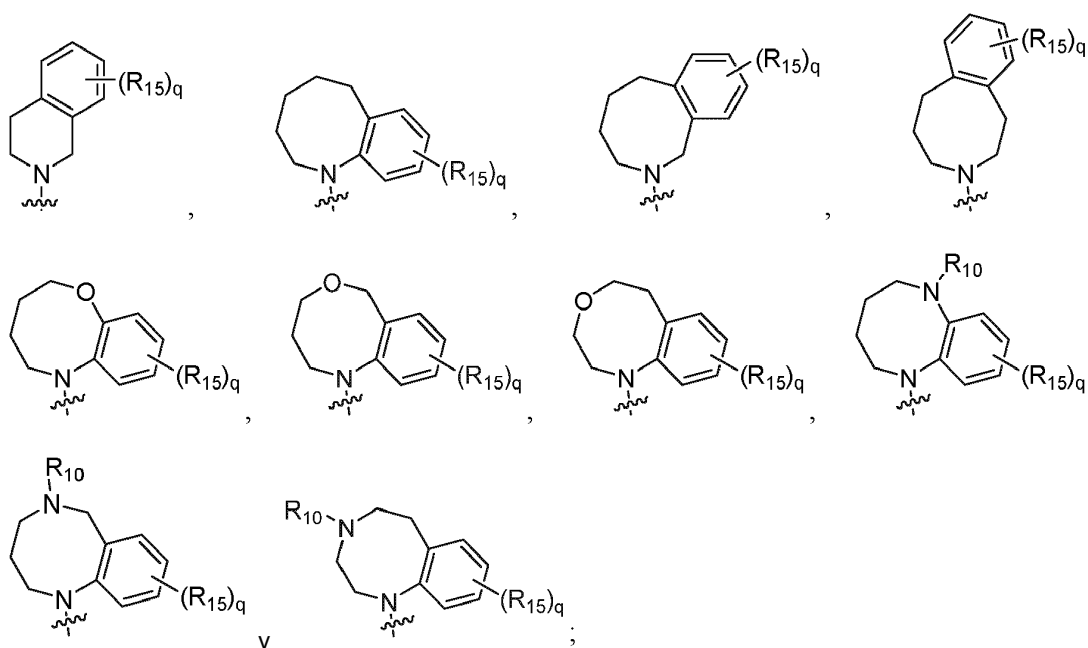
-CH₂NHS(O)₂CH₂CR₈CR₉- y -CH₂S(O)₂NHCH₂CR₈CR₉- muy especialmente -CH₂CH₂CR₈CR₉-, -CH₂CH₂CH₂CR₈CR₉-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CR₈CR₉-, -CH₂CH₂OCR₈CR₉-, -CH₂CH₂OCH₂CR₈CR₉-, -CH₂CH₂NH-CR₈CR₉-, -CH₂CH₂N(CH₃)-CR₈CR₉-, -CH₂NHCH₂CR₈CR₉-, -CH₂N(CH₃)CH₂CR₈CR₉-, -CH₂CH₂CR₈CR₉CH₂-, -CH₂CR₈CR₉CH₂-, -CH₂CR₈CR₉CH₂CH₂-, -CH₂OCR₈CR₉CH₂-, -CH₂NHCR₈CR₉CH₂- y -CH₂N(CH₃)CR₈CR₉CH₂-.

En realizaciones particulares, el Anillo G junto con R₈ y R₉ se selecciona entre uno de los siguientes sistemas anulares:









5 donde cada átomo de carbono en el Anillo G puede estar sustituido con R_4 , R_5 , R_6 o R_7 según sea apropiado, cada R_{15} se selecciona independientemente entre -alquilo C_{1-6} , -alqueniilo C_{2-6} , -alquinilo C_{2-6} , - OR_{13} , - SR_{13} , halo, -CN, - NO_2 , - $N(R_{13})_2$, - CO_2R_{13} , - $CON(R_{13})_2$, - $C(O)R_{13}$, - $S(O)_2R_{13}$, - $S(O)_2N(R_{13})_2$, - $C(R_{14})_3$, - $OC(R_{14})_3$, cicloalquilo, cicloalqueniilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo y q es 0 o un número entero de 1 a 4; y cuando q es menor que el número de sitios en el anillo de arilo o heteroarilo disponibles para la sustitución, los átomos de carbono no sustituidos con R_{15} portan un átomo de hidrógeno;

10 W se selecciona entre -O-, -C(O)-, - $S(O)_2$ -, - $N(R_{10})$ -, -C(O) $N(R_{11})$ -, - $N(R_{11})C(O)$ -, - $S(O)_2N(R_{11})$ - y - $N(R_{11})S(O)_2$ -, especialmente -O- y - $N(R_{10})$;

15 R_1 se selecciona entre - CO_2H , - CH_2CO_2H , -C(O)C(O)OH, -C(O)NH $_2$, -CN, -C(O)NHSO $_2$ (alquilo C_{1-6}), -C(O)NHSO $_2$ (cicloalquilo C_{3-8}), -C(O)NHSO $_2$ fenilo, -C(O)NHSO $_2N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, -C(O)NHSO $_2N$ (cicloalquilo C_{3-8}) $_2$, -C(O)NHSO $_2N$ (alquil C_{1-6})(cicloalquilo C_{3-8}), -C(O)NHSO $_2CF_3$, tetrazol y tetrazolato, especialmente - CO_2H , - CH_2CO_2H , -C(O)NH $_2$, tetrazol, tetrazolato, -C(O)NHSO $_2$ (alquilo C_{1-4}), -C(O)NHSO $_2$ (cicloalquilo C_{3-6}), -C(O)NHSO $_2$ fenilo, -C(O)NHSO $_2CF_3$, -C(O)NHSO $_2N$ (alquilo C_{1-3}) $_2$, -C(O)NHSO $_2N$ (alquil C_{1-3})(cicloalquilo C_{3-6}) y -C(O)NHSO $_2N$ (cicloalquilo C_{3-6}) $_2$; más especialmente - CO_2H y -CONH $_2$, muy especialmente - CO_2H ;

20 R_2 se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -(alquilen C_{1-4}) R_{12} , -(alqueniilen C_{2-4}) R_{12} y -(alquiniilen C_{2-4}) R_{12} , especialmente hidrógeno y alquilo C_{1-6} , más especialmente hidrógeno;

25 R_3 se selecciona entre -C(O)CH(fenil)(fenilo) y -C(O)N(fenil)(fenilo), especialmente -C(O)CH(fenil)(fenilo) donde cada grupo fenilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes opcionales seleccionados entre -alquilo C_{1-6} , -OH, -Oalquilo C_{1-6} , -CN, - NO_2 , halo, - CF_3 , -OCF $_3$, -CHF $_2$, -OCHF $_2$, -CH $_2$ F, -OCH $_2$ F, -NH $_2$, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6}) $_2$, - CO_2H , - CO_2 (alquilo C_{1-6}), -CONH $_2$, -SO $_2$ alquilo C_{1-6} y -SO $_2$ NH $_2$;

30 R_4 y R_5 se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -alqueniilo C_{2-6} , -alquiniilo C_{2-6} , -OH, - CF_3 , -CHF $_2$, -CH $_2$ F, -OCF $_2$, -OCHF $_2$, -OCH $_2$ F, -CN, - NO_2 , -NH $_2$, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6}) $_2$, -NH(arilo), -N(alquil C_{1-6})(fenilo), -N(fenilo) $_2$, - CO_2H , - CO_2 (alquilo C_{1-6}), - CO_2 (alqueniilo C_{2-6}), - CO_2 fenilo, -C(O)NH $_2$, -C(O)NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)N(alquilo C_{1-6}) $_2$, -C(O)(alquilo C_{1-6}), -C(O)(alqueniilo C_{2-6}), -C(O)(alquinilo C_{2-6}), - $S(O)_2$ alquilo C_{1-6} , - $S(O)_2$ arilo, - $S(O)_2$ NH $_2$, - $S(O)_2$ NH(alquilo C_{1-6}) y - $S(O)_2$ N(alquilo C_{1-6}) $_2$, especialmente hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , - CF_3 , -CHF $_2$, -CH $_2$ F, halo, -OH, -OCF $_2$, -OCHF $_2$, -OCH $_2$ F, -CN, - NO_2 , -NH $_2$, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6}) $_2$, - CO_2H , - CO_2 (alquilo C_{1-6}), - CO_2 NH $_2$, - $S(O)_2$ alquilo C_{1-6} , - $S(O)_2$ NH $_2$, - $S(O)_2$ NH(alquilo C_{1-6}), - $S(O)_2$ N(alquilo C_{1-6}) $_2$ y -C(O)(alquilo C_{1-6}), más especialmente hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , - CF_3 , -CHF $_2$, -CH $_2$ F, -OH, -OCF $_2$, -OCHF $_2$, -OCH $_2$ F, -CN, - NO_2 , -NH $_2$, - CO_2H y -CONH $_2$, muy especialmente hidrógeno, -alquilo C_{1-6} y - CF_3 ;

35 cada R_6 y R_7 se selecciona independientemente entre hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -alqueniilo C_{2-6} , -alquiniilo C_{2-6} , halo, -OH, -Oalquilo C_{1-6} , -Oalqueniilo C_{2-6} , -Oalquiniilo C_{2-6} , -CN, - NO_2 , -NH $_2$, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6}) $_2$, -NH(arilo), -N(alquil C_{1-6})(fenilo), -N(fenilo) $_2$, - CO_2H , - CO_2 (alquilo C_{1-6}), - CO_2 (alqueniilo C_{2-6}), - CF_3 , -CHF $_2$, -CH $_2$ F, -OCF $_2$, -OCHF $_2$, -OCH $_2$ F, - CO_2 fenilo, -C(O)NH $_2$, -C(O)NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)N(alquilo C_{1-6}) $_2$, -C(O)(alquilo C_{1-6}), -C(O)(alqueniilo C_{2-6}), -C(O)(alquinilo C_{2-6}), - $S(O)_2$ alquilo C_{1-6} , - $S(O)_2$ arilo, - $S(O)_2$ NH $_2$, - $S(O)_2$ NH(alquilo C_{1-6}) y - $S(O)_2$ N(alquilo C_{1-6}) $_2$, especialmente hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , - CF_3 , -CHF $_2$, -CH $_2$ F, halo, -OH, -OCF $_2$, -OCHF $_2$, -OCH $_2$ F, -Oalquilo C_{1-6} , -CN, - NO_2 , -NH $_2$, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6}) $_2$, - CO_2H , - CO_2 (alquilo C_{1-6}), - CO_2 NH $_2$, - $S(O)_2$ alquilo C_{1-6} , - $S(O)_2$ NH $_2$, - $S(O)_2$ NH(alquilo C_{1-6}), - $S(O)_2$ N(alquilo C_{1-6}) $_2$ y -C(O)alquilo C_{1-6} , más especialmente hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , - CF_3 , -CHF $_2$, -CH $_2$ F, halo, -OH, -OCF $_2$, -OCHF $_2$, -OCH $_2$ F, -CN, - NO_2 , -NH $_2$, - CO_2H y -CONH $_2$, muy especialmente hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , - CF_3 y halo;

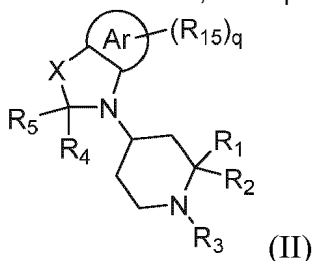
40

45

- R₁₀ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O) (alquilo C₁₋₆), -C(O)(alqueno C₂₋₆), -C(O)(alquino C₂₋₆), -C(O)(alquino C₂₋₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -CO₂ (alqueno C₂₋₆), -CO₂(alquino C₂₋₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -C(O)NH(alqueno C₂₋₆), -C(O)NH(alquino C₂₋₆), -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂alqueno C₂₋₆, -SO₂alquino C₂₋₆, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -SO₂NH(alqueno C₂₋₆), -SO₂NH(alquino C₂₋₆), -SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂CF₃, -SO₂NHC(O)NH₂, -SO₂NHC(O)NH(alquilo C₁₋₆) y -SO₂NHC(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, especialmente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -CO₂H, -CO₂ (alquilo C₁₋₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂alquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂CF₃, -SO₂NHC(O)NH₂, -SO₂NHC(O)NH(alquilo C₁₋₆) y -SO₂NHC(O)N(alquilo C₁₋₆)₂;
- R₁₁ se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁₋₃, especialmente hidrógeno y metilo;
- R₁₂ se selecciona entre cicloalquilo y arilo, especialmente cicloalquilo C₃₋₆ y arilo, más especialmente ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo;
- cada R₁₃ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₅₋₆ y fenilo;
- cada R₁₄ se selecciona independientemente entre hidrógeno y flúor;
- n es 1, 2 o 3, especialmente 2 o 3, más especialmente 3; y
- m es 1 o 2.

En realizaciones particulares, el átomo de carbono estereogénico que porta los sustituyentes R₁ y R₂ está en la configuración S.

