

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 567**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/08** (2006.01)

**A61P 25/02** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61P 25/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2005** **E 05821524 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013** **EP 1830869**

54 Título: **Método de tratamiento o profilaxis**

30 Prioridad:

**24.12.2004 AU 2004907332**

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

**16.10.2013**

73 Titular/es:

**SPINIFEX PHARMACEUTICALS PTY LTD**  
**(100.0%)**

**South Yarra Corporate Centre Suite T18, Level 1,**  
**122 Toorak Road**  
**South Yarra, VIC 3141, AU**

72 Inventor/es:

**SMITH, MAREE THERESE y**  
**WYSE, BRUCE DOUGLAS**

74 Agente/Representante:

**PÉREZ BARQUÍN, Eliana**

**ES 2 425 567 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

Método de tratamiento o profilaxis

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere de manera general a compuestos que son útiles en la prevención y la mejora de signos y síntomas con un dolor neuropático. Más particularmente, la presente invención se refiere al uso de antagonistas de receptor de angiotensina II 2 (receptor de AT<sub>2</sub>) de fórmula (I) para el tratamiento de dolor neuropático, en animales vertebrados y particularmente en sujetos humanos. Los antagonistas de receptor de AT<sub>2</sub> pueden proporcionarse solos o en combinación con otros compuestos tales como los que son útiles en el control de dolor neuropático.

**Antecedentes de la invención**

15 Puede producirse dolor neuropático cuando los sistemas nerviosos periférico y/o central se sensibilizan tras una lesión en el sistema nervioso periférico o en el sistema nervioso central. Al contrario que el dolor inmediato (dolor nociceptivo) provocado por lesión tisular, el dolor neuropático puede desarrollarse o meses tras una lesión por traumatismo y con frecuencia es de larga duración o crónico. Además, el dolor neuropático puede producirse de manera espontánea o como resultado de estimulación que normalmente no es dolorosa. Los estados de dolor neuropático se caracterizan por hiperestesia (sensibilidad potenciada a estímulos naturales), hiperalgesia (sensibilidad anómala al dolor), alodinia (dolor con la palpación extendido, caracterizado por hipersensibilidad a estímulos táctiles) y/o dolor de quemazón espontáneo.

25 La etiología del dolor neuropático es diversa e incluye tanto traumatismo como enfermedad. Por ejemplo, el aplastamiento o la compresión de nervios por traumatismo y la lesión por traumatismo en el cerebro o la médula espinal son causas comunes de dolor neuropático. Además, las lesiones nerviosas por traumatismo también pueden provocar la formación de neuroma, en el que se produce dolor como resultado de regeneración nerviosa aberrante. Además, se provoca dolor neuropático relacionado con el cáncer cuando el crecimiento tumoral comprime de manera dolorosa nervios adyacentes, el cerebro o la médula espinal. El dolor neuropático también está asociado con enfermedades sistémicas tales como diabetes, alcoholismo, herpes zóster, SIDA/VIH, sífilis y varias otras enfermedades autoinmunitarias.

35 Aunque hay remedios eficaces para tratar el dolor nociceptivo, con frecuencia el dolor neuropático es resistente a las terapias farmacológicas disponibles. Además, las terapias actuales tienen graves efectos secundarios incluyendo, por ejemplo, cambios cognitivos, sedación, náuseas y, en el caso de fármacos narcóticos, tolerancia y dependencia. Muchos pacientes que padecen dolor neuropático son ancianos o tienen otros estados médicos que limitan particularmente su capacidad para tolerar los efectos secundarios asociados con la terapia farmacológica disponible.

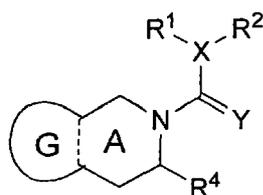
40 Por consiguiente, existe una necesidad de proporcionar agentes que sean eficaces para tratar y/o prevenir los síntomas dolorosos asociados con dolor neuropático y con menos efectos secundarios no deseados.

**Sumario de la invención**

45 A pesar de intensas investigaciones sobre el papel biológico del receptor de angiotensina II tipo 2 (receptor de AT<sub>2</sub>) que abarcan más de 15 años y más de 2000 publicaciones, no hay evidencias claras de una utilidad terapéutica para este receptor (véase, por ejemplo, la reciente revisión de Steckelings *et al.* 2005, Peptides 26:1401-1409). Sin embargo, sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto que los antagonistas de receptor de AT<sub>2</sub> son eficaces en la prevención o atenuación del dolor neuropático. Por tanto, en un aspecto la invención proporciona el uso de una cantidad eficaz de un antagonista de receptor de AT<sub>2</sub> representado por la fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dolor neuropático; para atenuar dolor neuropático; o para producir analgesia en un sujeto que tiene, o tiene riesgo de desarrollar, dolor neuropático.

55 El antagonista de receptor de AT<sub>2</sub> se administra de manera adecuada en forma de una composición que comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición puede administrarse mediante inyección, mediante aplicación tópica o por vía oral incluyendo modos de administración de liberación sostenida, a lo largo de un periodo de tiempo y en cantidades que son eficaces para tratar o prevenir el dolor neuropático. En algunas realizaciones, el dolor neuropático resulta de una enfermedad de los nervios. En otras realizaciones, el dolor neuropático resulta de una enfermedad sistémica. En realizaciones específicas, el dolor neuropático es dolor neuropático periférico, especialmente el siguiente a lesión nerviosa mecánica o lesión nerviosa bioquímica tal como neuropatía diabética dolorosa (NDD) o un estado relacionado.

60 Un antagonista de receptor de AT<sub>2</sub> que puede usarse en la invención se selecciona de compuestos, y sus sales farmacéuticamente compatibles, representados por la fórmula (I):



(I)

en la que:

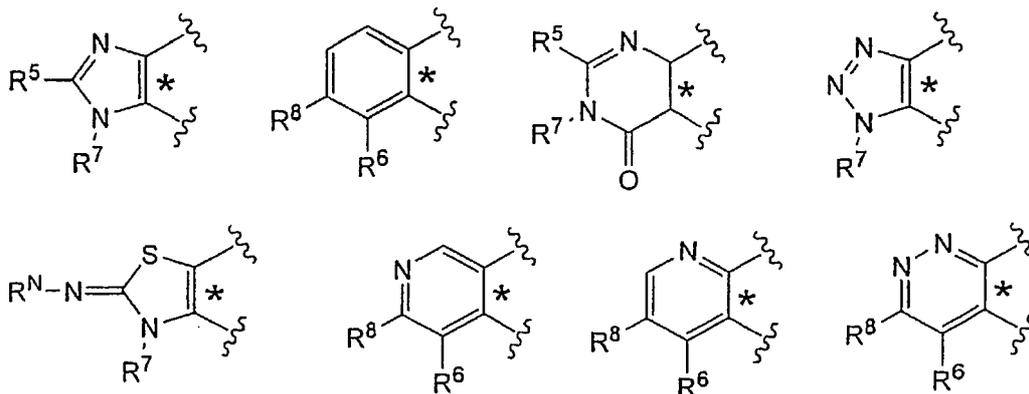
5  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente de H, bencilo, bencilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  sustituido, y heteroarilo, siempre que ambos de  $R^1$  y  $R^2$  no sean hidrógeno,

10  $R^4$  se selecciona de un carboxilato, ácido carboxílico, sulfato, fosfato, sulfonamida, fosfonamida o amida,

X se selecciona de CH, nitrógeno, azufre u oxígeno con la condición de que cuando X es azufre u oxígeno uno de  $R^1$  o  $R^2$  está ausente,

15 Y se selecciona de azufre, oxígeno o  $N-R^N$ , en el que  $R^N$  se selecciona de H, alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido, arilo, arilo sustituido, bencilo, bencilo sustituido, alquilarilo  $C_{1-4}$ , alquilarilo  $C_{1-4}$  sustituido, OH, o  $NH_2$ ,

G es un anillo heterocíclico, sustituido o no sustituido, homoaromático o insaturado, de cinco o seis miembros, incluyendo, pero sin limitarse a, los siguientes sistemas de anillos:



20

25 en los que el símbolo "\*" indica el enlace compartido entre los anillos condensados "A" y "G",

$R^5$  se selecciona de H, alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, fenilo sustituido, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido, alcoxilo  $C_{1-6}$ , o alcoxilo  $C_{1-6}$  sustituido,

30  $R^6$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido, alcoxilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$  sustituido, fenilo, feniloxilo, bencilo, benciloxilo, bencilamino, bifenilo, bifenilo sustituido, bifeniloxilo, bifeniloxilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido, siempre que uno de  $R^6$  o  $R^8$  no sea hidrógeno, y

35  $R^7$  se selecciona de fenilo, fenilo sustituido, bencilo, bencilo sustituido, bifenilo, bifenilo sustituido, bifenilmetileno, bifenilmetileno sustituido, naftilo, naftilo sustituido, naftilmetileno, y naftilmetileno sustituido.

### Breve descripción de los dibujos

40 La figura 1 es una representación gráfica que muestra que las dosis de bolo individual de PD-123.319 intravenoso (i.v.) (0,1 y 0,3 mg/kg) producen de manera dependiente de la dosis (A) alivio de alodinia táctil en la pata trasera ipsilateral de ratas CCl (n=2) y (B) anti-nocicepción en la pata trasera contralateral de los mismos animales.

45 La figura 2 es una representación gráfica que muestra que las dosis de bolo individual de PD-123.319 intraperitoneal (i.p.) (1-10 mg/kg) producen de manera dependiente de la dosis (A) alivio de alodinia táctil en la pata trasera ipsilateral de ratas CCl (n=3-4) y (B) anti-nocicepción en la pata trasera contralateral de los mismos animales. En cambio, la administración i.p. de dosis de bolo individual de vehículo no produjo anti-alodinia o anti-nocicepción significativas en las patas traseras ipsilateral y contralateral respectivamente.

La figura 3 es una representación gráfica que muestra que las dosis de bolo individual de L-159.686 i.v. (0,1 - 0,3

mg/kg) producen de manera dependiente de la dosis (A) alivio de alodinia táctil en la pata trasera ipsilateral de ratas CCI (n=2) y (B) anti-nocicepción en la pata trasera contralateral de los mismos animales.

5 La figura 4 es una representación gráfica que muestra que las dosis de bolo individual de PD-123.319 i.p. (0,3 - 3,0 mg/kg) produce alivio dependiente de la dosis de alodinia táctil en las patas traseras de ratas diabéticas por STZ (n=4). En cambio, dosis de bolo individual de vehículo i.p. no produjeron alivio significativo de alodinia táctil en las patas traseras de ratas diabéticas por STZ.

10 La figura 5 es una representación gráfica que muestra que las dosis i.p. de bolo individual de PD-121.981 (0,001- 3 µg/kg) producen alivio dependiente de la dosis de alodinia táctil en ratas diabéticas por STZ.

15 La figura 6 es una representación gráfica que muestra que el grado y la duración de los efectos anti-alodínicos producidos por dosis orales e i.p. de bolo individual PD-121.981 (0,1 µg/kg) son similares para las dos vías de administración en ratas diabéticas por STZ.

La figura 7 es una representación gráfica que muestra que las dosis i.p. de bolo individual de PD-126.055 (1,0 – 100 ng/kg) produjeron alivio significativo de alodinia táctil en ratas diabéticas por STZ.

20 La figura 8 es una representación gráfica que muestra que las dosis i.p. de bolo individual de L-161.638 (sal de sodio) (0,0003-3 mg/kg) producen alivio dependiente de la dosis de alodinia táctil en ratas diabéticas por STZ.

25 La figura 9 es una representación gráfica que muestra que las dosis i.p. de bolo individual de L-163.579 (0,1-10 µg/kg) producen alivio dependiente de la dosis de alodinia táctil en ratas diabéticas por STZ. Aumentar adicionalmente la dosis de L-163.579 (30-100 µg/kg) produce respuestas similares a las provocadas por la dosis de 10 µg/kg.

30 La figura 10 es una representación gráfica que muestra que las dosis i.p. de bolo individual de L-159.686 (0,03- 10 µg/kg) producen alivio dependiente de la dosis de alodinia táctil en ratas diabéticas por STZ. Aumentar adicionalmente la dosis hasta 30 y 100 µg/kg no pareció alterar significativamente la magnitud o la duración de la respuesta anti-alodínica.

35 La figura 11 es una representación gráfica que muestra que: (A) dosis de bolo i.p. individual de PD-121.981 (0,03- 3 mg/kg) producen alivio dependiente de la dosis de alodinia táctil en la pata trasera ipsilateral de ratas CCI; y que (B) las mismas dosis de PD-121.981 producen anti-nocicepción insignificante en las patas traseras contralaterales de los mismos animales.

40 La figura 12 es una representación gráfica que muestra que el grado y la duración de los efectos anti-alodínicos producidos por dosis orales e i.p. de bolo individual de PD-121.981 (1 mg/kg) son similares para las dos vías de administración en ratas CCI.

45 La figura 13 es una representación gráfica que muestra que (A) dosis de bolo i.p. individual de PD-126.055 (3- 30 µg/kg) producen alivio dependiente de la dosis de alodinia táctil en la pata trasera ipsilateral de ratas CCI. (B) En cambio, las mismas dosis de PD-126.055 produjeron anti-nocicepción insignificante en las patas traseras contralaterales de los mismos animales.

La figura 14 es una representación gráfica que muestra que el grado y la duración de los efectos anti-alodínicos producidos mediante dosis orales e i.p. de bolo individual de PD-126.055 (30 µg/kg) son similares para las dos vías de administración en ratas CCI.

50 La figura 15 es una representación gráfica que muestra que la administración de dosis i.p. de bolo de L-161.638 (sal de sodio) (0,003-10 mg/kg) produjo (A) alivio dependiente de la dosis de alodinia táctil en la pata trasera ipsilateral y (B) anti-nocicepción insignificante en la pata trasera contralateral de los mismos animales.

55 La figura 16 es una representación gráfica que muestra que la administración de dosis i.p. de bolo de L-163.579 (0,01-0,3 mg/kg) a ratas CCI produjo alivio dependiente de la dosis de alodinia táctil en la pata trasera ipsilateral.

La figura 17 es una representación gráfica que muestra que la administración de dosis i.p. de bolo de L-159.686 (0,003-0,03 mg/kg) a ratas CCI produjo alivio dependiente de la dosis de alodinia táctil en la pata trasera ipsilateral.

## 60 Descripción detallada de la invención

### 1. Definiciones

65 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen los mismos significados que los entendidos comúnmente por los expertos habituales en la técnica a la que pertenece

la invención. Aunque puede usarse cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento en la práctica o las pruebas de la presente invención, se describen métodos y materiales preferidos. Para los fines de la presente invención, a continuación se definen los siguientes términos.

5 Los artículos “un” y “una” se usan en el presente documento para hacer referencia a uno o más de uno (es decir a 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 usa en el presente documento, el término “aproximadamente” se refiere a una cantidad, nivel, valor, dimensión, tamaño o suma que varía en hasta el 30%, el 25%, el 20%, el 15% o el 10% con respecto a una cantidad, nivel, valor, dimensión, tamaño o suma de referencia.

15 A menos que se indique lo contrario, el término “acilo” indica un grupo que contiene el resto C=O (y que no es una amida, éster o ácido carboxílico), El acilo preferido incluye C(O)-R, en el que R es hidrógeno o un residuo alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, preferiblemente un residuo C<sub>1-20</sub>. Los ejemplos de acilo incluyen formilo; alcanilo de cadena lineal o ramificado tal como acetilo, propanoilo, butanoilo, 2-metilpropanoilo, pentanoilo, 2,2-dimetilpropanoilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, undecanoilo, dodecanoilo, tridecanoilo, tetradecanoilo, pentadecanoilo, hexadecanoilo, heptadecanoilo, octadecanoilo, nonadecanoilo e icosanoilo; cicloalquilcarbonilo tal como ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo y ciclohexilcarbonilo; arilo tal como benzoilo, toluoilo y naftoilo; aralcanilo tal como fenilalcanilo (por ejemplo fenilacetilo, fenilpropanoilo, fenilbutanoilo, fenilisobutanoilo, fenilpentanoilo y fenilhexanoilo) y naftilalcanilo (por ejemplo naftilacetilo, naftilpropanoilo y naftilbutanoilo); aralquenoilo tal como fenilalquenoilo (por ejemplo fenilpropanoilo, fenilbutenoilo, fenilmetacrililo, fenilpentenoilo y fenilhexenoilo) y naftilalquenoilo (por ejemplo naftilpropanoilo, naftilbutenoilo y naftilpentenoilo); ariloxialcanilo tal como fenoxiacetilo y fenoxipropionilo; ariltiocarbamoilo tal como feniltiocarbamoilo; arilglixiloilo tal como fenilglixiloilo y naftilglixiloilo; arilsulfonilo tal como fenilsulfonilo y naftilsulfonilo; heterociclilcarbonilo; heterociclilalcanilo tal como tienilacetilo, tienilpropanoilo, tienilbutanoilo, tienilpentanoilo, tienilhexanoilo, tiazolilacetilo, tiadiazolilacetilo y tetrazolilacetilo; heterociclilalquenoilo tal como heterociclilpropanoilo, heterociclilbutenoilo, heterociclilpentenoilo y heterociclilhexenoilo; y heterociclilglixiloilo tal como tiazolilglixiloilo y tienilglixiloilo.