- En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (II):



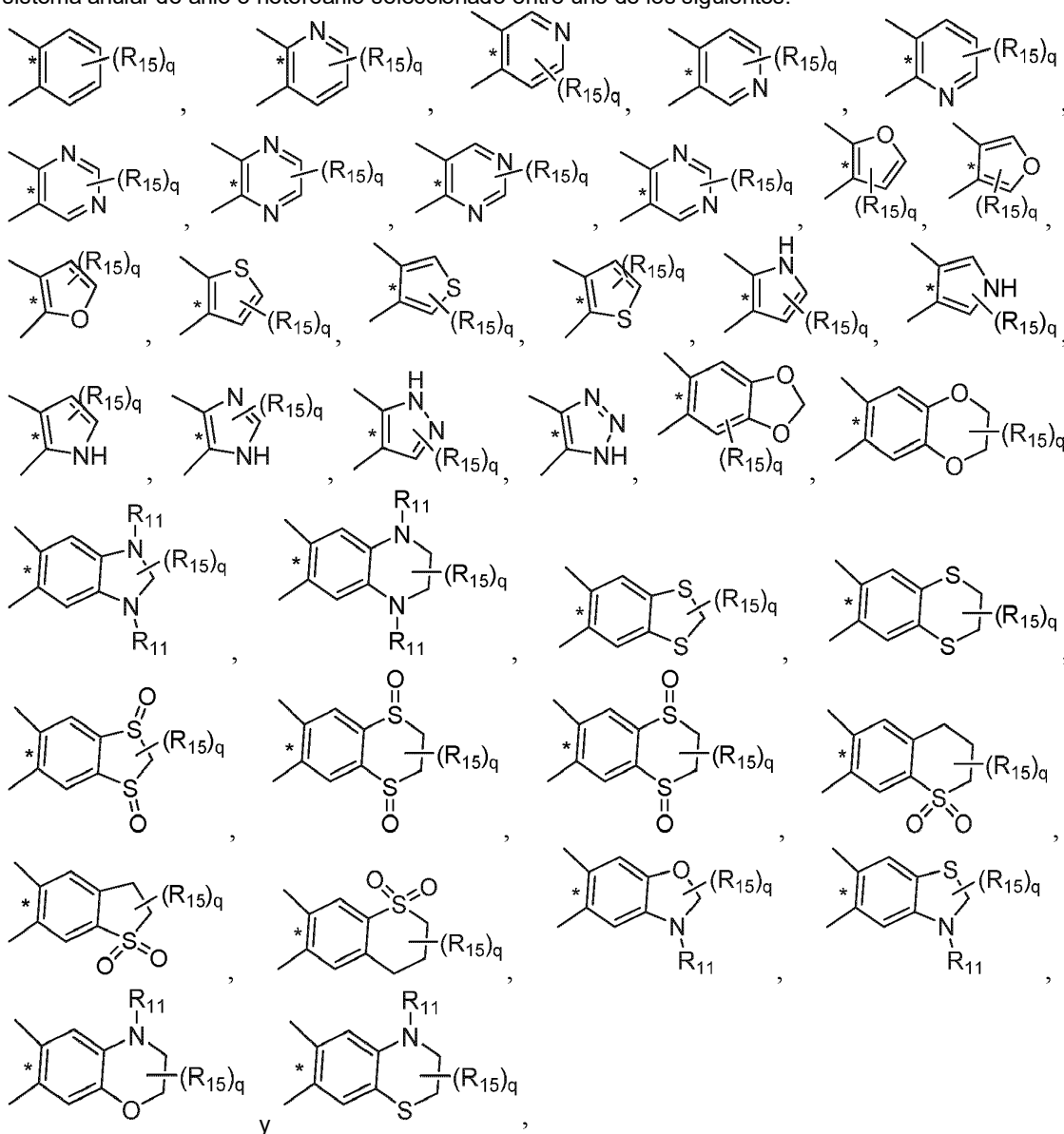
donde

- X se selecciona entre -(CR₆R₇)_n-, -W-, -(CR₆R₇)_m-W-, -W-(CR₆R₇)_m- y -(CR₆R₇)_p-W-(CR₆R₇)_p-;
- Ar es un anillo o sistema anular aromático o heteroaromático;
- R₁ se selecciona entre -CO₂H, -CH₂CO₂H, -C(O)C(O)OH, -CH₂OH, -C(O)NH₂, -CN, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CN, un bioisómero de ácido carboxílico y -CH₂bioisómero de ácido carboxílico;
- R₂ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, -(alqueno C₁₋₆)R₁₂, -(alqueno C₂₋₆)R₁₂ y -(alqueno C₂₋₆)R₁₂;
- R₃ se selecciona entre -C(O)CH(aril)(arilo) y -C(O)N(aril)(arilo);
- cada R₄ y R₅ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, -OC(R₁₄)₃, -CN, -NO₂, -N(R₁₃)₂, -CO₂R₁₃, -C(O)R₁₃, -C(O)N(R₁₃)₂, -S(O)₂R₁₃, -S(O)₂N(R₁₃)₂, -C(R₁₄)₃, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo y heteroarilo, o R₄ y R₅ considerados conjuntamente forman un grupo carbonilo;
- R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, -OR₁₃, -SR₁₃, halo, -CN, -NO₂, -N(R₁₃)₂, -CO₂R₁₃, -C(O)R₁₃, -C(O)N(R₁₃)₂, -S(O)₂R₁₃, S(O)₂N(R₁₃)₂, -C(R₁₄)₃, -OC(R₁₄)₃, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo y heteroarilo, o R₆ y R₇ considerados conjuntamente forman un grupo carbonilo;
- W se selecciona entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -NR₁₀-, -C(O)N(R₁₁)-, -N(R₁₁)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)₂N(R₁₁)-, -N(R₁₁)S(O)₂-, -N(R₁₁)C(O)N(R₁₁)- y -N(R₁₁)S(O)₂N(R₁₁)-;
- R₁₀ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -C(R₁₄)₃, -C(O)R₁₃, -C(O)N(R₁₃)₂, -S(O)R₁₃, -S(O)₂R₁₃, -S(O)₂N(R₁₃)₂ y -CO₂R₁₃;
- R₁₁ se selecciona entre hidrógeno y alquilo;
- R₁₂ se selecciona entre cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo y heteroarilo;
- cada R₁₃ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo y heteroarilo;
- cada R₁₄ se selecciona independientemente entre hidrógeno y halo;
- R₁₅ se selecciona independientemente entre -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, -OR₁₃, -SR₁₃, halo, -CN, -NO₂, -N(R₁₃)₂, -CO₂R₁₃, -CON(R₁₃)₂, -C(O)R₁₃, -S(O)₂R₁₃, -S(O)₂N(R₁₃)₂, -C(R₁₄)₃, -OC(R₁₄)₃, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo y heteroarilo;
- m se selecciona entre un número entero de 1 a 3;
- n se selecciona entre un número entero de 1 a 4;
- p se selecciona entre un número entero que sea 1 o 2;
- q es 0 o un número entero de 1 a 4;
- donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido; o
- una sal farmacéuticamente aceptable de este.

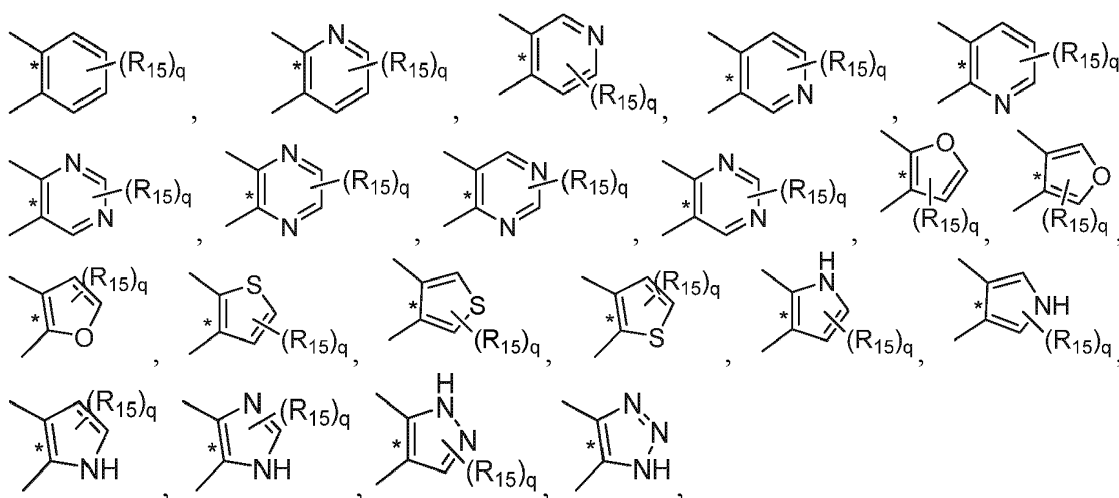
En realizaciones particulares de fórmula (II), se aplican uno o más de los siguientes:

X está ausente o se selecciona entre $-(CR_6R_7)_n-$, $-W-$, $-(CR_6R_7)_m-W-$ y $-(CR_6R_7)_p-W-(CR_6R_7)_q-$, especialmente $-CR_6R_7-CR_6R_7-$, $-CR_6R_7-CR_6R_7-CR_6R_7-$, $-CR_6R_7-CR_6R_7-CR_6R_7-CR_6R_7-$, $-CR_6R_7-W-$, $-CR_6R_7CR_6R_7-W-$ y $-CR_6R_7-W-CR_6R_7-$, más especialmente $-CR_6R_7-CR_6R_7-$, $-CR_6R_7-CR_6R_7-CR_6R_7-$, $-CR_6R_7-CR_6R_7-CR_6R_7-CR_6R_7-$, $-CR_6R_7-W-$, $-CR_6R_7CR_6R_7-W-$ y $-CR_6R_7-W-CR_6R_7-$, por ejemplo, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2W-$, $-CH_2CH_2W-$, $-CH_2WCH_2-$, aún más especialmente $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2C(O)NH-$, $-CH_2NHC(O)-$, $-CH_2CH_2C(O)NH-$, $-CH_2CH_2NHC(O)-$, $-CH_2C(O)NHCH_2-$, $-CH_2NHC(O)CH_2-$, $-CH_2S(O)_2NH-$, $-CH_2NHS(O)_2-$, $-CH_2CH_2S(O)_2NH-$, $-CH_2CH_2NHS(O)_2-$, $-CH_2S(O)_2NHCH_2-$ y $-CH_2NHS(O)_2CH_2-$, muy especialmente $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ y $-CH_2CH_2O-$;

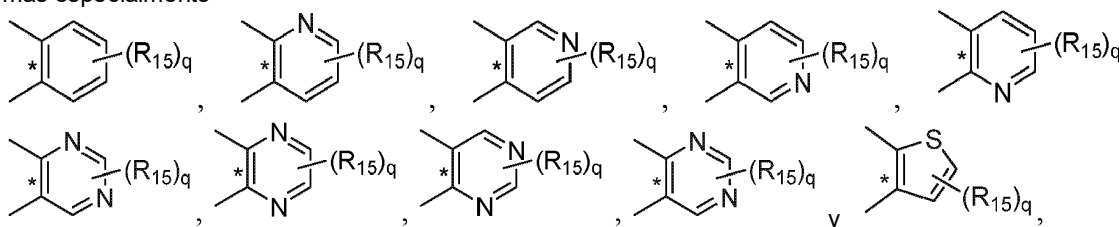
Ar es un sistema anular aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros, monocíclico o de 8 a 10 miembros, bicíclico, por ejemplo, uno seleccionado entre fenilo, piridinilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indanilo, indenilo, coumarinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, benzo-1,3-dioxalanilo, benzo-1,4-dioxanilo, benzoditolilo, benzodihidroditioilo, benzoditianoilo, ciclopentil[b]piridinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftalenilo, tetrahidronaftalenilo, benzopiranoilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, benzoxazinilo, benzoxadiazinilo y pteridinilo, especialmente fenilo, piridinilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo, más especialmente fenilo, piridinilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, aún más especialmente fenilo, piridinilo, tiofenilo y pirrolilo, muy especialmente fenilo, piridinilo y tiofenilo. En algunas realizaciones, Ar es un sistema anular de arilo o heteroarilo seleccionado entre uno de los siguientes:



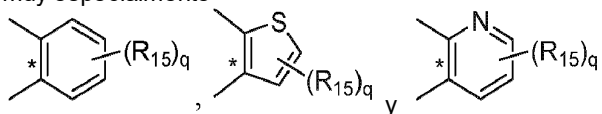
especialmente



5 más especialmente



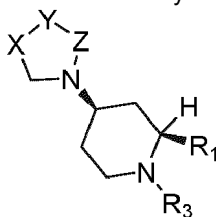
muy especialmente



10 donde * representa el enlace común con el Anillo G; y cuando q es menor que el número de sitios en el anillo de arilo o heteroarilo disponibles para la sustitución, los átomos de carbono no sustituidos con R₁₅ portan un átomo de hidrógeno; R₁ se selecciona entre -CO₂H, -CH₂CO₂H, -C(O)C(O)OH, -C(O)NH₂, -CN, -C(O)NHSO₂(alquilo C₁₋₆), -C(O)NHSO₂(cicloalquilo C₃₋₈), -C(O)NHSO₂fenilo, -C(O)NHSO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)NHSO₂N(cicloalquilo C₃₋₈)₂, -C(O)NHSO₂N(alquilo C₁₋₆)(cicloalquilo C₃₋₈), -C(O)NHSO₂CF₃, tetrazol y tetrazolato, especialmente -CO₂H, -CH₂CO₂H, -C(O)NH₂, tetrazol, tetrazolato, -C(O)NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -C(O)NHSO₂(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)NHSO₂fenilo, -C(O)NHSO₂CF₃, -C(O)NHSO₂N(alquilo C₁₋₃)₂, -C(O)NHSO₂N(alquilo C₁₋₃)(cicloalquilo C₃₋₆) y -C(O)NHSO₂N(cicloalquilo C₃₋₆)₂; más especialmente -CO₂H y -CONH₂, muy especialmente -CO₂H; R₂ se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -(alquilen C₁₋₄)R₁₂, -(alquilen C₂₋₄)R₁₂ y -(alquilen C₂₋₄)R₁₂, especialmente hidrógeno y alquilo C₁₋₆, más especialmente hidrógeno; R₃ se selecciona entre -C(O)CH(fenil)(fenilo) y -C(O)N(fenil)(fenilo), especialmente -C(O)CH(fenil)(fenilo) donde cada grupo fenilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes opcionales seleccionados entre -alquilo C₁₋₆, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, halo, -CF₃, -OCF₃, -CHF₂, -OCHF₂, -CH₂F, -OCH₂F, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -CONH₂, -SO₂alquilo C₁₋₆ y -SO₂NH₂; R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, -OH, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₂, -OCHF₂, -OCH₂F, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(arilo), -N(alquilo C₁₋₆)(fenilo), -N(fenilo)₂, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -CO₂(alqueno C₂₋₆), -CO₂fenilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(alqueno C₂₋₆), -C(O)(alquino C₂₋₆), -S(O)₂alquilo C₁₋₆, -S(O)₂arilo, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂N(alquilo C₁₋₆) y -S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂, especialmente hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, halo, -OH, -OCF₂, -OCHF₂, -OCH₂F, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -CO₂NH₂, -S(O)₂alquilo C₁₋₆, -S(O)₂NH₂, -S(O)NH(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂ y -C(O)(alquilo C₁₋₆), más especialmente hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OH, -OCF₂, -OCHF₂, -OCH₂F, -CN, -NO₂, -NH₂, -CO₂H y -CONH₂, muy especialmente hidrógeno, -alquilo C₁₋₆ y -CF₃; cada R₆ y R₇ se selecciona independientemente entre hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -Oalqueno C₂₋₆, -Oalquino C₂₋₆, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(arilo), -N(alquilo C₁₋₆)(fenilo), -N(fenilo)₂, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -CO₂(alqueno C₂₋₆), -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₂, -OCHF₂, -OCH₂F, -CO₂fenilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(alqueno C₂₋₆), -C(O)(alquino C₂₋₆), -S(O)₂alquilo C₁₋₆, -S(O)₂arilo, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂N(alquilo C₁₋₆) y -S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂, especialmente hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, halo, -OH, -OCF₂, -OCHF₂, -OCH₂F, -Oalquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -CO₂NH₂, -S(O)₂alquilo C₁₋₆, -S(O)₂NH₂, -S(O)NH(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂ y -C(O)alquilo C₁₋₆, más especialmente hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F,