30 Si no se especifica un número de átomos de carbono, el término “alquenoilo”, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un radical hidrocarbonado no aromático, lineal, ramificado o cíclico, que contiene desde 2 hasta 10 átomos de carbono y al menos un doble enlace de carbono a carbono. Preferiblemente está presente un doble enlace de carbono a carbono y pueden estar presentes hasta cuatro dobles enlaces carbono-carbono no aromáticos. Por tanto, “alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” significa un radical alquenoilo que tiene desde 2 hasta 6 átomos de carbono. Los grupos alquenoilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, butenilo, 2-metilbutenilo y ciclohexenilo. La parte lineal, ramificada o cíclica del grupo alquenoilo puede contener dobles enlaces y puede estar sustituida si se indica un grupo alquenoilo sustituido.

40 Tal como se usa en el presente documento, “alquenoileno” se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático, bivalente, lineal, ramificado o cíclico, preferiblemente lineal o ramificado, que tiene preferiblemente desde 2 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono y al menos un doble enlace, más preferiblemente de 2 a 12 carbonos, incluso más preferiblemente alquenoileno inferior. El grupo alquenoileno está opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes de grupo alquilo”. Opcionalmente pueden estar insertados a lo largo del grupo alquenoileno uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido o no sustituido, en los que el sustituyente de nitrógeno es alquilo tal como se describió anteriormente. Los grupos alquenoileno a modo de ejemplo incluyen -CH=CH-CH=CH- y -CH=CH-CH<sub>2</sub>-. El término “alquenoileno inferior” se refiere a grupos alquenoileno que tienen de 2 a 6 carbonos. Grupos alquenoileno preferidos son alquenoileno inferior, prefiriéndose particularmente alquenoileno de 3 a 4 átomos de carbono.

50 Los términos “alcoxilo”, “alquenoileno”, “alquinoxilo”, “ariloxilo”, “heteroariloxilo”, “heterocicliloxilo” y “aciloxilo” indican respectivamente grupos alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo y acilo como se definen en el presente documento cuando se unen mediante oxígeno.

55 “Alcoxilo”, a menos que se indique lo contrario, representa un grupo alquilo o bien cíclico o bien no cíclico unido a través de un puente de oxígeno. Por tanto, “alcoxilo” abarca las definiciones de alquilo y cicloalquilo a continuación. Por ejemplo, los grupos alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, oxiacetilo, n-propiloxilo, i-propiloxilo, ciclohexiloxilo y ciclohexiloxilo.

60 Tal como se usa en el presente documento, se pretende que “alquilo” incluya grupo hidrocarbonado alifático saturado tanto ramificado como de cadena lineal y puede tener un número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, se define que C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, como en “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>”, incluye grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 carbonos en disposición lineal o ramificada. Por ejemplo, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>” incluye específicamente, pero no se limita a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo.

65 Tal como se usa en el presente documento, “alquenoileno” se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático, bivalente,

lineal, ramificado o cíclico, preferiblemente lineal o ramificado, que tiene preferiblemente desde 1 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 12 carbonos, incluso más preferiblemente alquileo inferior. El grupo alquileo está opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes de grupo alquilo". Opcionalmente pueden estar insertados a lo largo del grupo alquileo uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido o no sustituido, en los que el sustituyente de nitrógeno es alquilo tal como se describió anteriormente. Los grupos alquileo a modo de ejemplo incluyen metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), propileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), ciclohexileno (-C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>-), metilendioxilo (-O-CH<sub>2</sub>-O-) y etilendioxilo (-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-). El término "alquileo inferior" se refiere a grupos alquileo que tienen de 1 a 6 carbonos. Grupos alquileo preferidos son alquileo inferior, prefiriéndose particularmente alquileo de 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en el presente documento, "alquilideno" se refiere a un grupo bivalente, tal como =CR'R", que está unido a un átomo de otro grupo, formando un doble enlace. Grupos alquilideno a modo de ejemplo son metilideno (=CH<sub>2</sub>) y etilideno (=CHCH<sub>3</sub>). Tal como se usa en el presente documento, "arilalquilideno" se refiere a un grupo alquilideno en el que o bien R' o bien R" es un grupo arilo. Tal como se usa en el presente documento, "diarilalquilideno" se refiere a un grupo alquilideno en el que R' y R" son ambos grupos arilo. "Diheteroarilalquilideno" se refiere a un grupo alquilideno en el que R' y R" son ambos grupos heteroarilo.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado lineal, ramificado o cíclico, que contiene desde 2 hasta 10 átomos de carbono y al menos un triple enlace de carbono a carbono. Pueden estar presentes hasta tres triples enlaces carbono-carbono. Por tanto, "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" significa un radical alquinilo que tiene desde 2 hasta 6 átomos de carbono. Los grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, butinilo, 3-metilbutinilo, etcétera. La parte lineal, ramificada o cíclica del grupo alquinilo puede contener triples enlaces y puede estar sustituida si se indica un grupo alquinilo sustituido.

En determinados casos, pueden definirse sustituyentes con un intervalo de carbonos que incluye cero, tal como alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo. Si se toma que arilo es fenilo, esta definición incluirá el propio fenilo así como, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>Ph, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)Ph.

Tal como se usa en el presente documento, "alquinileno" se refiere a un grupo hidrocarbonado, alifático, bivalente, lineal, ramificado o cíclico, preferiblemente lineal o ramificado, que tiene preferiblemente desde 2 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono y al menos un triple enlace, más preferiblemente de 2 a 12 carbonos, incluso más preferiblemente alquinileno inferior. El grupo alquinileno está opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes de grupo alquilo". Opcionalmente pueden estar insertados a lo largo del grupo alquinileno uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido o no sustituido, en los que el sustituyente de nitrógeno es alquilo tal como se describió anteriormente. Los grupos alquinileno a modo de ejemplo incluyen -C≡C-C≡C-, -C=C- y -C≡C-CH<sub>2</sub>. El término "alquinileno inferior" se refiere a grupos alquinileno que tienen de 2 a 6 carbonos. Grupos alquinileno preferidos son alquinileno inferior, prefiriéndose particularmente alquinileno de 3 a 4 átomos de carbono.

El término "alodinia" tal como se usa en el presente documento se refiere al dolor que resulta de un estímulo no nocivo, es decir, dolor debido a un estímulo que normalmente no provoca dolor. Los ejemplos de alodinia incluyen, pero no se limitan a, alodinia al frío, alodinia táctil (dolor debido a presión ligera o al tacto), y similares.

El término "analgesia" se usa en el presente documento para describir estados de percepción reducida del dolor, incluyendo ausencia de sensaciones del dolor así como estados de sensibilidad reducida o ausente frente a estímulos nocivos. Tales estados de percepción reducida o ausente del dolor se inducen mediante la administración de un agente o agentes de control del dolor y se produce sin pérdida de conciencia, tal como se entiende comúnmente en la técnica. El término analgesia abarca el término "anti-nocicepción", que se usa en la técnica como medida cuantitativa de analgesia o sensibilidad reducida al dolor en modelos de animales.

Tal como se usa en el presente documento, el término "antagonista" significa un agente que disminuye o inhibe la actividad biológica de un gen de AT<sub>2</sub> (gen Agtr2) o un producto de expresión del mismo incluyendo un polipéptido de receptor de AT<sub>2</sub>.

Tal como se usa en el presente documento, el término "receptor de AT<sub>2</sub>" significa un polipéptido de receptor de angiotensina II de tipo 2 (AT<sub>2</sub>) que puede unirse a angiotensina II y/o uno o más de otros ligandos. El término "receptor de AT<sub>2</sub>" abarca homólogos de vertebrados de miembros de la familia de receptores de AT<sub>2</sub>, incluyendo, pero sin limitarse a, homólogos de mamífero, de reptil y de ave. Los homólogos de mamífero representativos de miembros de la familia de receptores de AT<sub>2</sub> incluyen, pero no se limitan a, homólogos murinos y humanos.