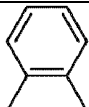
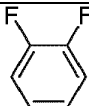
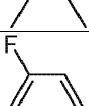
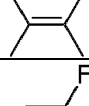
- halo, -OH, -OCF₂, -OCHF₂, -OCH₂F, -CN, -NO₂, -NH₂, -CO₂H y -CONH₂, muy especialmente hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -CF₃ y halo;
- R₁₀ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(alqueno C₂₋₆), -C(O)(alquino C₂₋₆), -C(O)(alquino C₂₋₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -CO₂(alqueno C₂₋₆), -CO₂(alquino C₂₋₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -C(O)NH(alqueno C₂₋₆), -C(O)NH(alquino C₂₋₆), -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂alqueno C₂₋₆, -SO₂alquino C₂₋₆, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -SO₂NH(alqueno C₂₋₆), -SO₂NH(alquino C₂₋₆), -SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂NHC(O)NH₂, -SO₂NHC(O)NH(alquilo C₁₋₆) y -SO₂NHC(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, especialmente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂alquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂CF₃, -SO₂NHC(O)NH₂, -SO₂NHC(O)NH(alquilo C₁₋₆) y -SO₂NHC(O)N(alquilo C₁₋₆)₂;
- R₁₁ se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁₋₃, especialmente hidrógeno y metilo;
- R₁₂ se selecciona entre cicloalquilo y arilo, especialmente cicloalquilo C₃₋₆ y arilo, más especialmente ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo;
- cada R₁₃ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₅₋₆ y fenilo;
- cada R₁₄ se selecciona independientemente entre hidrógeno y flúor;
- cada R₁₅ se selecciona independientemente entre -alquilo C₁₋₆, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -OCF₂, -OCHF₂, -OCH₂F, -CO₂H, -SO₂H, -S(O)₂alquilo C₁₋₆, -S(O)₂arilo, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y -N(alquilo C₁₋₆)₂, especialmente -alquilo C₁₋₆, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, halo, -Oalquilo C₁₋₆, -OCF₂, -OCHF₂, -OCH₂F, -S(O)₂alquilo C₁₋₆, -S(O)₂arilo, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂ y -CN; especialmente -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, halo, -C(R₁₄)₃ y -OC(R₁₄)₃, especialmente metilo metoxi, fluoro, cloro, -CN, -SO₂CH₃, -CF₃ y OCF₃; más especialmente metilo, metoxi y fluoro;
- n es 1, 2 o 3, especialmente 2 o 3, más especialmente 3;
- m es 1 o 2;
- q es 0 o de 1 a 3, especialmente 0 o 1 o 2, más especialmente 0 o 1.

En las Tablas 1 y 2 que figuran a continuación se muestran compuestos particulares de fórmula (I) y (II):



30 Tabla 1

Compuesto	X	Y	Z	R ₁	R ₃
1	-CH ₂ CH ₂ -O-		ausente	-CO ₂ H	-C(O)CH(fenilo) ₂
2	-CH ₂ CH ₂ -O-		ausente	-CO ₂ H	-C(O)CH(fenilo) ₂
3	-CH ₂ CH ₂ -O-		ausente	-CO ₂ H	-C(O)CH(fenilo) ₂
4	-CH ₂ CH ₂ -O-		ausente	-CO ₂ H	-C(O)CH(fenilo) ₂
5	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		ausente	-CO ₂ H	-C(O)CH(fenilo) ₂

6	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		ausente	-CO ₂ H	-C(O)CH(fenilo) ₂
7	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		ausente	-CO ₂ H	-C(O)CH(fenilo) ₂
8	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		ausente	-CO ₂ H	-C(O)CH(fenilo) ₂
9	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		ausente	-CO ₂ H	-C(O)CH(fenilo) ₂

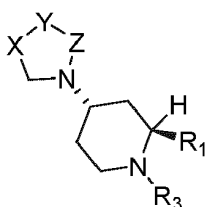
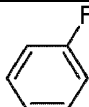


Tabla 2

5

Compuesto	X	Y	Z	R ₁	R ₃
10	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		ausente	-CO ₂ H	-C(O)CH(fenilo) ₂

En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (I) o (II) es uno de los compuestos 1 a 6, 9 y 10, más especialmente los compuestos 1, 2, 3, 4 y 5, más especialmente los compuestos 1, 2 y 5.

10 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son antagonistas selectivos del receptor AT₂. En realizaciones particulares, los antagonistas selectivos del receptor AT₂ presentan un valor de Cl₅₀ para el receptor AT₂ ≤ 100 nM y un valor de Cl₅₀ para el receptor AT₁ > 100 000 nM (10 μM).

15 Los compuestos de la invención se preparan mediante métodos conocidos en la técnica a partir de materiales de partida comercializados.

20 Para la preparación de derivados de piperidina, se pueden utilizar materiales de partida comercializados tales como el ácido (S)-4-oxopiperidin-1,2-carboxílico 1-*tert*-butílico y 2-metílico, y el clorhidrato del (2S,4R)-4-hidroxipiperidin-2-carboxilato de metilo.

R₂ se puede introducir eliminando el hidrógeno α respecto al ácido carboxílico o éster con una base adecuada y alquilando con un agente alquilante adecuado, tal como un haluro de alquilo.

25 R₃ se puede introducir ya sea antes o después de la introducción del grupo heterocíclico que contiene nitrógeno. Si el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno se introduce antes de la introducción de R₃, puede ser necesario proteger el nitrógeno del anillo portador de R₃ durante la reacción de aminación. En la técnica se conocen los grupos protectores de nitrógeno adecuados, por ejemplo, en *Greene y Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, John Wiley & Sons, 1999. Un grupo protector de nitrógeno adecuado es *t*-butoxicarbonilo (Boc).

30 R₃ se puede introducir utilizando un cloruro de ácido tal como Ph₂CHC(O)Cl, en presencia de base, tal como NaHCO₃ o diisopropiletilamina.

Como alternativa, R₃ se puede introducir mediante la formación de una amida con un ácido carboxílico adecuado y el nitrógeno del anillo. La formación de amidas es muy conocida en la técnica y puede implicar la activación del ácido carboxílico, por ejemplo, el grupo carboxi se activa mediante la formación de un cloruro de ácido, carbodiimida, triazol o una sal de uronio o fosfonio de un anión no nucleófilo. En la técnica son muy conocidos los grupos activantes adecuados, que incluyen dicitclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), 2-ciano-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (Oxyma Pure), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-*N,N,N'*-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), tetrafluorofosfato de O-(6-cloro-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HCTU), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP); hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris-(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenamino)dimetilaminomorfolinocarbenio (COMU) y tetrafluoroborato de O-[(etoxicarbonil)cianometilenoamino]-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TOTU).

El heterociclo de N (Anillo G) se puede introducir en el anillo de piperidina, antes o después de la introducción de R₃ y donde R₁ está opcionalmente protegido, donde el anillo de piperidina es un anillo de 4-oxopiperidina. El heterociclo de nitrógeno y la oxopiperidina se combinan y acidifican, por ejemplo, con ácido acético. Posteriormente, se añade un borato, tal como triacetoxihidrobórato de tetrametilamonio, en una atmósfera inerte. Como alternativa, el heterociclo que contiene N se puede introducir mediante métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, Regeer *et al.*, 2010). Por ejemplo, los derivados de 4-hidroxipiperidina, opcionalmente con un grupo protector de carboxi, se tratan con un anhídrido tal como anhídrido tríflico y una base tal como diisopropiletilamina en diclorometano, seguido de un tratamiento a -30 °C con el heterociclo que contiene N deseado con calentamiento hasta temperatura ambiente.

Posteriormente, si es necesario, el ácido carboxílico de R₁ se puede desproteger, por ejemplo, con una base tal como LiOH, y se puede introducir R₃. R₁ y R₃ también se pueden derivatizar adicionalmente si se requiere.

En algunos casos en los que el anillo heterocíclico que contiene N (Anillo G) no está comercializado, este anillo o grupo se puede preparar mediante métodos conocidos. Por ejemplo, se pueden preparar benzo[b]azepinas sustituidas a partir de una 3,4-dihidronaftaleno-1-(2*H*)-ona sustituida de forma adecuada mediante una reacción con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de piridina para proporcionar una oxima, seguida de una reducción y trasposición, por ejemplo, con DIBAL y un tratamiento con NaF y agua. Se pueden preparar benzooxazepinas sustituidas a partir de fenoles sustituidos de forma adecuada mediante un tratamiento con ácido 3-halopropiónico y una ciclación en presencia de ácido tríflico para obtener una croman-4-ona sustituida, la cual se puede tratar posteriormente con clorhidrato de hidroxilamina y DIBAL tal como se ha descrito anteriormente para formar la benzo[b][1,4]oxazepina sustituida.

Métodos de la Invención

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento o la prevención de los síntomas de una afección neuropática.

Los compuestos de fórmula (I) son eficaces en la prevención o atenuación de los síntomas de afecciones neuropáticas que incluyen afecciones neuropáticas primarias y secundarias. Los compuestos de fórmula (I) pueden actuar para tratar, prevenir o atenuar uno o más síntomas asociados con afecciones neuropáticas que incluyen, sin carácter limitante, hiperestesia, hiperalgesia, alodinia y/o dolor urente espontáneo. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se utiliza para prevenir o atenuar uno o más síntomas asociados con afecciones neuropáticas periféricas, cuyos ejemplos ilustrativos incluyen entumecimiento, debilidad, dolor urente, dolor lancinante y pérdida de reflejos. El dolor puede ser intenso e incapacitante. En algunas realizaciones, el síntoma, que es el objeto de la prevención y/o atenuación, es dolor neuropático. Por consiguiente, en un aspecto relacionado, la invención proporciona un compuesto para su uso en la prevención y/o atenuación del dolor neuropático en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz para prevenir o atenuar el dolor de un antagonista del receptor AT₂, que está adecuadamente en forma de una composición farmacéutica.

Hay muchas causas posibles de la neuropatía y el dolor neuropático, y se comprenderá que la presente invención contempla el tratamiento o la prevención de síntomas de cualquier afección neuropática independientemente de la causa. En algunas realizaciones, las afecciones neuropáticas son el resultado de enfermedades de los nervios (neuropatía primaria) y neuropatía que es provocada por una enfermedad sistémica (neuropatía secundaria) tal como, sin carácter limitante: neuropatía diabética; neuropatía asociada con el herpes zóster (culebrilla); neuropatía asociada con la insuficiencia renal crónica; neuropatía amiloidea; neuropatías sensitivas asociadas al VIH; neuropatías hereditarias sensitivas y motoras (HMSN, por sus siglas en inglés); neuropatías hereditarias sensitivas (HSN, por sus siglas en inglés); neuropatías hereditarias sensitivas y neurovegetativas; neuropatías hereditarias con ulceromutilación; neuropatía por nitrofurantoína; neuropatía tomacular; neuropatía provocada por una carencia alimenticia, neuropatía provocada por una insuficiencia renal y el síndrome de dolor regional complejo. Otras causas incluyen actividades repetitivas tales como mecanografiar o trabajar en una cadena de montaje, medicaciones que se sabe que provocan neuropatía periférica tales como varios antirretrovíricos (ddC (zalcitabina) y ddI (didanosina), antibióticos (metronidazol, un antibiótico utilizado para la enfermedad de Crohn, isoniazida utilizada para la tuberculosis), compuestos áuricos (utilizados para la artritis

reumatoide), algunos antineoplásicos (tales como vincristina y otros) y muchos otros. También hay constancia de compuestos químicos que provocan neuropatía periférica que incluyen alcohol, plomo, arsénico, mercurio y plaguicidas organofosforados. Algunas neuropatías periféricas se asocian con procesos infecciosos (tales como el síndrome de Guillain-Barré). En ciertas realizaciones, la afección neuropática es una afección neuropática periférica, que es convenientemente dolor a consecuencia de una lesión nerviosa mecánica o neuropatía diabética dolorosa (PDN, por sus siglas en inglés) o una afección relacionada.

La afección neuropática puede ser aguda o crónica y, con respecto a esto, las personas expertas en la técnica comprenderán que la evolución temporal de una neuropatía variará, en función de su causa subyacente. Con un traumatismo, la aparición de los síntomas puede ser súbita o repentina; sin embargo, los síntomas más graves pueden desarrollarse con el tiempo y persistir durante años. Las neuropatías inflamatorias y algunas metabólicas tienen una evolución semitardía que se prolonga a lo largo de días a semanas. Una evolución prolongada a lo largo de meses normalmente indica una neuropatía tóxica o metabólica. Una neuropatía crónica, lentamente progresiva a lo largo de muchos años como tal ocurre con una neuropatía diabética dolorosa o con la mayoría de las neuropatías hereditarias o con una afección denominada polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP, por sus siglas en inglés). Las afecciones neuropáticas con síntomas que recurren y remiten incluyen el síndrome de Guillain-Barré.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección caracterizada por hipersensibilidad neuronal.

En algunas realizaciones, la afección caracterizada por hipersensibilidad neuronal es una afección hiperalgésica tal como la fibromialgia. En otras realizaciones, la afección es el síndrome del intestino irritable que se caracteriza por hipersensibilidad neuronal en el intestino.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con una regeneración nerviosa atípica.

En algunas realizaciones, el trastorno asociado con una regeneración nerviosa atípica también incluye la hipersensibilidad neuronal. Algunos ejemplos de trastornos asociados con una regeneración nerviosa atípica son mastalgia, cistitis intersticial y vulvodinia. En otras realizaciones, el trastorno es una neuropatía inducida por quimioterapia oncológica.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor inflamatorio.

El dolor relacionado con la inflamación puede ser agudo o crónico y puede deberse a numerosas afecciones que se caracterizan por la inflamación que incluyen, sin carácter limitante, quemaduras tales como quemaduras químicas, friccionales o químicas, enfermedades autoinmunitarias tales como la artritis reumatoide y osteoartritis, enfermedad intestinal inflamatoria tal como la enfermedad de Crohn y la colitis, y otras enfermedades inflamatorias tales como la enfermedad intestinal inflamatoria, carditis, dermatitis, miositis, neuritis y vasculopatías del tejido conjuntivo.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento o la prevención de la alteración de la velocidad de conducción nerviosa.

La alteración de la velocidad de conducción neuronal es un síntoma de daño o disfunción nerviosa y puede estar presente como un síntoma de un gran número de enfermedades o trastornos, particularmente enfermedades o trastornos que presentan parestesia como un síntoma. En algunas realizaciones, la alteración de la velocidad de conducción nerviosa está asociada con una afección neuropática tal como se ha descrito anteriormente. En otras realizaciones, la alteración de la velocidad de conducción nerviosa está asociada con el síndrome del túnel carpiano, la neuropatía cubital, el síndrome de Guillain-Barré, la distrofia muscular facioescapulohumeral y la hernia discal.

La velocidad de conducción nerviosa se determina evaluando la conducción eléctrica de nervios motores y sensitivos en el cuerpo. La velocidad de conducción de los nervios motores se mide mediante la estimulación de un nervio periférico y midiendo el tiempo que se tarda en detectar el impulso eléctrico en el músculo asociado con el nervio. El tiempo que se tarda se mide en milisegundos y se convierte en una velocidad (m/s) teniendo en cuenta la distancia recorrida. La conducción de los nervios sensitivos se evalúa de un modo similar mediante la estimulación de un nervio periférico y el registro en un sitio sensitivo tal como un dedo o una almohadilla plantar.

En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en la producción de analgesia.

En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que padece una afección neuropática, una afección inflamatoria, una alteración de la velocidad de conducción nerviosa, una afección caracterizada por hipersensibilidad neuronal o un trastorno asociado con una regeneración nerviosa atípica. En otras realizaciones, el sujeto es un sujeto que corre el riesgo de desarrollar dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor relacionado con una alteración de la velocidad de conducción nerviosa, una afección caracterizada por hipersensibilidad neuronal o un trastorno asociado con una regeneración

nerviosa atípica.

En otro aspecto más de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular.

5

En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo celular es un cáncer, especialmente donde el cáncer se selecciona entre leucemia, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer ovárico, carcinoma basocelular, carcinoma escamocelular, sarcoides, fibrosarcoma, cáncer de colon, cáncer broncopulmonar y otros cánceres de tumor sólido.

10

En otras realizaciones, el trastorno proliferativo celular es un trastorno proliferativo no canceroso. Los ejemplos de tales trastornos proliferativos no cancerosos incluyen trastornos dermatológicos tales como verrugas, queloides, psoriasis, hipersarcosis y también la reducción en el tejido cicatricial y la remodelación cosmética.

15

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con un desequilibrio entre la reabsorción ósea y la osteogénesis.

20

En algunas realizaciones, el trastorno asociado con un desequilibrio entre la reabsorción ósea y la osteogénesis es la osteoporosis.

25

Los sujetos, individuos o pacientes que se van a tratar son sujetos mamíferos que incluyen, sin carácter limitante, seres humanos, primates, animales de ganadería tales como ovejas, vacas, cerdos, caballos, burros y cabras; animales de experimentación de laboratorio tales como ratones, ratas, conejos y cobayas; animales de compañía tales como gatos y perros o animales salvajes en cautividad tales como los cautivos en zoológicos. En una realización particular, el sujeto es un ser humano.

30

Una «cantidad eficaz» significa una cantidad necesaria para conseguir la respuesta deseada al menos parcialmente, o para retrasar el inicio o inhibir la evolución o detener por completo, el inicio o la evolución de una afección particular que se esté tratando. La cantidad varía dependiendo de la salud y el estado físico del individuo que se vaya a tratar, el grupo taxonómico del individuo que se vaya a tratar, el grado de protección deseado, la formulación de la composición, la evaluación de la situación médica y otros factores relevantes. Cabe esperar que la cantidad entre dentro de un intervalo relativamente amplio que se puede determinar a través de ensayos rutinarios. Una cantidad eficaz en relación con un paciente humano, por ejemplo, puede entrar en el intervalo de aproximadamente 0,1 ng por kg de peso corporal a 1 g por kg de peso corporal por dosificación. La dosificación está preferentemente en el intervalo de 1 µg a 1 g por kg de peso corporal por dosificación, tal como en el intervalo de 1 mg a 1 g por kg de peso corporal por dosificación. En una realización, la dosificación está en el intervalo de 1 mg a 500 mg por kg de peso corporal por dosificación. En otra realización, la dosificación está en el intervalo de 1 mg a 250 mg por kg de peso corporal por dosificación. En otra realización más, la dosificación está en el intervalo de 1 mg a 100 mg por kg de peso corporal por dosificación, tal como hasta 50 mg por kg de peso corporal por dosificación. En otra realización más, la dosificación está en el intervalo de 1 µg a 1 mg por kg de peso corporal por dosificación. Las pautas posológicas se pueden ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, se pueden administrar varias dosis divididas a diario, semanalmente, mensualmente o en otros intervalos de tiempo adecuados, o la dosis se puede reducir proporcionalmente según indiquen las exigencias de la situación.

35

40

45

La referencia en la presente a «tratamiento» y «prevención» se ha de considerar en su contexto más amplio. El término «tratamiento» no implica necesariamente que un sujeto se trate hasta su recuperación total. El «tratamiento» también puede reducir la gravedad de una afección existente. El término «prevención» no significa necesariamente que el sujeto no acabe por contraer una afección patológica. Se puede considerar que el término «prevención» incluye retrasar el inicio de una afección particular. Por consiguiente, el tratamiento y la prevención incluyen el alivio de los síntomas de una afección particular o la prevención o la reducción de otro modo del riesgo de desarrollar una afección particular.

50

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables de estos se pueden administrar junto con otra terapia. La administración puede ser en una única composición o en composiciones separadas de forma simultánea o secuencial de tal modo que ambos compuestos o terapias sean activos a la vez en el cuerpo.

55

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se administran junto con otra terapia para tratar el dolor neuropático o inflamatorio o la afección preexistente que esté provocando el dolor neuropático o inflamatorio, u otra terapia para tratar afecciones caracterizadas por hipersensibilidad neuronal, trastornos asociados con una regeneración nerviosa atípica, trastornos proliferativos o trastornos asociados con un desequilibrio entre la reabsorción ósea y la osteogénesis. En algunas realizaciones, la cantidad del segundo fármaco se puede reducir cuando la administración es junto con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

60

Los fármacos adicionales adecuados para tratar el dolor incluyen opiáceos tales como morfina, codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, acetildihidrocodeína, oxicodona, oximorfona y buprenorfina, y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, acetaminofeno, diflunisal, salsalato, fenacetina, fenoprofeno,

65

cetoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, loxoprofeno, indometacina, sulindaco, etodolaco, ceterolaco, diclofenaco, nabumetona, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, celecoxib, parecoxib, lumiracoxib, etoricoxib, firocoxib, rimesulida y licofelona.

5 Los ejemplos de fármacos para tratar neuropatías incluyen duloxetina, pregabalina, gabapentina, fenitoína, carbamazepina, levocarnitina, antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina y bloqueantes de los canales de sodio tales como lidocaína.

10 Los ejemplos de fármacos quimioterápicos para trastornos proliferativos incluyen cisplatino, carboplatino, camptotecina, carmustina, ciclofosfamida, dactinomicina, daunorrubicina, dexametasona, docetaxel, doxorubicina, etopósido, epirubicina, everolimus, gemcitabina, goserelina, trastuzumab (Herceptin®), idarrubicina, interferón-alfa, irinotecán, metotrexato, mitomicina, oxaliplatino, paclitaxel, raloxifeno, estreptoizocina, tamoxifeno, topotecán, vinblastina, vincristina, abiraterona, fluorouracilo, denosumab, imatinib, gefitinib, lapatinib, pazopanib, rituximab, sunitinib, erlotinib y vorinostat.

15 Los ejemplos de fármacos para tratar trastornos asociados con un desequilibrio entre la osteogénesis y la reabsorción ósea incluyen bisfosfonatos tales como alendronato, risedronato e ibandronato de sodio, raloxifeno, calcitonina, teriparatida, ranelato de estroncio o complementos de calcio.

20 Los ejemplos de fármacos utilizados para tratar afecciones caracterizadas por hipersensibilidad neuronal, tales como el síndrome del intestino irritable, incluyen antagonistas del receptor 5HT₃ tales como alosetrón (Lotronex®).

Los antagonistas del receptor AT₂ de la invención también son útiles en combinación con radioterapia en pacientes con cáncer.

25 Composiciones de la invención

Aunque es posible que, para su uso en terapia, un compuesto de la invención se pueda administrar como un agente químico puro, es preferible presentar el principio activo como una composición farmacéutica.

30 Por tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

35 El portador o portadores deben ser «aceptables» en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no perjudiciales para su receptor.

40 Las formulaciones farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (que incluye yugal y sublingual), vaginal o parenteral (que incluye intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación. Por tanto, los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, portador, excipiente o diluyente convencional, se pueden conformar como composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias de estas, y en tal forma se pueden emplear como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas de estos, todos ellos para el uso oral, en forma de supositorios para la administración rectal; o en forma de soluciones inyectables estériles para el uso parenteral (que incluye el subcutáneo). Tales composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas unitarias de estas pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y tales formas farmacéuticas unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del principio activo acorde con el intervalo de dosificación diaria previsto que se vaya a emplear. Las formulaciones que contienen diez (10) miligramos de principio activo o, en términos más amplios, de 0,1 a doscientos (200) miligramos, por comprimido, son, por consiguiente, formas farmacéuticas unitarias representativas adecuadas. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una amplia variedad de formas farmacéuticas orales y parenterales. Será obvio para los expertos en la técnica que las siguientes formas farmacéuticas pueden comprender, como componente activo, ya sea un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable.

55 Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Los preparados en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, pastillas, cápsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material encapsulante.

60 En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido.

En los comprimidos, el componente activo está mezclado con el portador que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y compactado en la forma y el tamaño deseados.

65

- Los polvos y comprimidos contienen preferentemente de un cinco o diez a aproximadamente un setenta por ciento del compuesto activo. Los portadores adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Se pretende que el término «preparado» incluya la formulación del compuesto activo con material encapsulante como portador que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin portadores, está rodeado por un portador, que, por tanto, está asociado con él. De forma similar, se incluyen obleas y grageas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, pastillas, obleas y grageas se pueden utilizar como formas sólidas adecuadas para la administración oral.
- 5
- 10 Para preparar supositorios, en primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa en ella de forma homogénea, tal como agitando. La mezcla homogénea fundida se vierte entonces en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y de este modo solidificar.
- 15 Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal se pueden presentar como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o espráis que contienen, además del principio activo, portadores tales como los conocidos en la técnica como apropiados.
- 20 Los preparados en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, soluciones acuosas o de agua-propilenglicol. Por ejemplo, los preparados líquidos de inyección parenteral se pueden formular como soluciones en solución acuosa de polietilenglicol.
- 25 Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden formular, por tanto, para la administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua) y se pueden presentar en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de bajo volumen o en recipientes multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo, obtenido mediante el aislamiento aséptico de un sólido estéril o mediante la liofilización de una solución, para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos, antes de su uso.
- 30 Se pueden preparar soluciones acuosas adecuadas para el uso oral disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, saborizantes, agentes estabilizantes y espesantes adecuados, según se desee.
- 35 Las suspensiones acuosas adecuadas para el uso oral se pueden preparar dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica u otros agentes de suspensión muy conocidos.
- 40 También se incluyen preparados en forma sólida que están diseñados para convertirlos, poco antes de su uso, en preparados en forma líquida para la administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estos preparados pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.
- 45 Para la administración tópica a la epidermis, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Las pomadas y cremas se pueden formular, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa, y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes.
- 50 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden el agente activo en una base con sabor, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga; y colutorios que comprenden el principio activo en un portador líquido adecuado.
- 55 Las soluciones o suspensiones se aplican directamente en las fosas nasales por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, pipeta o spray. Las formulaciones se pueden proporcionar en forma de monodosis o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, el paciente puede conseguir esto administrando un volumen predeterminado, apropiado de la solución o suspensión. En el caso de un spray, esto se puede conseguir, por ejemplo, por medio de una bomba dosificadora de spray atomizante. Para mejorar el suministro y la retención nasales, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden encapsular con ciclodextrinas o formular con sus agentes que se espera que mejoren el suministro y la retención en la mucosa nasal.
- 60 La administración al tracto respiratorio también se puede conseguir por medio de una formulación en aerosol en la que se proporciona el principio activo en un envase presurizado con un propelente adecuado tal como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas
- 65

adecuado. El aerosol también puede contener convenientemente un tensioactivo tal como lecitina. La dosis de fármaco se puede controlar proporcionando una válvula dosificadora.