El término "anti-alodinia" se usa en el presente documento para describir estados de percepción reducida del dolor, incluyendo ausencia de sensaciones de dolor así como estados de sensibilidad reducida o ausente frente a estímulos no nocivos. Tales estados de percepción reducida o ausente del dolor se inducen mediante la administración de un agente o agentes de control del dolor y se produce sin pérdida de conciencia, tal como se entiende comúnmente en la técnica.

Por "molécula de unión a antígeno" quiere decirse una molécula que tiene afinidad de unión por un antígeno diana.

Se entenderá que este término se extiende a inmunoglobulinas, fragmentos de inmunoglobulina y entramados de proteínas no derivadas de inmunoglobulina que muestran actividad de unión a antígeno.

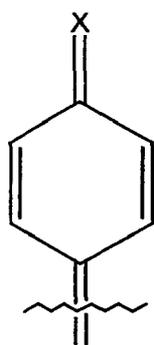
5 “Actividad antigénica o inmunogénica” se refiere a la capacidad de un polipéptido, fragmento, variante o derivado según la invención para producir una respuesta antigénica o inmunogénica en un animal, de manera adecuada un mamífero, al que se le administra, en la que la respuesta incluye la producción de elementos que se unen específicamente al polipéptido o fragmento del mismo.

10 Tal como se usa en el presente documento, se pretende que “aromático” o “arilo” signifique, a menos que se indique lo contrario, cualquier anillo de carbono estable monocíclico o bicíclico de hasta 7 átomos en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de tales elementos de arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo, fenantrilo, antrilo o acenafilo.

15 “Aralquilo” significa alquilo tal como se definió anteriormente que está sustituido con un grupo arilo tal como se definió anteriormente, por ejemplo,  $-\text{CH}_2$ fenilo,  $-(\text{CH}_2)_2$ fenilo,  $-(\text{CH}_2)_3$ fenilo,  $-\text{H}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ fenilo, y similares y derivados de los mismos.

20 Tal como se usa en el presente documento, “arileno” se refiere a un grupo aromático bivalente monocíclico o policíclico, preferiblemente monocíclico, que tiene preferiblemente desde 3 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono y al menos un anillo aromático, más preferiblemente de 3 a 12 carbonos, incluso más preferiblemente arileno inferior. El grupo arileno está opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes de grupo alquilo”. Opcionalmente pueden estar insertados alrededor del grupo arileno uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido o no sustituido, en los que el sustituyente de nitrógeno es alquilo tal como se describió anteriormente. Los grupos arileno a modo de ejemplo incluyen 1,2, 1,3 y 1,4-fenileno. El término “arileno inferior” se refiere a grupos arileno que tienen 5 ó 6 carbonos. Grupos arileno preferidos son arileno inferior.

30 Tal como se usa en el presente documento, “arilideno” se refiere a un grupo bivalente cíclico insaturado en el que ambos puntos de unión están en el mismo átomo del anillo. Los grupos arilideno a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, restos de quinona metida que tienen la fórmula:



35 en la que X es O, S o  $\text{NR}'$ . Grupos “heteroarilideno” son grupos arilideno en los que uno o dos, preferiblemente dos, de los átomos en el anillo son heteroátomos, tales como, pero sin limitarse a, O, S y N.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término “actividad biológica” significa cualquier efecto observable que se deriva de la interacción entre un polipéptido de receptor de  $\text{AT}_2$  y un ligando. Los ejemplos representativos, pero no limitativos, de actividad biológica en el contexto de la presente invención incluyen la asociación de un receptor de  $\text{AT}_2$  con a ligando, incluyendo un ligando endógeno tal como angiotensina II o un antagonista de receptor de  $\text{AT}_2$ . El término “actividad biológica” también abarca tanto la inhibición como la inducción de la expresión de un polipéptido de receptor de  $\text{AT}_2$ . Además, el término “actividad biológica” abarca todos y cada uno de los efectos que se derivan de la unión de un ligando a un polipéptido de receptor de  $\text{AT}_2$ .

45 El término “causalgia” tal como se usa en el presente documento se refiere al dolor de quemazón, alodinia e hiperpatía tras una lesión nerviosa por traumatismo, con frecuencia combinado con disfunción vasomotriz y sudomotriz y posteriores cambios tróficos.

50 Por “síndromes de dolor regional complejo” quiere decirse el dolor que incluye, pero no se limita a, distrofia simpática refleja, causalgia, dolor mantenido de manera simpática, y similares.

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” implican la inclusión de una etapa o elemento mencionado o grupo de etapas o elementos pero no la exclusión de ninguna otra etapa o elemento o grupo de etapas o elementos.

Mediante “corresponde a” o “que corresponde a” quiere decirse (a) un polinucleótido que tiene una secuencia de nucleótidos que es sustancialmente idéntica o complementaria a la totalidad o a parte de una secuencia de polinucleótido de referencia o que codifica para una secuencia de aminoácidos idéntica a una secuencia de aminoácidos en un péptido o proteína; o (b) un péptido o polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente idéntica a una secuencia de aminoácidos en un péptido o proteína de referencia.

El término “cicloalqueno” significa un grupo hidrocarbonado, insaturado, monocíclico, y puede tener un número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, “cicloalqueno” incluye, pero no se limita a, ciclobutenilo, ciclopentenilo, 1-metilciclopentenilo, ciclohexenilo y ciclohexadienilo.

A menos que se indique lo contrario, el término “cicloalquilo” o “anillo alifático” significa un grupo hidrocarbonado, alifático, saturado, monocíclico, y puede tener un número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, “cicloalquilo” incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, metilciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, 2-etil-ciclopentilo, ciclohexilo.

Por “derivado”, tal como se aplica a péptidos y polipéptidos, se refiere a un péptido o polipéptido que se ha derivado de la secuencia básica mediante modificación, por ejemplo mediante conjugación o complejación con otros restos químicos o mediante técnicas de modificación tras la traducción tal como se entenderá en la técnica. El término “derivado” también incluye dentro de su alcance alteraciones que se han realizado en una secuencia original incluyendo adiciones o deleciones que proporcionan moléculas equivalentes funcionales.

Por “cantidad eficaz”, en el contexto de tratar o prevenir un estado, quiere decirse la administración de aquella cantidad de principio activo a un individuo que necesita tal tratamiento o profilaxis, o bien como dosis individual o bien como parte de una serie, que es eficaz para la prevención de que se produzca un síntoma, mantenimiento de tales síntomas y/o tratamiento de síntomas existentes, de ese estado. La cantidad eficaz variará dependiendo de la salud y el estado físico del individuo que va a tratarse, el grupo taxonómico del individuo que va a tratarse, la formulación de la composición, la evaluación de la situación médica y otros factores relevantes. Se espera que la cantidad se encontrará dentro de un intervalo relativamente amplio que puede determinarse mediante ensayos de rutina.

El término “gen” tal como se usa en el presente documento se refiere a todas y cada una de las regiones de codificación diferenciadas del genoma de la célula, así como a regiones reguladoras y no codificantes asociadas. También se pretende que el gen signifique el marco de lectura abierto que codifica para polipéptidos específicos, intrones y secuencias de nucleótidos no codificantes en 5' y en 3' adyacentes que participan en la regulación de la expresión. Con respecto a esto, el gen puede comprender además señales de control tales como promotores, potenciadores, señales de terminación y/o de poliadenilación que están asociadas de manera natural con un gen dado, o señales de control heterólogas. Las secuencias de ADN pueden ser ADNc o ADN genómico o un fragmento de los mismos. El gen puede introducirse en un vector apropiado para el mantenimiento extracromosómico o para la integración en el huésped.

Tal como aprecian los expertos en la técnica, se pretende que “halo” o “halógeno” tal como se usa en el presente documento incluya cloro, fluoro, bromo y yodo.

Grupo “heteroaralquilo” significa alquilo tal como se definió anteriormente que está sustituido con un grupo heteroarilo, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>piridinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>pirimidinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>imidazolilo, y similares, y derivados de los mismos.

El término “heteroarilo” o “heteroaromático”, tal como se usa en el presente documento, representa un anillo estable monocíclico o bicíclico de hasta 7 átomos en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático y contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Los grupos heteroarilo dentro del alcance de esta definición incluyen, pero no se limitan a: acridinilo, carbazolilo, cinolinilo, quinoxalinilo, pirazolilo, indolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, bezofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrahydroquinolina. Como con la definición de heterociclo a continuación, también se entiende que “heteroarilo” incluye el derivado de N-óxido de cualquier heteroarilo que contiene nitrógeno.

Ejemplos adicionales de “heteroarilo” y “heterociclilo” incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinolinilo, furanilo, imidazoilo, indolinilo, indolilo, indolazolinilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftpiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolina, isoxazolina, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidropirranilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidino, aziridinilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisoxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidino, metilendioxibenzoilo, tetrahydrofuranilo, y

tetrahidrotienilo, y N-óxidos de los mismos. La unión de un sustituyente heterociclilo puede producirse a través de un átomo de carbono o a través de un heteroátomo.

5 Tal como se usa en el presente documento, "heteroarileno", a menos que se indique lo contrario, se refiere a un sistema de anillos bivalente, monocíclico o multicíclico, preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 15 miembros, en el que uno o más, más preferiblemente de 1 a 3 de los átomos en el anillo sistema es un heteroátomo, es decir, un elemento distinto de carbono, por ejemplo, átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. El grupo heteroarileno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes de grupo arilo. Los grupos heteroarileno a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, 1,4-imidazolileno.

10 Se pretende que el término "heterociclo", "heteroalifático" o "heterociclilo" tal como se usa en el presente documento signifique un heterociclo no aromático de 5 a 10 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, e incluye grupos bicíclicos.

15 Grupo "heterociclilalquilo" significa alquilo tal como se definió anteriormente que está sustituido con un grupo heterociclo, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>pirrolidin-1-ilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>piperidin-1-ilo, y similares, y derivados de los mismos.

20 Se usa "hibridación" en el presente documento para indicar el apareamiento de secuencias de nucleótidos complementarias para producir un híbrido ADN-ADN o un híbrido ADN-ARN. Las secuencias de bases complementarias son aquellas secuencias que están relacionadas mediante las reglas de apareamiento de bases. En el ADN, A se aparea con T y C se aparea con G. En el ARN U se aparea con A y C se aparea con G. Con respecto a esto, los términos "correspondencia" y "correspondencia errónea" tal como se usan en el presente documento se refieren al potencial de hibridación de nucleótidos apareados en cadenas de ácido nucleico complementarias. Los nucleótidos que corresponden se hibridan eficazmente, tales como los pares de bases  
25 clásicos A-T y G-C mencionados anteriormente. Las correspondencias erróneas son otras combinaciones de nucleótidos que no se hibridan eficazmente.

30 El término "hidrocarbilo" tal como se usa en el presente documento incluye cualquier radical que contiene carbono e hidrógeno incluyendo grupos saturados, insaturados, aromáticos, de cadena lineal o ramificada o cíclicos incluyendo policíclicos. Hidrocarbilo incluye, pero no se limita, a alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo tal como fenilo y naftilo, Ar-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) tal como bencilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

35 Por "hiperalgesia" quiere decirse un aumento de la respuesta frente a un estímulo que es normalmente doloroso.

La referencia en el presente documento a "inmuno-interactivo" incluye la referencia a cualquier interacción, reacción u otra forma de asociación entre moléculas y en particular en las que una de las moléculas es, o imita a, un componente del sistema inmunitario.

40 Por "dolor neuropático" quiere decirse cualquier síndrome de dolor iniciado o provocado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso periférico o central. Los ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a, hiperalgesia térmica o mecánica, alodinia térmica o mecánica, dolor diabético, dolor por compresión, y similares.

45 "Dolor nociceptivo" se refiere a la sensación de dolor normal, agudo, provocada por la activación de nociceptores situados en piel, vísceras y otros órganos no dañados en ausencia de sensibilización.

50 El término "oligonucleótido" tal como se usa en el presente documento se refiere a un polímero compuesto por una multitud de residuos de nucleótido (desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos, o variantes estructurales relacionadas o análogos sintéticos de los mismos) unidos mediante enlaces fosfodiéster (o variantes estructurales relacionadas o análogos sintéticos de los mismos). Por tanto, aunque el término "oligonucleótido" normalmente se refiere a un polímero nucleotídico en el que los residuos de nucleótido y los enlaces entre los mismos se producen de manera natural, se entenderá que el término también incluye dentro de su alcance diversos análogos incluyendo, pero sin limitarse a, ácidos nucleicos peptídicos (ANP), fosforamidatos, fosforotioatos, metil-fosfonatos, ácidos 2-O-metil-ribonucleicos, y similares. El tamaño exacto de la molécula puede variar dependiendo de la aplicación particular. Un  
55 oligonucleótido tiene normalmente una longitud más bien corta, generalmente de desde aproximadamente 10 hasta 30 residuos de nucleótido, pero el término puede referirse a moléculas de cualquier longitud, aunque el término "polinucleótido" o "ácido nucleico" se usa normalmente para oligonucleótidos grandes.

60 Por "operativamente unido" quiere decirse que los polinucleótidos reguladores de la transcripción y la traducción están situados con respecto a un polinucleótido que codifica para polipéptido de tal manera que el polinucleótido se transcribe y el polipéptido se traduce.

65 Al término "dolor" tal como se usa en el presente documento se le da su sentido más amplio e incluye una experiencia emocional y sensorial desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o se describe en cuanto a tal daño e incluye la sensación más o menos localizada de malestar, molestia o agonía, resultante de la estimulación de terminaciones nerviosas especializadas. Hay muchos tipos de dolor, incluyendo, pero sin limitarse a,

dolores fulgurantes, dolores fantasmas, dolores lacerantes, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor regional complejo, neuralgia, neuropatía, y similares (Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 28ª edición, W. B. Saunders Company, Filadelfia, Pa.). La presente invención se refiere particularmente al alivio de dolor asociado con estados neuropáticos. El objetivo del tratamiento del dolor es reducir el grado de intensidad de dolor percibido por un sujeto de tratamiento.

Mediante "portador farmacéuticamente aceptable" quiere decirse una carga sólida o líquida, diluyente o sustancia de encapsulación que puede usarse de manera segura en la administración tópica, local o sistémica.

Los términos "sal farmacéuticamente compatible" y "sal farmacéuticamente aceptable" se usan de manera intercambiable en el presente documento para hacer referencia a una sal que es toxicológicamente segura para su administración a seres humanos y animales. Esta sal puede seleccionarse de un grupo que incluye clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, sulfatos, bisulfatos, nitratos, citratos, tartratos, bitartratos, fosfatos, malatos, maleatos, napsilatos, fumaratos, succinatos, acetatos, tereftalatos, pamoatos y pectinatos. Las sales farmacéuticamente aceptable incluyen tanto sales metálicas (inorgánicas) como sales orgánicas; una lista no exhaustiva de las cuales se facilita en Remington's Pharmaceutical Sciences 17ª edición, pág. 1418 (1985). Un experto en la técnica sabe bien que una forma de sal apropiada se elige basándose en estabilidad física y química, fluidez, hidroscofia y solubilidad.

"Fenilalquilo" significa alquilo tal como se definió anteriormente que está sustituido con fenilo, por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{fenilo}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{fenilo}$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{fenilo}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{fenilo}$ , y similares y derivados de los mismos. Fenilalquilo es un subconjunto del grupo aralquilo.

Los términos "variante de polinucleótido" y "variante" se refieren a polinucleótidos que presentan identidad de secuencia sustancial con una secuencia de polinucleótido de referencia o polinucleótidos que se hibridan con una secuencia de referencia en condiciones rigurosas tal como se conoce en la técnica (véase por ejemplo Sambrook *et al.*, Molecular Cloning. A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Press, 1989). Estos términos también abarcan polinucleótidos en los que uno o más nucleótidos se han añadido o delecionado, o se han sustituido por nucleótidos diferentes. Con respecto a esto, se entiende bien en la técnica que pueden realizarse determinadas alteraciones incluidas mutaciones, adiciones, deleciones y sustituciones, a un polinucleótido de referencia mediante las cuales el polinucleótido alterado conserva una función o actividad biológica del polinucleótido de referencia. Los términos "variante de polinucleótido" y "variante" también incluyen variantes alélicas que se producen de manera natural.

"Polipéptido", "péptido" y "proteína" se usan de manera intercambiable en el presente documento para hacer referencia a un polímero de residuos de aminoácido y a variantes y análogos sintéticos de los mismos. Por tanto, estos términos se aplican a polímeros de aminoácidos en los que uno o más residuos de aminoácido son un aminoácido sintético que no se produce de manera natural, tal como un análogo químico de un aminoácido correspondiente que se produce de manera natural, así como a polímeros de aminoácidos que se producen de manera natural.