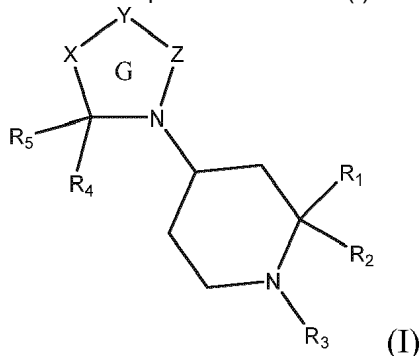
- 5 Como alternativa, los principios activos se pueden proporcionar en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto en una base de polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados amiláceos tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). Convenientemente, el portador en polvo formará un gel en las fosas nasales. La composición en polvo se puede presentar en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o en blísteres a partir de los cuales se puede administrar el polvo por medio de un inhalador.
- 10 En formulaciones diseñadas para la administración al aparato respiratorio, incluidas las formulaciones intranasales, el compuesto generalmente tendrá un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, del orden de 1 a 10 micrómetros o inferior. Un tamaño de partícula de este tipo se puede obtener por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante micronización.
- 15 Cuando se desee, se pueden emplear formulaciones adaptadas para proporcionar una liberación sostenida del principio activo.

20 Los preparados farmacéuticos están preferentemente en formas farmacéuticas unitarias. En tal forma, el preparado se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma farmacéutica unitaria puede ser un preparado envasado, conteniendo el envase cantidades discretas de preparado, tal como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Además, la forma farmacéutica unitaria puede ser una cápsula, comprimido, oblea o gragea de por sí, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en forma envasada.

25 Las composiciones farmacéuticas pueden comprender principios activos adicionales tales como otras terapias para tratar el dolor neuropático o inflamatorio o la afección preexistente que esté provocando el dolor neuropático o inflamatorio o terapias para tratar afecciones caracterizadas por hipersensibilidad neuronal, trastornos asociados con una regeneración nerviosa atípica, trastornos proliferativos o trastornos asociados con un desequilibrio entre la reabsorción ósea y la osteogénesis.

30 REALIZACIONES PREFERIDAS:

Realización 1: Un compuesto de fórmula (I):



- 35 donde el Anillo G es un anillo de 5 a 8 miembros y
 X está ausente o se selecciona entre $-(CR_6R_7)_n-$, $-W-$, $-(CR_6R_7)_m-W-$, $-W-(CR_6R_7)_m-$ y $-(CR_6R_7)_p-W-(CR_6R_7)_p-$;
 Y es $-CR_8CR_9-$, donde R_8 y R_9 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo o sistema anular aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido;
 Z está ausente o se selecciona entre $-CR_4R_5-$, $-CR_6R_7CR_4R_5-$, $-W-CR_4R_5-$;
 W se selecciona entre $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-NR_{10}-$, $-C(O)N(R_{11})-$, $-N(R_{11})C(O)-$, $-C(O)O-$,
 40 $-OC(O)-$, $-S(O)_2N(R_{11})-$, $-N(R_{11})S(O)_2-$, $-N(R_{11})C(O)N(R_{11})-$ y $-N(R_{11})S(O)_2N(R_{11})-$;
 R_1 se selecciona entre $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-C(O)C(O)OH$, $-CH_2OH$, $-C(O)NH_2$, $-CN$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CN$, un bioisómero de ácido carboxílico y $-CH_2$ bioisómero de ácido carboxílico;
 R_2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, $-(alquilen C_{1-6})R_{12}$, $-(alquenilen C_{2-6})R_{12}$ y $-(alquinilen C_{2-6})R_{12}$;
 45 R_3 se selecciona entre $-C(O)CH(aril)(arilo)$ y $-C(O)N(aril)(arilo)$;
 cada R_4 y R_5 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, $-OC(R_{14})_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R_{13})_2$, $-CO_2R_{13}$, $-C(O)R_{13}$, $-C(O)N(R_{13})_2$, $-S(O)_2R_{13}$, $-S(O)_2N(R_{13})_2$, $-C(R_{14})_3$, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, o R_4 y R_5 considerados conjuntamente forman un grupo carbonilo;
 R_6 y R_7 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, $-OR_{13}$, $-SR_{13}$,
 50 halo, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R_{13})_2$, $-CO_2R_{13}$, $-C(O)R_{13}$, $-C(O)N(R_{13})_2$, $-S(O)_2R_{13}$, $S(O)_2N(R_{13})_2$, $-C(R_{14})_3$, $-OC(R_{14})_3$, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, o R_6 y R_7 considerados conjuntamente forman un grupo carbonilo;
 R_{10} se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-C(R_{14})_3$, $-C(O)R_{13}$, $-C(O)N(R_{13})_2$, $-S(O)R_{13}$, $-S(O)_2R_{13}$, $-S(O)_2N(R_{13})_2$ y $-CO_2R_{13}$;

R₁₁ se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

R₁₂ se selecciona entre cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo y heteroarilo;

cada R₁₃ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo y heteroarilo;

5 cada R₁₄ se selecciona independientemente entre hidrógeno y halo;

n se selecciona entre un número entero de 1 a 4;

m se selecciona entre un número entero de 1 a 3;

p se selecciona entre un número entero que sea 1 o 2;

10 donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido; o

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Realización 2: Un compuesto de acuerdo con la realización 1 donde X está ausente o se selecciona entre -(CR₆R₇)_n-, -W-, -(CR₆R₇)_m-W- y -(CR₆R₇)_p-W-(CR₆R₇)_p-.

15

Realización 3: Un compuesto de acuerdo con la realización 1 o la realización 2 donde Y se selecciona a partir de -CR₈CR₉-, donde R₈ y R₉, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo aromático o heteroaromático de cinco o seis miembros, monocíclico o de ocho a diez miembros, bicíclico seleccionado entre fenilo, piridinilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indanilo, indenilo, coumarinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, benzo-1,3-dioxalanilo, benzo-1,4-dioxanilo, benzoditiolilo, benzodihidroditiolilo, benzoditianilo, ciclopentil[b]piridinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftalenilo, tetrahidronaftalenilo, benzopiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, benzoxazinilo, benzoxadiazinilo y pteridinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

20

Realización 4: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 3, donde Z está ausente o se selecciona entre -CR₄R₅- y -CR₆R₇CR₄R₅-.

25

Realización 5: Un compuesto de acuerdo con la realización 4, donde W se selecciona entre -O-, -C(O)-, -S(O)₂-, -N(R₁₀)-, -C(O)N(R₁₁)-, -N(R₁₁)C(O)-, -S(O)₂N(R₁₁)- y -N(R₁₁)S(O)₂-.

30

Realización 6: Un compuesto de acuerdo con la realización 5, donde W es -O- o -NR₁₀-.

Realización 7: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 6, donde R₁ se selecciona entre -CO₂H, -CH₂CO₂H, -C(O)C(O)OH, -C(O)NH₂, -CN, -C(O)NHSO₂(alquilo C₁₋₆), -C(O)NHSO₂(cicloalquilo C₃₋₈), -C(O)NHSO₂fenilo, -C(O)NHSO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)NHSO₂N(cicloalquilo C₃₋₈)₂, -C(O)NHSO₂N(alquil C₁₋₆)(cicloalquilo C₃₋₈), -C(O)NHSO₂CF₃, tetrazol y tetrazolato.

35

Realización 8: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 7, donde R₂ se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C₁₋₆-, -(alquilen C₁₋₄)R₁₂-, -(alquilen C₂₋₄)R₁₂ y -(alquilen C₂₋₄)R₁₂.

40

Realización 9: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 8, donde R₃ se selecciona entre -C(O)CH(fenil)(fenilo) y -C(O)N(fenil)(fenilo).

45

Realización 10: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde cada R₄ y R₅ se selecciona independientemente entre hidrógeno, -alquilo C₁₋₆-, -alqueno C₂₋₆-, -alquino C₂₋₆-, halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₆-, -Oalqueno C₂₋₆-, -Oalquino C₂₋₆-, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(arilo), -N(alquil C₁₋₆)(fenilo), -N(fenilo)₂, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -CO₂(alqueno C₂₋₆), -CO₂fenilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(alqueno C₂₋₆), -C(O)(alquino C₂₋₆), -S(O)₂alquilo C₁₋₆-, -S(O)₂arilo, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₆) y -S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂.

50

Realización 11: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 11, donde cada R₆ y R₇ se selecciona independientemente entre hidrógeno, -alquilo C₁₋₆-, -alqueno C₂₋₆-, -alquino C₂₋₆-, halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₆-, -Oalqueno C₂₋₆-, -Oalquino C₂₋₆-, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(arilo), -N(alquil C₁₋₆)(fenilo), -N(fenilo)₂, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -CO₂(alqueno C₂₋₆), -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₂, -OCHF₂, -OCH₂F, -CO₂fenilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(alqueno C₂₋₆), -C(O)(alquino C₂₋₆), -S(O)₂alquilo C₁₋₆-, -S(O)₂arilo, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₆) y -S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂.

55

Realización 12: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 11, donde R₁₀ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆-, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(alqueno C₂₋₆), -C(O)(alquino C₂₋₆), -C(O)(alquino C₂₋₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -CO₂(alqueno C₂₋₆), -CO₂(alquino C₂₋₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -C(O)NH(alqueno C₂₋₆), -C(O)NH(alquino C₂₋₆), -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂alquilo C₁₋₆-, -SO₂alqueno C₂₋₆-, -SO₂alquino C₂₋₆-, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -SO₂NH(alqueno C₂₋₆), -SO₂NH(alquino C₂₋₆), -SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂CF₃, -SO₂NHC(O)NH₂, -SO₂NHC(O)NH(alquilo C₁₋₆) y -SO₂NHC(O)N(alquilo C₁₋₆)₂.

60

65

Realización 13: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 11, donde R₁₁ se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁₋₃.

5 Realización 14: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 13, donde R₁₂ se selecciona entre cicloalquilo y arilo.

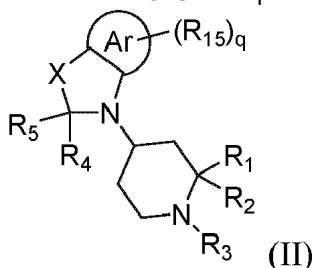
Realización 15: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 14, donde cada R₁₃ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₅₋₆ y fenilo.

10

Realización 16: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 15, donde n es 2 o 3.

Realización 17: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 16, donde m es 1 o 2.

15 Realización 18: Un compuesto de acuerdo con la realización 1, que es un compuesto de fórmula (II):



donde

X se selecciona entre $-(CR_6R_7)_n-$, $-W-$, $-(CR_6R_7)_m-W-$, $-W-(CR_6R_7)_m-$ y $-(CR_6R_7)_p-W-(CR_6R_7)_p-$;

Ar es un anillo o sistema anular aromático o heteroaromático;

20 R₁ se selecciona entre $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-C(O)C(O)OH$, $-CH_2OH$, $-C(O)NH_2$, $-CN$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CN$, un bioisómero de ácido carboxílico y $-CH_2$ bioisómero de ácido carboxílico;

R₂ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, $-(alquilen\ C_{1-6})R_{12}$, $-(alquilen\ C_{2-6})R_{12}$ y $-(alquilen\ C_{2-6})R_{12}$;

R₃ se selecciona entre $-C(O)CH(aril)(arilo)$ y $-C(O)N(aril)(arilo)$;

25 cada R₄ y R₅ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, $-OC(R_{14})_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R_{13})_2$, $-CO_2R_{13}$, $-C(O)R_{13}$, $-C(O)N(R_{13})_2$, $-S(O)_2R_{13}$, $-S(O)_2N(R_{13})_2$, $-C(R_{14})_3$, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo y heteroarilo, o R₄ y R₅ considerados conjuntamente forman un grupo carbonilo;

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, $-OR_{13}$, $-SR_{13}$, halo, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R_{13})_2$, $-CO_2R_{13}$, $-C(O)R_{13}$, $-C(O)N(R_{13})_2$, $-S(O)_2R_{13}$, $S(O)_2N(R_{13})_2$, $-C(R_{14})_3$, $-OC(R_{14})_3$, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo y heteroarilo, o R₆ y R₇ considerados conjuntamente forman un grupo carbonilo;

30

W se selecciona entre $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-NR_{10}-$, $-C(O)N(R_{11})-$, $-N(R_{11})C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-S(O)_2N(R_{11})-$, $-N(R_{11})S(O)_2-$, $-N(R_{11})C(O)N(R_{11})-$ y $-N(R_{11})S(O)_2N(R_{11})-$;

35 R₁₀ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-C(R_{14})_3$, $-C(O)R_{13}$, $-C(O)N(R_{13})_2$, $-S(O)R_{13}$, $-S(O)_2R_{13}$, $-S(O)_2N(R_{13})_2$ y $-CO_2R_{13}$;

R₁₁ se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

R₁₂ se selecciona entre cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo y heteroarilo;

cada R₁₃ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo y heteroarilo;

40

cada R₁₄ se selecciona independientemente entre hidrógeno y halo;

cada R₁₅ se selecciona independientemente entre $-alquilo\ C_{1-6}$, $-alqueno\ C_{2-6}$, $-alquino\ C_{2-6}$, $-OR_{13}$, $-SR_{13}$, halo, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R_{13})_2$, $-CO_2R_{13}$, $-CON(R_{13})_2$, $-C(O)R_{13}$, $-S(O)_2R_{13}$, $-S(O)_2N(R_{13})_2$, $-C(R_{14})_3$, $-OC(R_{14})_3$, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo y heteroarilo;

m se selecciona entre un número entero de 1 a 3;

45

n se selecciona entre un número entero de 1 a 4;

p se selecciona entre un número entero que sea 1 o 2; y

q es 0 o un número entero de 1 a 4;

donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido; o

50

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Realización 19: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un portador farmacéuticamente aceptable.

55 Realización 20: Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor neuropático.

Realización 21: Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección caracterizada por hipersensibilidad neuronal.

Realización 22: Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor inflamatorio.

Realización 23: Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento o la prevención de la alteración de la velocidad de conducción nerviosa.

Realización 24: Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en la producción de analgesia.

Realización 27: Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular.

Realización 28: Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con un desequilibrio entre la reabsorción ósea y la osteogénesis.

Realización 29: Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado con una regeneración nerviosa atípica.