El término "variante de polipéptido" se refiere a polipéptidos en los que uno o más aminoácidos se han sustituido por aminoácidos diferentes. Se entiende bien en la técnica que algunos aminoácidos pueden cambiarse por otros con propiedades ampliamente similares sin cambiar la naturaleza de la actividad del polipéptido (sustituciones conservativas) tal como se describe a continuación en el presente documento. Estos términos también abarcan polipéptidos en los que uno o más aminoácidos se han añadido o delecionado, o sustituido por aminoácidos diferentes.

El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y abarca aquellos compuestos que se convierten *in vivo* en un antagonista de receptor de  $\text{AT}_2$  según la invención. Tales compuestos se les ocurrirán fácilmente a los expertos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, compuestos en los que un grupo hidroxilo libre se convierte en un derivado de éster.

Tal como se usa en el presente documento, "pseudohaluros" son grupos que se comportan de manera sustancialmente similar a los haluros. Tales grupos pueden usarse de la misma manera y tratarse de la misma manera que los haluros (X, en los que X es un halógeno, tal como Cl o Br). Los pseudohaluros incluyen, pero no se limitan a, cianuro, cianato, tiocianato, selenocianato, trifluorometilo y azida.

Los términos "sujeto" o "individuo" o "paciente", usados de manera intercambiable en el presente documento, se refieren a cualquier sujeto, particularmente un sujeto vertebrado, e incluso más particularmente un sujeto mamífero, para el que se desea una terapia o profilaxis. Los animales vertebrados adecuados que se encuentran dentro del alcance de la invención incluyen, pero no se limitan a, primates, aves, animales de granja (por ejemplo, ovejas, vacas, caballos, burros, cerdos), animales de pruebas de laboratorio (por ejemplo, conejos, ratones, ratas, cobayas, hámsteres), animales de compañía (por ejemplo, gatos, perros) y animales salvajes en cautividad (por ejemplo, zorros, ciervos, dingos). Un sujeto preferido es un ser humano que necesita tratamiento o profilaxis para un estado neuropático. Sin embargo, se entenderá que los términos mencionados anteriormente no implican que estén presentes síntomas.

Los "estereoisómeros" se refieren a dos cualesquiera o más isómeros que tienen la misma constitución molecular y se diferencian únicamente en la composición tridimensional de sus grupos atómicos en el espacio. Los estereoisómeros pueden ser diastereoisómeros o enantiómeros. Se reconocerá que los compuestos descritos en el presente documento pueden presentar centros asimétricos y por 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 el 90% de ee, tal como aproximadamente el 95% o el 97% de ee o más del 99% de ee, así como a mezclas, incluyendo mezclas racémicas, de los mismos. Tales isómeros pueden producirse de manera natural o prepararse mediante síntesis asimétrica, por ejemplo usando productos intermedios quirales o mediante resolución quiral.

El término "sustituido" y variantes tales como "opcionalmente sustituido" tal como se usan en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, significan que un sustituyente puede estar adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales, que pueden ser opcionales o de otro modo. Los ejemplos de sustituyentes adicionales incluyen alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, alquínilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OH, -SH, -HN<sub>2</sub>, nitrilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, -CF<sub>3</sub>, halo (F, Cl, Br, I), -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>23</sup>, -NH<sub>2</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilamino, diarilamino, aril-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, aril-dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ariloxilo, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, formilo, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> y alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CONHSO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, -CONHSO<sub>2</sub>NHR<sup>20</sup>, -NHCONHSO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, -NHSO<sub>2</sub>NHCOR<sup>21</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>20</sup>, -SO<sub>2</sub>NHCOR<sup>21</sup>, -SO<sub>2</sub>NHCONHR<sup>20</sup>, -SO<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, tetrazolilo, -CHO, -CONH<sub>2</sub>, -NHCHO, -CO-(perfluoroalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(O)<sub>r</sub>-(perfluoroalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en los que R<sup>20</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, arilo, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)arilo, heteroarilo; R<sup>21</sup> es arilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, -OH, -SH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CF<sub>3</sub>, halo, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>23</sup>, -NH<sub>2</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, o heteroarilo; y R<sup>22</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)arilo, o heteroarilo.

Mediante "vector" quiere decirse una molécula de polinucleótido, preferiblemente una molécula de ADN derivada, por ejemplo, de un plásmido, bacteriófago, levadura o virus, en la que puede insertarse o clonarse un polinucleótido. Un vector contiene preferiblemente uno o más sitios de restricción únicos y puede poder realizar replicación autónoma en una célula huésped definida incluyendo una célula o tejido diana o una célula o tejido progenitor de la misma, o puede ser integrable con el genoma del huésped definido de tal manera que la secuencia clonada es reproducible. Por consiguiente, el vector puede ser un vector de replicación autónoma, es decir, un vector que existe como entidad extracromosómica, cuya replicación es independiente de la replicación cromosómica, por ejemplo, un plásmido lineal o circular cerrado, un elemento extracromosómico, un minicromosoma, o un cromosoma artificial. El vector puede contener cualquier medio para garantizar la auto-replicación. Alternativamente, el vector puede ser uno que, cuando se introduce en la célula huésped, se integra en el genoma y se replica junto con el/los cromosoma(s) en el/los que se ha integrado. Un sistema de vector puede comprender un único vector o plásmido, dos o más vectores o plásmidos, que en conjunto contienen el ADN total que va a introducirse en el genoma de la célula huésped, o un transposón. La elección del vector dependerá normalmente de la compatibilidad del vector con la célula huésped en la que va a introducirse el vector. En el presente caso, el vector es preferiblemente un vector viral o derivado de virus, que es operativamente funcional en células de animales y preferiblemente de mamíferos. Tales vectores pueden derivarse de un poxvirus, un adenovirus o una levadura. El vector también puede incluir un marcador de selección tal como un gen de resistencia a antibióticos que puede usarse para la selección de transformantes adecuados. Los expertos en la técnica conocen ejemplos de tales genes de resistencia e incluyen el gen nptII que confiere resistencia a los antibióticos kanamicina y G418 (Geneticin®) y el gen hph que confiere resistencia al antibiótico higromicina B.

## 2. Abreviaturas

A lo largo de la solicitud se usan las siguientes abreviaturas:

d = día

h = hora

s = segundos

i.v. = intravenoso

i.p. = intraperitoneal

s.c. = subcutáneo

STZ = estreptozotocina

CCI = lesión por constricción crónica

### 3. Composiciones y métodos para el tratamiento o profilaxis de dolor neuropático

La presente invención surge del descubrimiento inesperado de que antagonistas de receptor de AT<sub>2</sub> son eficaces en la prevención o atenuación del dolor neuropático. Estos descubrimientos se basan en datos preclínicos que muestran que la administración de diversos antagonistas de receptor de AT<sub>2</sub> a ratas con una lesión nerviosa mecánica que supone una lesión por constricción crónica en el nervio ciático (ratas CCI) o a ratas diabéticas por STZ provoca una atenuación dependiente de la dosis en el desarrollo de alodinia táctil (mecánica), el síntoma que define el dolor neuropático. Por consiguiente, la presente invención proporciona el uso de una cantidad eficaz de un antagonista de receptor de AT<sub>2</sub>, que está de manera adecuada en forma de una composición farmacéutica para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir dolor neuropático, o con riesgo de desarrollar dolor neuropático. Según la presente invención, el antagonista de receptor de AT<sub>2</sub> puede actuar para prevenir o atenuar uno o más síntomas asociados con dolor neuropático incluyendo, pero sin limitarse a, hiperestesia, hiperalgesia, alodinia y/o dolor de quemazón espontáneo. En algunas realizaciones, el antagonista de receptor de AT<sub>2</sub> se usa para prevenir o atenuar uno o más síntomas asociados con dolor neuropático periférico, ejemplos ilustrativos de los cuales incluyen entumecimiento, debilidad, dolor de quemazón, dolor lacerante y pérdida de reflejos.

Hay muchas causas posibles de dolor neuropático y se entenderá que la presente invención contempla el tratamiento o la prevención de dolor neuropático independientemente de la causa. En algunas realizaciones, el dolor neuropático es un resultado de enfermedades de los nervios y el dolor neuropático que está provocado por enfermedad sistémica tal como, pero sin limitarse a: neuropatía diabética; neuropatía relacionada con el herpes zóster; neuropatía asociada con uremia; neuropatía por amiloidosis; neuropatías sensoriales por VIH; neuropatías motrices y sensoriales hereditarias (NMSH); neuropatías sensoriales hereditarias (NSH); neuropatías sensoriales y autonómicas hereditarias; neuropatías hereditarias con ulcero-mutilación; neuropatía por nitrofurantoína; neuropatía tomaculosa; neuropatía provocada por deficiencia nutricional y neuropatía provocada por insuficiencia renal. Otras causas incluyen actividades repetitivas tales como mecanografiar o trabajar en una línea de montaje, medicaciones que se sabe que provocan dolor neuropático periférico tales como varios fármacos antirretrovirales (ddC (zalcitabina) y ddl (didanosina), antibióticos (metronidazol, un antibiótico usado para la enfermedad de Crohn, isoniazida usada para la tuberculosis), compuestos de oro (usados para la artritis reumatoide), algunos fármacos quimioterápicos (tales como vincristina y otros) y muchos otros. También se conocen compuestos químicos que provocan dolor neuropático periférico incluyendo alcohol, plomo, arsénico, mercurio y pesticidas de organofosfato. Algunas neuropatías periféricas están asociadas con procesos infecciosos (tales como síndrome de Guillian-Barre). En determinadas realizaciones, el dolor neuropático es un dolor neuropático periférico tras lesión nerviosa mecánica o neuropatía diabética dolorosa (NDD) o estado relacionado.

El dolor neuropático puede ser agudo o crónico y, con relación a esto, los expertos en la técnica entenderán que el transcurso temporal del dolor neuropático variará basándose en su causa subyacente. Con traumatismo, la aparición de los síntomas puede ser aguda o repentina; sin embargo, los síntomas más intensos pueden desarrollarse a lo largo del tiempo o persistir durante años. Se produce un dolor neuropático crónico, de progresión lenta, con la neuropatía diabética dolorosa o con la mayoría de las neuropatías hereditarias o con un estado denominado polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC). El dolor neuropático con síntomas que presentan recidivas y remisiones incluye el síndrome de Guillian-Barre.

El antagonista de receptor de AT<sub>2</sub> incluye y abarca cualquier compuesto activo que se une al subtipo de receptor de AT<sub>2</sub> y que inhibe de manera adecuada el efecto de la señalización de la angiotensina II a través de este receptor, incluyendo sales compatibles farmacéuticas del compuesto activo. Esta categoría incluye compuestos que tienen diferentes características estructurales.

### 5. Composiciones

La presente invención proporciona el uso de un antagonista de receptor de AT<sub>2</sub> tal como se define en las reivindicaciones para la fabricación de un medicamento/composiciones para el tratamiento o la atenuación de dolor neuropático. Dicha composición comprende una cantidad eficaz de dicho antagonista de receptor de AT<sub>2</sub> y un portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

El efecto de dichas composiciones puede examinarse usando uno o más de los modelos publicados de dolor/nocicepción, especialmente dolor neuropático que se produce tras lesión nerviosa mecánica o una lesión nerviosa inducida por diabetes (NDD), conocido en la técnica. Esto puede demostrarse, por ejemplo, usando un modelo que evalúa la aparición y el desarrollo de alodinia táctil, el síntoma que define el dolor neuropático, tal como se describe por ejemplo en el presente documento. La actividad analgésica de los compuestos de esta invención puede evaluarse mediante cualquier método conocido en la técnica. Ejemplos de tales métodos incluyen filamentos de von Frey (Chaplan *et al.*, 1995, *Anesthesiology* 83: 775-85), la prueba de sacudida de la cola (D'Amour *et al.* 1941, *J. Pharmacol. Exp. and Ther.* 72: 74-79); el modelo de inmersión de la cola de rata, el modelo de hiperalgesia de pata inducida por carragenanos, el modelo de respuesta de comportamiento a formalina (Dubuisson *et al.*, 1977, *Pain* 4: 161-174), la prueba de filamentos de Von Frey (Kim *et al.*, 1992, *Pain* 50: 355-363), el modelo de calor radiante, el modelo de alodinia al frío (Gogas *et al.*, 1997, *Analgesia* 3: 111-118), la prueba de presión en la pata

(Randall y Selitto, 1957, Arch Int Pharmacodyn 111: 409-419) y la prueba térmica de la pata (Hargreaves *et al.*, 1998, Pain 32: 77-88). En la sección experimental de los ejemplos se describe un ensayo *in vivo* para medir el efecto de un compuesto de prueba sobre la respuesta de alodinia táctil en ratas neuropáticas. Las composiciones que presentan un resultado de prueba positivo en tales ensayos son particularmente útiles para la prevención, reducción, o inversión del dolor en una variedad de estados o patologías asociados con el dolor incluyendo cáncer, y son especialmente útiles para la prevención, reducción o inversión del dolor neuropático encontrado, por ejemplo, en pacientes diabéticos.

Los compuestos activos definidos en las reivindicaciones pueden proporcionarse como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles. Pueden formarse sales farmacéuticamente compatibles con muchos ácidos, incluyendo, pero sin limitarse a, clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos u otros disolventes protónicos que las formas de base libre correspondientes.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen composiciones en las que los compuestos farmacéuticamente activos están contenidos en una cantidad eficaz para alcanzar su fin previsto. La dosis de compuestos activos administrada a un paciente debe ser suficiente como para alcanzar una respuesta beneficiosa en el paciente a lo largo del tiempo tal como una reducción en al menos un síntoma asociado con un estado neuropático, que es de manera adecuada dolor neuropático tal como dolor neuropático diabético o dolor neuropático que se produce tras infección o traumatismo nervioso. La cantidad del/de los compuesto(s) farmacéuticamente activo(s) que va a administrarse puede depender del sujeto que va a tratarse incluyendo la edad, el sexo, el peso y el estado de salud general del mismo. Con respecto a esto, las cantidades precisas del/de los compuesto(s) activo(s) para la administración dependerán del criterio del médico. Al determinar la cantidad eficaz del/de los compuesto(s) activo(s) que va(n) a administrarse en el tratamiento o la profilaxis del estado neuropático, el médico puede evaluar el entumecimiento, debilidad, dolor y pérdida de reflejos. En cualquier caso, los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente dosificaciones adecuadas de los antagonistas de receptor de AT<sub>2</sub> de la invención.

Una cantidad eficaz de un antagonista de receptor de AT<sub>2</sub> es una que es eficaz para el tratamiento o la prevención de un dolor neuropático, incluyendo la prevención de que se produzca un síntoma, mantener tales síntomas (por ejemplo, dolor), y/o tratar síntomas existentes asociados con dolor neuropático. A continuación se comentan modos de administración, cantidades de antagonista de receptor de AT<sub>2</sub> administradas, y formulaciones de antagonista de receptor de AT<sub>2</sub>, para su uso en los métodos de la presente invención. Si el estado neuropático se ha tratado se determina midiendo uno o más parámetros de diagnóstico indicativos del transcurso de la enfermedad, en comparación con un control adecuado. En el caso de un experimento con animales, un "control adecuado" es un animal no tratado con el antagonista de receptor de AT<sub>2</sub>, o tratado con la composición farmacéutica sin el antagonista de receptor de AT<sub>2</sub>. En el caso de un sujeto humano, un "control adecuado" puede ser el individuo antes del tratamiento, o puede ser un ser humano (por ejemplo, un control que coincide en cuanto a edad o similar) tratado con un placebo. Según la presente invención, el tratamiento de dolor incluye y abarca sin limitación: (i) prevenir el dolor experimentado por un sujeto que puede estar predispuesto al estado pero al que aún no se le ha diagnosticado el estado y, por consiguiente, el tratamiento constituye un tratamiento profiláctico para el estado patológico; (ii) inhibir el inicio del dolor o un estado doloroso, es decir, detener su desarrollo; (iii) aliviar el dolor, es decir, provocar la regresión del inicio del dolor o un estado doloroso; o (iv) aliviar síntomas resultantes de una enfermedad o estado que se cree que provoca dolor, por ejemplo, aliviar la sensación de dolor sin tratar la enfermedad o el estado subyacente.

Las composiciones son adecuadas para el tratamiento de un individuo al que se le ha diagnosticado un dolor neuropático, que se sospecha que tiene dolor neuropático, que se sabe que es susceptible a y que se considera que es probable que desarrolle un dolor neuropático, o que se considera que es probable que desarrolle una recidiva de un dolor neuropático previamente tratado.