EJEMPLOS

Abreviaturas

ac.: acuoso; DCE: 1,2-dicloroetano; DCM: diclorometano; DIBAL-H: hidruro de diisobutilaluminio; DIPEA: diisopropiletilamina; DMP: peryodinato de Dess Martin; EtOAc: acetato de etilo; (ES⁺): ionización por electronebulización, modo positivo; h: horas; HCl: ácido clorhídrico; HPLC: cromatografía líquida de alta resolución; *i*-PrOH: isopropanol; LCMS: cromatografía líquida - espectrometría de masas; LiOH: hidróxido de litio; M: molar; [M+H]⁺: ión molecular protonado; MeCN: acetonitrilo; MeOH: metanol; min: minutos; MS: espectrometría de masas; m/z: relación de la masa respecto a la carga; NaOH: hidróxido de sodio; TA: temperatura ambiente (aprox. 20 °C); t_R: tiempo de retención; sat.: saturado; SCX: intercambio catiónico fuerte; THF: tetrahidrofurano; UV: ultravioleta

Condiciones Experimentales Generales

Todos los materiales de partida y disolventes se obtuvieron de proveedores comerciales o se prepararon de acuerdo con procedimientos de la bibliografía.

La cromatografía en gel de sílice se realizó en un sistema automático de cromatografía flash, tal como el sistema CombiFlash Companion o CombiFlash Rf, utilizando cartuchos de sílice preempaquetada RediSep® Rf (malla 230-400, 40-63 µm).

Los experimentos analíticos de LCMS para determinar los tiempos de retención y los iones de masa asociados se realizaron utilizando un sistema de HPLC Agilent de la serie 1200 acoplado a un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Agilent de la serie 6110 o 6120 operando con uno de los métodos analíticos que se describen más adelante.

Las purificaciones preparativas por HPLC se realizaron utilizando una columna Waters X-Select CSH C18, 5 µm, 19 x 50 mm utilizando un gradiente de ácido fórmico al 0,1% en MeCN y ácido fórmico acuoso al 0,1%. Las fracciones se recogieron después de la detección por UV a una longitud de onda única medida con un detector de longitud de onda variable en un instrumento de HPLC preparativa Gilson 215 o Varian PrepStar, o la detección de iones de masa y UV a una longitud de onda única medida con un espectrómetro de masas cuadrupolo simple ZQ, con electronebulización de iones positivos y negativos, y detección de doble longitud de onda en un instrumento de LCMS Waction FractionLynx.

La resina de SCX se adquirió de Sigma Aldrich o Silicycle y se lavó con MeOH antes de su uso.

Métodos Analíticos

Método 1 - Método ácido de 4 min

Columna: Waters X-Select CSH C18, 2,5 µm, 4,6 x 30 mm
 Detección: UV a 254 nm (o 215 nm), método de ionización de MS - electronebulización
 Disolvente A: agua / 0,1% de ácido fórmico
 Disolvente B: MeCN / 0,1% de ácido fórmico

Gradiente:

Tiempo	% de A	% de B	Caudal (mL/min)
0,0	95	5	2,5
3,0	5	95	2,5
3,01	5	95	4,5
3,5	5	95	4,5
3,6	95	5	3,5
4,0	95	5	2,5

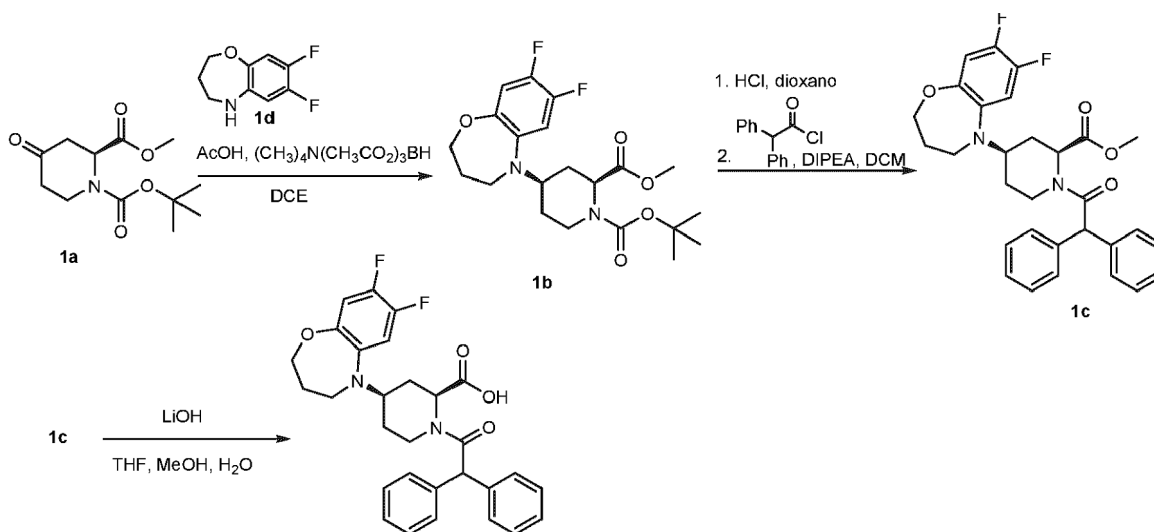
Método 2 - Método ácido de 15 min

Columna: Waters X-Select CSH C18, 2,5 µm, 4,6 x 30 mm
 Detección: UV a 254 nm (o 215 nm), método de ionización de MS - electronebulización
 Disolvente A: agua / 0,1% de ácido fórmico
 Disolvente B: MeCN / 0,1% de ácido fórmico
 Gradiente:

5

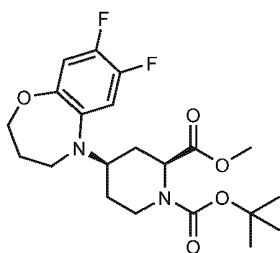
Tiempo	% de A	% de B	Caudal (mL/min)
0,0	95,0	5,0	2,5
14,0	5,0	95,0	2,5
14,01	5,0	95,0	4,5
14,50	5,0	95,0	4,5
14,60	95,0	5,0	3,5
15,00	95,0	5,0	2,5

Ejemplo 1: Compuesto 1 Ácido (2*S*,4*R*)-4-(7,8-difluoro-3,4-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-il)-1-(2,2-difenilacetil)piperidin-2-carboxílico



10

Procedimiento para la preparación de 1b

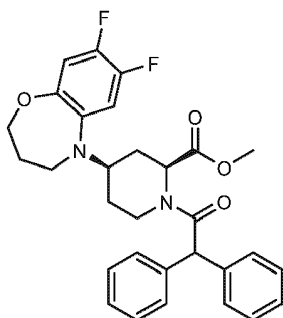


15

Una solución de (S)-4-oxopiperidin-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 2-metilo (290 mg, 1,13 mmol) en AcOH (2 mL) se trató con una solución de 7,8-difluoro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepina (150 mg, 0,81 mmol) en DCE (2 mL), seguida de Ti(*i*PrO)₄ (0,24 mL, 0,81 mmol) y a continuación triacetoxiborohidruro de sodio (275 mg, 1,30 mmol) en tres porciones en 15 min. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 64 h. Después de este tiempo, la mezcla se concentró al vacío sobre gel de sílice y el producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-40% de EtOAc en isohexano) para proporcionar (2*S*,4*R*)-4-(7,8-difluoro-3,4-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-il)piperidin-1,2-dicarboxilato

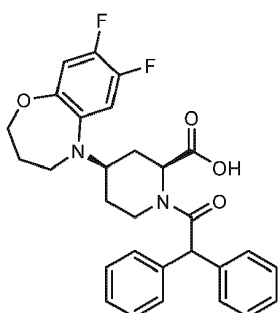
de 1-*tert*-butilo y 2-metilo **1b** (150 mg, 42%) como una goma incolora: m/z 427 [M+H]⁺ (ES⁺) a t_R 2,67 min (Método 1).

Procedimiento para la preparación de 1c



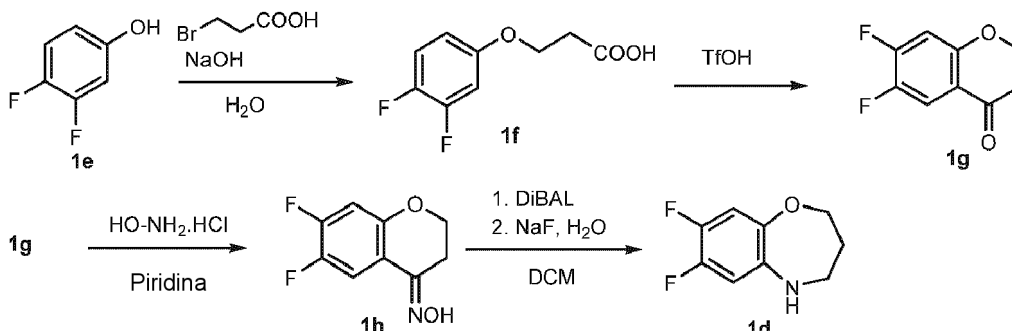
5 Una solución de (2*S*,4*R*)-4-(7,8-difluoro-3,4-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-il)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 2-metilo **1b** (155 mg, 0,363 mmol) en DCM (1 mL) se trató con HCl 4 M en dioxano (1,4 mL, 5,6 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 h y a continuación se concentró al vacío. El sólido resultante se disolvió en DCM (2 mL) y la solución se enfrió con agua-hielo y se trató con DIPEA (250 μ L, 1,4 mmol) seguida de cloruro de 2,2-difenilacetilo (99 mg, 0,43 mmol). La mezcla se calentó hasta TA, se agitó durante 1,5 h y a continuación se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-45% de EtOAc en isohexano) para proporcionar (2*S*,4*R*)-4-(7,8-difluoro-3,4-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-il)-1-(2,2-difenilacetil)piperidin-2-carboxilato de metilo **1c** (170 mg, 75%) como un sólido blanco: m/z 521 [M+H]⁺ (ES⁺) a t_R 2,78 min (Método 1).

15 Procedimiento para la preparación de 1



20 Una mezcla de (2*S*,4*R*)-4-(7,8-difluoro-3,4-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-il)-1-(2,2-difenilacetil)piperidin-2-carboxilato de metilo **1c** (170 mg, 0,33 mmol) y LiOH (12 mg, 0,49 mmol) en THF (2 mL), MeOH (0,5 mL) y agua (0,5 mL) se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se acidificó con HCl 1 M y a continuación se concentró al vacío. El residuo se repartió entre DCM (5 mL) y agua (5 mL) y la mezcla se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba. La solución orgánica se concentró al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50% de (AcOH al 1% en EtOAc) en isohexano) para proporcionar el ácido (2*S*,4*R*)-4-(7,8-difluoro-3,4-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-il)-1-(2,2-difenilacetil)piperidin-2-carboxílico **1** (123 mg, 74%) como un sólido blanco: m/z 507 [M+H]⁺ (ES⁺), 505 [M-H]⁻ (ES⁻) a t_R 7,49 min (Método 2).

Procedimiento para la preparación de 1d



30 Paso 1: Una mezcla de 3,4-difluorofenol **1e** (5,0 g, 38 mmol), ácido 3-bromopropanoico (6,5 g, 42 mmol) y NaOH (3,1 g, 77 mmol) en agua (50 mL) se sometió a reflujo durante 4,5 h. Después de enfriar hasta TA, el pH de la mezcla de reacción se ajustó hasta \square 2 mediante la adición de HCl 3 M y el producto se extrajo con EtOAc (200 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera sat., se secó con MgSO₄ y se filtró. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por

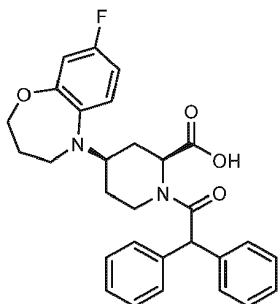
cromatografía en gel de sílice (0-60% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el ácido 3-(3,4-difluorofenoxi)propanoico **1f** (1,9 g, 22%) en forma de un sólido de color crema: m/z 201 [M-H]⁻ (ES⁻) a t_R 1,71 min (Método 1).

Paso 2: Una mezcla de ácido 3-(3,4-difluorofenoxi)propanoico **1f** (0,50 g, 2,5 mmol) y ácido triflico (5,0 mL, 56 mmol) se agitó a TA durante 18 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre agua-hielo (30 mL). El sólido resultante se recogió por filtración para proporcionar 6,7-difluorocroman-4-ona **1g** (370 mg, 81%) como un sólido blanco: m/z 185 [M+H]⁺ (ES⁺) a t_R 1,76 min (Método 1).

Paso 3: Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,3 g, 4 mmol) a una solución agitada de 6,7-difluorocroman-4-ona **1g** (0,4 g, 2 mmol) en piridina (4 mL). La mezcla se agitó a TA durante 20 h y a continuación se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (25 mL) y agua (30 mL). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (25 mL), a continuación las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera sat. (25 mL), se secaron con MgSO₄ y se filtraron. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, 0-50% de EtOAc en isohexano) para proporcionar la oxima de la 6,7-difluorocroman-4-ona **1h** (275 mg, 69%) como un sólido blanco: m/z 200 [M+H]⁺ (ES⁺) a t_R 1,85 min (Método 1).

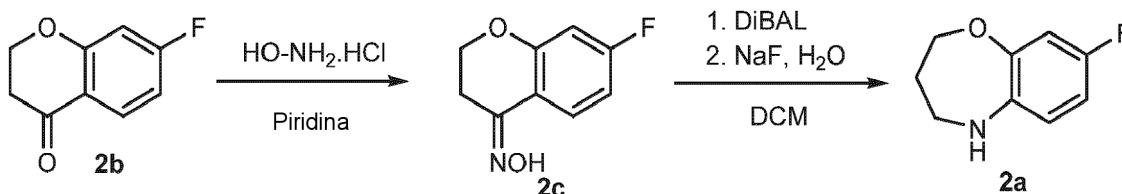
Paso 4: Se añadió DIBAL-H (1 M en hexano, 8,1 mL, 8,1 mmol) en porciones a una solución agitada de la oxima de la 6,7-difluorocroman-4-ona **1h** (270 mg, 21,4 mmol) en DCM (12 mL) a lo largo de 10 min en una atmósfera de nitrógeno y a la vez que se enfriaba con agua-hielo. Después de 5 min, la solución se calentó hasta TA y se agitó durante 5 h. La mezcla se enfrió con agua-hielo y se añadió con precaución NaF en polvo (2 g), seguido de agua (1 mL). La suspensión se agitó durante 30 min y a continuación se filtró a través de celite, que se lavó a continuación con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, 0-50% de EtOAc en isohexano) para proporcionar 7,8-difluoro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina **1d** (170 mg, 66%) como un sólido blanco: m/z 186 [M+H]⁺ (ES⁺) a t_R 1,56 min (Método 1).

Ejemplo 2: Compuesto 2 Ácido (2*S*,4*R*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(8-fluoro-3,4 dihidrobenzo[b][1,4] oxazepin-5(2*H*)-il)piperidin-2-carboxílico



Se preparó el ácido (2*S*,4*R*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(8-fluoro-3,4 dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-5(2*H*)-il)piperidin-2-carboxílico **2** (48 mg, 34% para el paso final) esencialmente del mismo modo que para el Compuesto **1** (Ejemplo 1), con la excepción de que se utilizó 7-fluoro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina **2a** en lugar de 7,8-difluoro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina **1d** en el paso 1: m/z 489 [M+H]⁺ (ES⁺) a t_R 7,18 min (Método 2).

Procedimiento para la preparación de 2a



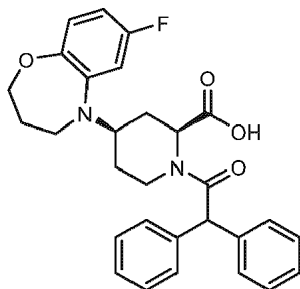
Paso 1: Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,46 g, 6,6 mmol) a una solución agitada de 7-fluorocroman-4-ona **2b** (0,55 g, 3,3 mmol) en piridina (5 mL). La mezcla se agitó a TA durante 3 h y a continuación se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (25 mL) y agua (30 mL). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (25 mL), a continuación las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera sat. (25 mL), se secaron con MgSO₄ y se filtraron. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, 0-25% de EtOAc / isohexano) para proporcionar la oxima de la 7-fluorocroman-4-ona **2c** (520 mg, 86%) como un sólido blanquecino: m/z 182 [M+H]⁺ (ES⁺) a t_R 1,70 min (Método 1).

Paso 2: Se añadió DIBAL-H (1 M en hexano) (17,2 mL, 17,2 mmol) en porciones a una solución agitada de la oxima de la 7-fluorocroman-4-ona **2c** (520 mg, 2,9 mmol) en DCM (20 mL) a lo largo de 15 min en una atmósfera de nitrógeno y a la vez que se enfriaba con agua-hielo. Después de 5 min, la solución se calentó hasta TA y se agitó durante 5 h. La mezcla se enfrió con agua-hielo y se añadió con precaución NaF en polvo (3 g), seguido de agua (1,5 mL). La suspensión se

agitó durante 30 min y a continuación se filtró a través de celite, que se lavó a continuación con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, 0-15% de EtOAc / isohexano) para proporcionar 8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepina **2a** (440 mg, 90%) como un sólido de color naranja pálido: m/z 168 [M+H]⁺ (ES⁺) a t_R 0,61 min (Método 1).

5

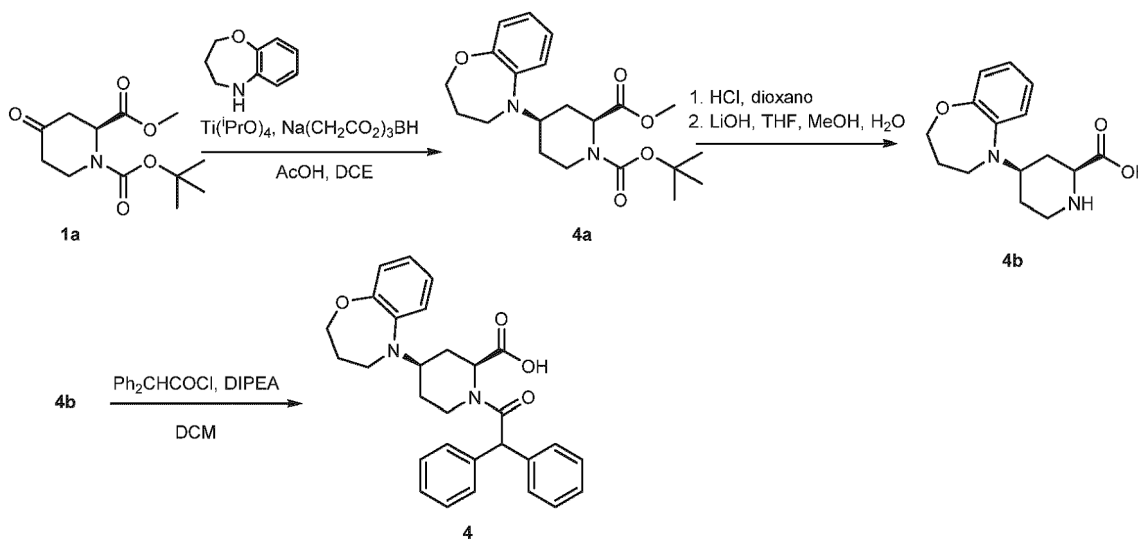
Ejemplo 3: Compuesto 3 Ácido (2*S*,4*R*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(7-fluoro-3,4-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-il)piperidin-2-carboxílico



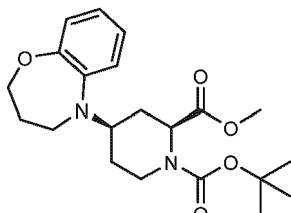
Se preparó el ácido (2*S*,4*R*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(7-fluoro-3,4-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-il)piperidin-2-carboxílico **3** (61 mg, 94% para el paso final) esencialmente del mismo modo que para el Compuesto **1** (Ejemplo 1), con la excepción de que se utilizó 7-fluoro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepina (preparada del mismo modo que el compuesto **2a**) en lugar de 7,8-difluoro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepina **1d** en el paso 1: m/z 489 [M+H]⁺ (ES⁺) a t_R 6,93 min (Método 2).

15

Ejemplo 4: Compuesto 4 Ácido (2*S*,4*R*)-4-(3,4-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-il)-1-(2,2-difenilacetil)piperidin-2-carboxílico



20 Procedimiento para la preparación de 4a



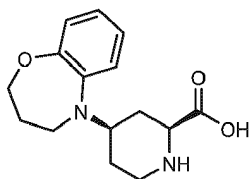
Una solución de (S)-4-oxopiperidin-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 2-metilo **1a** (480 mg, 1.9 mmol) en AcOH (2 mL) se trató con una solución de 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepina (200 mg, 1.3 mmol) en DCE (2 mL), seguida de Ti(*i*PrO)₄ (0,39 mL, 1,3 mmol). La mezcla se enfrió con agua-hielo y a continuación se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (455 mg, 2,14 mmol) en tres porciones a lo largo de 20 min. La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 20 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre DCM (50 mL) y una solución sat. de NaHCO₃ (25 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20% de EtOAc en isohexano) para obtener (2*S*,4*R*)-4-(3,4-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-il)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y

25

30

2-metilo **4a** (350 mg, 63%) como una goma incolora: m/z 391 [M+H]⁺ (ES⁺) a t_R 2,44 min (Método 1).

Procedimiento para la preparación de **4b**



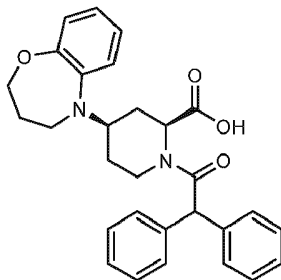
5

10

15

Una solución de (2*S*,4*R*)-4-(3,4-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-il)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 2-metilo **4a** (340 mg, 0,87 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se trató con HCl 4 M en dioxano (2,2 mL, 8,8 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 23 h. La mezcla se diluyó con Et₂O (12 mL), se agitó durante 20 minutos y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con Et₂O (15 mL). El sólido se disolvió en THF (3 mL) y MeOH (0,75 mL) y se añadió LiOH (85 mg, 3,5 mmol) y agua (0,75 mL). La mezcla se agitó a TA durante 24 h y a continuación se acidificó con HCl 1 M. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante captura y liberación utilizando SCX; el producto se eluyó con NH₃ al 1% en MeOH. La solución se concentró al vacío para proporcionar el ácido (2*S*,4*R*)-4-(3,4-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-il)piperidin-2-carboxílico **4b** (192 mg, 76%) como un sólido blanco: m/z 277 [M+H]⁺ (ES⁺), 275 [M-H]⁻ (ES⁻) a t_R 0,83 min (Método 1).

Procedimiento para la preparación de **4**

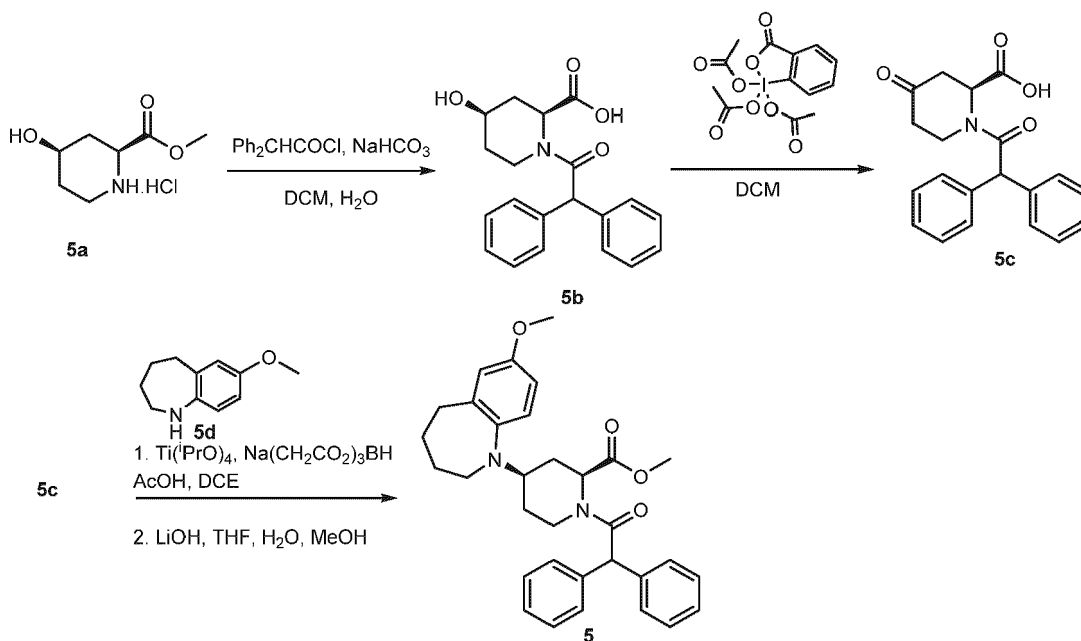


20

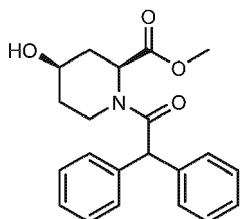
25

Se añadió DIPEA (95 µL, 0,54 mmol) a una solución agitada del ácido (2*S*,4*R*)-4-(3,4-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-il)piperidin-2-carboxílico **4b** (50 mg, 0,18 mmol) en DCM (1 mL). La mezcla se agitó durante 5 min, a continuación se añadió cloruro de 2,2-difenilacetilo (46 mg, 0,18 mmol).

Después de agitar durante 3 h a TA, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre una mezcla de agua (6 mL) y NaOH (2 M, 0,5 mL) y Et₂O (20 mL). La fase acuosa se acidificó con HCl 1 M y el producto se extrajo con Et₂O (20 mL). La solución orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-60% de (AcOH al 1% en EtOAc) en isohexano) para proporcionar el ácido (2*S*,4*R*)-4-(3,4-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-il)-1-(2,2-difenilacetil)piperidin-2-carboxílico **4** (20 mg, 21%) como un sólido blanco: m/z 471 [M+H]⁺ (ES⁺), 469 [M-H]⁻ (ES⁻) a t_R 2,33 min (Método 1).

Ejemplo 5: Compuesto 5 Ácido (2*S*,4*R*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-il)piperidin-2-carboxílico

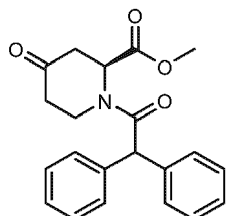
5

Procedimiento para la preparación de 5b

10

Se añadió cloruro de 2,2-difenilacetilo (680 mg, 2,9 mmol) a una mezcla bifásica del clorhidrato de (2*S*,4*R*)-4-hidroxipiperidin-2-carboxilato de metilo **5a** (520 mg, 2,7 mmol) y NaHCO₃ (490 mg, 5,9 mmol) en DCM (6 mL) y agua (3 mL). La mezcla se agitó a TA durante 20 h y a continuación se separó haciéndola pasar a través de una placa fritada hidrófoba. La solución orgánica se concentró al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% de isohexano en EtOAc) para proporcionar (2*S*,4*R*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-hidroxipiperidin-2-carboxilato de metilo **5b** (830 mg, 87%) como un sólido blanco: m/z 354 [M+H]⁺ (ES⁺) a t_R 1,88 min (Método 1).

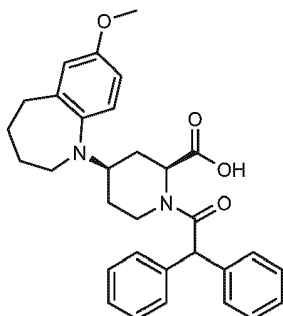
15

Procedimiento para la preparación de 5c

20

Se añadió DMP (1,3 g, 3,0 mmol) a una solución de (2*S*,4*R*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-hidroxipiperidin-2-carboxilato de metilo **5b** (830 mg, 2,3 mmol) en DCM anhidro (20 mL) y la mezcla se agitó a TA, en atmósfera de nitrógeno, durante 70 h. Se añadió una solución de tiosulfato de sodio (0,25 M, 20 mL) seguida de una solución ac. sat. de NaHCO₃ y la mezcla bifásica resultante se agitó rápidamente durante 30 min. Se separaron las fases y la solución orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y a continuación se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% de isohexano en EtOAc) para proporcionar (2*S*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-oxopiperidin-2-carboxilato de metilo **5c** (790 mg, 92%) como un aceite incoloro espeso: m/z 352 [M+H]⁺ (ES⁺) a t_R 2,01 min (Método 1).

25

Procedimiento para la preparación de 5

5 A una solución de (S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-oxopiperidin-2-carboxilato de metilo **5c** (200 mg, 0,6 mmol) en AcOH (2 mL), se añadió una solución de 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina **5d** (72 mg, 0,41 mmol) en DCE anhidro (2 mL), seguida de Ti(ⁱPrO)₄ (0,12 mL, 0,41 mmol). La suspensión resultante se agitó a TA durante 10 min, a continuación se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (140 mg, 0,65 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 20 h. La mezcla se concentró al vacío sobre gel de sílice y el producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20-40% de EtOAc en isohehexano) para proporcionar una mezcla 2:1 de los diastereoisómeros *cis* y *trans*. La mezcla se disolvió en THF (1,6 mL), MeOH (0,4 mL) y agua (0,4 mL) y se trató con LiOH (19 mg, 0,79 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 20 h y a continuación se acidificó con HCl 1 M y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua (5 mL) y DCM (5 mL) y se hizo pasar a través de una placa fritada hidrófoba. La solución orgánica se concentró al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50% de (AcOH al 1% en EtOAc) en isohehexano) para proporcionar el ácido (2S,4R)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(7-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-1-il)piperidin-2-carboxílico **5** (24 mg, 10%) como un sólido blanco: m/z 499 [M+H]⁺ (ES⁺), 497 [M-H]⁻ (ES⁻) a t_R 5,60 min (Método 2).

Ejemplo biológico 1: Unión al receptor AT₂Materiales

20 Los reactivos se adquirieron de Sigma-Aldrich, a menos que se especifique lo contrario. El suero fetal bovino dializado (FBS) fue de Life Technologies (n.º de cat. 10073772). La línea celular del receptor AT₂ de angiotensina humana Valiscreen® (n.º de cat. ES-070-C), [¹²⁵I]CGP 42112A (n.º de cat. NEX324025UC) y MicroScint™ 40 (n.º de cat. 6013641) se adquirieron de PerkinElmer. CGP 42112A (n.º de cat. 2569) y el ditrifluoroacetato de PD 123 319 (n.º de cat. 1361) fueron de Tocris Biosciences. EMA401 [ácido (S)-2-(difenilacetil)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxi-5-(fenilmetoxi)-3-isoquinolinocarboxílico] se obtuvo mediante síntesis utilizando el método descrito en el documento WO2012/010843.

Medios y soluciones

- 30 **1. Medio de crecimiento**
Medio EX-CELL® CHO DHFR-
FBS al 10%, dializado
Piruvato de sodio 1 mM
L-glutamina 2 mM
- 35 **2. Tampón de recolección**
PBS
EDTA 2 mM
- 40 **3. Tampón de suspensión**
Tris-HCl 50 mM, pH 7,4
EDTA 10 mM
- 45 **4. Tampón de resuspensión**
Tris-HCl 50 mM, pH 7,4
EDTA 0,1 mM
sacarosa al 0,1%
- 50 **5. Tampón de ensayo de unión**
Tris-HCl 50 mM, pH 7,4
MgCl₂ 5 mM
EDTA 1 mM
gelatina al 0,1%

6. Tampón de lavado

Tris-HCl 50 mM, pH 7,4

Procedimiento para la preparación de membranas

- 5
- Se cultivaron células CHO-K1 Valiscreen® que expresan de forma estable el receptor AT₂ humano en medio de crecimiento.
 - Las células se sembraron en matraces T-175 y se cultivaron hasta una confluencia de un 70-80%.
 - Se retiró el medio de los matraces confluentes y las células se lavaron con PBS caliente.
 - 10 • Las células se recogieron mediante una incubación con tampón de recolección durante 10 min a 37 °C y a continuación se transfirieron a un tubo de centrifuga en hielo.
 - Las células se centrifugaron a 200 g durante 5 min a 4 °C.
 - Los sedimentos celulares se homogeneizaron en tampón de suspensión enfriado con hielo.
 - Los homogeneizados se centrifugaron a 40 000 g durante 15 min a 4 °C.
 - 15 • Los sedimentos se resuspendieron en tampón de resuspensión enfriado con hielo y se centrifugaron a 40 000 g durante 15 min a 4 °C.
 - Los sedimentos finales se homogeneizaron en tampón de suspensión enfriado con hielo.
 - Las concentraciones de proteínas se determinaron mediante un el método de ensayo BCA con BSA como patrón.

20 Preparación de los compuestos

Los compuestos se prepararon a partir de soluciones madre 10 mM en DMSO al 100%. Las diluciones se realizaron utilizando pipetas electrónicas multicanal. Los compuestos CGP 42112A (de una solución madre 1 mM en agua) y EMA401 (de una solución madre 10 mM en DMSO al 100%) se incluyeron como patrones en cada uno de los experimentos.

25 Preparación de la placa de dosis (placa de 96 pocillos)

- Se prepararon diluciones de los compuestos en DMSO al 100% con una concentración de ensayo final de 100x.
- 30 • Los compuestos se diluyeron en DMSO al 100% hasta la concentración máxima apropiada.
- Se añadieron 30 µL de compuesto a la fila A.
- Se añadieron 21,6 µL de DMSO al 100% a las filas B-H.
- Transferir 10 µL de la fila A a la fila B (dilución semi-log).
- Transferir 10 µL de la fila B a la fila C (dilución semi-log).
- 35 • Transferir 10 µL de la fila C a la fila D (dilución semi-log).
- Transferir 10 µL de la fila D a la fila E (dilución semi-log).
- Transferir 10 µL de la fila E a la fila F (dilución semi-log).
- Transferir 10 µL de la fila F a la fila G (dilución semi-log).
- Transferir 10 µL de la fila G a la fila H (dilución semi-log).

40 Preparación de la placa de trabajo (placa de 96 pocillos)

- Los compuestos se diluyeron 10 veces en tampón de ensayo.
- 45 • Se transfirieron 10 µL de solución de compuesto de la placa de dosis al pocillo correspondiente de la placa de trabajo.
- Se añadieron 90 µL de tampón de ensayo a los pocillos de la placa de trabajo.
- Las soluciones de trabajo contenían DMSO al 10% en tampón de ensayo (1% de concentración final de ensayo de DMSO).

50 Controles

- La unión total (control superior) se determinó en ausencia de ligando no marcado. Se preparó una solución de DMSO al 10% en tampón de ensayo.
- 55 • La unión no específica (control inferior) se determinó en presencia de un gran exceso (10 µM) de PD 123 319. Se diluyó 10 veces una solución madre 1 mM de PD 123 319 en agua con DMSO al 10% en tampón de ensayo.

Preparación de la placa de ensayo (placa de 96 pocillos)

60 Se transfirieron 15 µL de solución de compuesto a pocillos de la placa de ensayo por duplicado. Por cada placa se evaluaron 5 compuestos. Se transfirieron 15 µL de soluciones de control a las columnas 1 y 12 de la placa de ensayo.

Procedimientos para el ensayo de unión al receptor AT₂

- 5 • Se añadieron 15 µL de [¹²⁵I]CGP 42112A, con una concentración final de 0,05 nM, a los pocillos de la placa de ensayo.
- Las membranas se dispersaron utilizando una aguja de calibre 21 y se diluyeron hasta la concentración de proteína apropiada en el tampón de ensayo.
- Se añadieron 120 µL de suspensión de membrana (15 µg de proteína/pocillo) a los pocillos de placa de ensayo.
- 10 • Las placas de ensayo se incubaron a TA durante 2 h.
- Las incubaciones se detuvieron mediante una filtración rápida a través de placas Multiscreen® GF/C (Millipore, n.º de cat. MAFCN0B50), utilizando una línea de vacío Multiscreen® HTS (Millipore, n.º de cat. MSVMHTS00) después de prehumedecer los filtros con tampón de lavado.
- Los filtros se lavaron cinco veces con tampón de lavado enfriado con hielo.
- Los filtros se secaron a TA.
- 15 • Se añadieron 50 µL de MicroScint™ 40 a cada uno de los pocillos.
- Se determinó el ¹²⁵I unido utilizando el contador de centelleo MicroBeta en modo Trilux, durante 1 min por pocillo.

Análisis de datos

- 20 Los datos se ajustaron con una logística de 4 parámetros utilizando Dotmatics Studies para determinar los valores de CI₅₀. Los valores de K_i se obtuvieron utilizando la ecuación de Cheng-Prussoff, utilizando una estimación de [¹²⁵I]CGP 42112A K_d (0,15 nM) determinada en un experimento de unión de saturación por separado. Los parámetros habituales de rendimiento del ensayo fueron S/B = 11; Z' = 0,60. Las constantes de disociación (pK_i) para los compuestos patrón fueron las siguientes (media ± S.E.M.): CGP 42112A 9,75 ± 0,06; EMA401 8,71 ± 0,06

- 25 Los resultados se muestran en la siguiente Tabla:

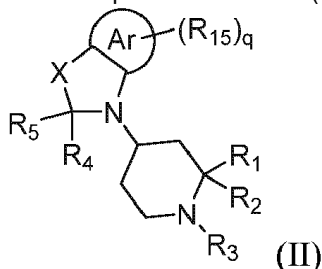
Compuesto	K _i (nM)
1	7
2	9
3	17
4	15
5	9
6	26
7	50
8	30
9	23
10	21

REFERENCIAS

- 5 Chakrabarty *et al.*, 2008, Estrogen elicits dorsal root ganglion axon sprouting via a rennin-angiotensin system. *Endocrinology*, **149**(7):3452-3460.
- Clere *et al.*, 2010, Deficiency or blockade of angiotensin II type 2 receptor delays tumorigenesis by inhibiting malignant cell proliferation and angiogenesis. *Int. J. Cancer*, **127**: 2279-2291.
- 10 Izu *et al.*, 2009, Angiotensin II Type 2 receptor blockade increases bone mass. *J. Biol. Chem.*, **284**(8):4857-4864.
- Reger *et al.*, 2010, Heterocycle-substituted proline dipeptides as potent VLA-4 antagonists. *Biorg. & Med. Chem. Lett.*, 20:1173-1176.
- 15 Steckelings *et al.*, 2005, The AT₂ receptor - A matter of love and hate. *Peptides*, **26**:1401-1409.
- Wallinder *et al.*, 2008, Selective angiotensin II AT₂ receptor agonists: Benzamide structure-activity relationships. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16:6841-6849.
- 20 Wan *et al.*, 2004, Design, Synthesis and biological evaluation of the first selective non-peptide AT₂ receptor agonist. *J. Med. Chem.*, **47**:5995-6008.
- Wexler *et al.*, 1996, Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: The next generation in antihypertensive therapy. *J. Med. Chem.*, **39**(3):325-656.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II):



5 donde

X es $-(CR_6R_7)_n-$ o $-(CR_6R_7)_m-O-$, $-(CR_6R_7)_m-S(O)_2-$;

Ar es un sistema anular aromático;

R₁ es $-CO_2H$ o un bioisómero de ácido carboxílico;

R₂ es hidrógeno;

10 R₃ es $-C(O)CH(\text{aril})(\text{arilo})$;

R₄ y R₅ son hidrógeno;

R₆ y R₇ son hidrógeno;

R₁₃ es alquilo;

cada R₁₅ se selecciona independientemente entre $-\text{alquilo } C_{1-6}$, $-\text{OR}_{13}$, halo y $-\text{CN}$;

15 m es 2;

n es 3;

q es 0 o 1 o 2;

y

20 el bioisómero de ácido carboxílico se selecciona del grupo constituido por tetrazol, tetrazolato, $-\text{CONH-tetrazol}$, oxadiazol,

$-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{C}(\text{OH})(\text{CF}_3)_2$, N-(aril o heteroaril)sulfonamidas, acilsulfonamidas y $-\text{SO}_3\text{H}$;

o

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

25 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R₁ es $-CO_2H$ o $-C(O)NHSO_2(\text{cicloalquilo } C_{3-8})$, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

30 3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, donde R₃ es $-C(O)CH(\text{fenil})(\text{fenilo})$, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

35 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R₁ es $-CO_2H$ o $-C(O)NHSO_2(\text{cicloalquilo } C_{3-8})$;

R₃ es $-C(O)CH(\text{fenil})(\text{fenilo})$; y

Ar es fenilo; o

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

40

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona del grupo constituido por:
ácido (2*S*,4*R*)-4-(7,8-difluoro-3,4-dihidrobenzo[*b*][1,4] oxazepin-5(2*H*)-il)-1-(2,2-difenilacetil)piperidin-2-carboxílico;

ácido (2*S*,4*R*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(8-fluoro-3,4 dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-il)piperidin-2-carboxílico;

40 ácido (2*S*,4*R*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(7-fluoro-3,4 dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-il)piperidin-2-carboxílico;

ácido (2*S*,4*R*)-4-(3,4-dihidrobenzo[*b*][1,4] oxazepin-5(2*H*)-il)-1-(2,2-difenilacetil)piperidin-2-carboxílico y

ácido (2*S*,4*R*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-il)piperidin-2-carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

45 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona del grupo constituido por:

ácido (2*S*,4*R*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-il)piperidin-2-carboxílico;

ácido (2*S*,4*R*)-4-(7,8-difluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-il)-1-(2,2-difenilacetil)piperidin-2-carboxílico;

ácido (2*S*,4*R*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(7-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-il)piperidin-2-carboxílico,

50 ácido (2*S*,4*R*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-il)piperidin-2-carboxílico y

ácido (2*S*,4*S*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-il)piperidin-2-carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un portador farmacéuticamente aceptable.

55

8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor neuropático.
- 5 9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento o la prevención de la alteración de la velocidad de conducción nerviosa, para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección caracterizada por hipersensibilidad neuronal, para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular, para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con un desequilibrio entre la reabsorción ósea y la osteogénesis, o para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con una regeneración nerviosa atípica.
- 10 10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor inflamatorio.
- 15 11. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la producción de analgesia.