En algunas realizaciones, y dependiendo del modo de administración previsto, las composiciones que contienen antagonista de receptor de AT<sub>2</sub> generalmente contendrán aproximadamente del 0,000001% al 90%, aproximadamente del 0,0001% al 50%, o aproximadamente del 0,01% al aproximadamente 25%, en peso de antagonista de receptor de AT<sub>2</sub>, siendo el resto portadores o diluyentes farmacéuticos adecuados, etc. En algunas realizaciones, una dosis diaria del antagonista de receptor de AT<sub>2</sub>, PD-123.319, puede ser de desde aproximadamente 0,01 hasta 6000 mg al día, desde aproximadamente 0,02 hasta 3000 mg al día o desde 0,05 hasta 1500 mg al día. En otras realizaciones, una dosis diaria del antagonista de receptor de AT<sub>2</sub>, L-159.686, puede ser de desde aproximadamente 0,01 hasta 12000 mg al día, desde aproximadamente 0,02 hasta 6000 mg al día o desde 0,05 hasta 3000 mg al día. En todavía otras realizaciones, una dosis diaria del antagonista de receptor de AT<sub>2</sub>, PD-121.981, puede ser de desde aproximadamente 0,001 µg hasta 6000 mg al día, desde aproximadamente 0,002 µg hasta 3000 mg al día o desde 0,005 µg hasta 1500 mg al día. En algunas realizaciones, una dosis diaria del antagonista de receptor de AT<sub>2</sub>, PD-126.055, puede ser de desde aproximadamente 0,001 µg hasta 100 mg al día, desde aproximadamente 0,002 µg hasta 50 mg al día o desde 0,05 µg hasta 20 mg al día. En otras realizaciones, una dosis diaria del antagonista de receptor de AT<sub>2</sub>, L-161.638, puede ser de desde aproximadamente

0,05 µg hasta 10000 mg al día, desde aproximadamente 0,1 µg hasta 5000 mg al día o desde 0,5 µg hasta 2500 mg al día. En otras realizaciones, una dosis diaria del antagonista de receptor de AT<sub>2</sub>, L-163.579, puede ser de desde aproximadamente 0,001 µg hasta 3000 mg al día, desde aproximadamente 0,002 µg hasta 1500 mg al día o desde 0,005 µg hasta 750 mg al día. La dosificación del antagonista de receptor de AT<sub>2</sub> puede depender de una variedad de factores, tales como el modo de administración, la especie del sujeto afectado, la edad y/o el estado individual, y puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica usando protocolos convencionales.

Los compuestos activos pueden formularse y administrarse de manera sistemática, tópica o local. Pueden encontrarse técnicas para la formulación y la administración en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, Pa., última edición. Las vías adecuadas pueden incluir, por ejemplo, administración oral, rectal, transmucosa o intestinal; suministro parenteral, incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intravenosas, intraperitoneales, administración inhalada, inyecciones intranasales o intraoculares. Para la inyección, los agentes terapéuticos de la invención pueden formularse en disoluciones acuosas, de manera adecuada en tampones fisiológicamente compatibles tales como disolución de Hanks, disolución de Ringer o tampón salino fisiológico. Para la administración transmucosa, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera que va a penetrarse. Tales penetrantes se conocen generalmente en la técnica.

Alternativamente, las composiciones pueden formularse para la administración local o tópica. En este caso, las composiciones objeto pueden formularse de cualquier manera adecuada, incluyendo, pero sin limitarse a, cremas, geles, aceites, pomadas, disoluciones y supositorios. Tales composiciones tópicas pueden incluir un potenciador de la penetración tal como cloruro de benzalconio, digitonina, dihidrocitocalasina B, ácido cáprico, aumentando el pH desde 7,0 hasta 8,0. Con respecto a esto se prefieren potenciadores de la penetración que se dirigen a potenciar la penetración de los compuestos activos a través de la epidermis. Alternativamente, las composiciones tópicas pueden incluir liposomas en los que están encapsulados los compuestos activos de la invención.

Las composiciones pueden formularse para su administración en forma de líquidos, que contienen diluyentes aceptables (tales como solución salina o agua estéril), o pueden estar en forma de lociones, cremas o geles que contienen diluyentes o portadores aceptables para conferir la textura, consistencia, viscosidad y aspecto deseados. Los diluyentes y portadores aceptables resultan familiares para los expertos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos etoxilados y no etoxilados, alcoholes grasos, ácidos grasos, aceites hidrocarbonados (tales como aceite de palma, aceite de coco y aceite mineral), ceras de manteca de cacao, aceites de silicona, equilibradores del pH, derivados de celulosa, agentes emulsionantes tales como bases inorgánicas y orgánicas no iónicas, agentes conservantes, ésteres de cera, alcoholes esteroideos, ésteres de triglicéridos, fosfolípidos tales como lecitina y cefalina, ésteres de alcohol polihidroxilado, ésteres de alcohol graso, derivados de lanolina hidrófilos, y derivados de cera de abejas hidrófilos.

Alternativamente, los compuestos activos definidos en las reivindicaciones se formulan fácilmente usando portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica en dosificaciones adecuadas para la administración oral, lo que también se prefiere para la práctica de la presente invención. Tales portadores permiten formular los compuestos de la invención en formas farmacéuticas tales como comprimidos, pastillas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones espesas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por parte de un paciente que va a tratarse. Estos portadores pueden seleccionarse de azúcares, almidones, celulosa y sus derivados, malta, gelatina, talco, sulfato de calcio, aceites vegetales, aceites sintéticos, polioles, ácido algínico, disoluciones tamponadas con fosfato, emulsionantes, solución salina isotónica y agua libre de pirógenos.

Las formulaciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen disoluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Adicionalmente, pueden prepararse suspensiones de los compuestos activos como suspensiones para inyección oleosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácido graso sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones para inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas.

Pueden obtenerse preparaciones farmacéuticas para su uso oral combinando los compuestos activos con excipientes sólidos, opcionalmente triturando una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, tras añadir agentes auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de gragea. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio. Tales composiciones pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos de farmacia pero todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación uno o más agentes terapéuticos tal como se describió anteriormente con el portador que constituye uno o más componentes necesarios. En general, las composiciones farmacéuticas pueden fabricarse de una manera

conocida en sí misma, por ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de mezclado, disolución, granulación, preparación de grageas, pulverización, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización.

5 Se proporcionan a los núcleos de gragea recubrimientos adecuados. Para este fin, pueden usarse disoluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

10 Los productos farmacéuticos que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas de ajuste a presión fabricadas de gelatina, así como cápsulas selladas blandas fabricadas de gelatina y de un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los principios activos en mezcla con una carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizantes.

20 Las formas farmacéuticas de los compuestos activos también pueden incluir inyectar o implantar dispositivos de liberación controlada diseñados específicamente para este fin u otras formas de implantes modificadas para actuar adicionalmente de esta manera. La liberación controlada de un compuesto activo de la invención puede lograrse recubriendo el mismo, por ejemplo, con polímeros hidrófobos incluyendo resinas acrílicas, ceras, alcoholes alifáticos superiores, poli(ácido láctico) y poli(ácido glicólico) y determinados derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa. Además, puede alcanzarse la liberación controlada usando otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas.

25 Los compuestos activos pueden administrarse a lo largo de un periodo de horas, días, semanas o meses, dependiendo de varios factores, incluyendo la intensidad del estado neuropático que está tratándose, si se considera probable una recidiva del estado, etc. La administración puede ser constante, por ejemplo, infusión constante a lo largo de un periodo de horas, días, semanas, meses, etc. Alternativamente, la administración puede ser intermitente, por ejemplo, pueden administrarse compuestos activos una vez al día a lo largo de un periodo de días, una vez por hora a lo largo de un periodo de horas, o cualquier otro calendario de este tipo según se considere adecuado.

35 Las composiciones también pueden administrarse a las vías respiratorias como aerosol de inhalación nasal o pulmonar o disolución para nebulizador, o como polvo microfino para su insuflación, solas o en combinación con un portador inerte tal como lactosa, o con otros excipientes farmacéuticamente aceptables. En tal caso, las partículas de la formulación pueden tener ventajosamente diámetros de menos de 50 micrómetros, de manera adecuada menos de 10 micrómetros.

40 Con el fin de que la invención pueda entenderse fácilmente y ponerse en efecto práctico, ahora se describirán realizaciones particulares preferidas mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

## Ejemplos

### EJEMPLO 1

45 PD-123.319 ALIVIA EL DOLOR NEUROPÁTICO EN RATAS CON UNA LESIÓN POR CONSTRICCIÓN CRÓNICA (CCI) DEL NERVIÓ CIÁTICO

50 Tras la administración de dosis de bolo individual de i.v. el antagonista de receptor de AT<sub>2</sub>, ácido S(+)-1-[(4-dimetilamino)-3-metilfenil]metil]-5-(difenilacetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo-{4,5c}-piridin-6-carboxílico (PD-123.319), (0,1-0,3 mg/kg, n=2, figura 1) o la vía i.p. (1-10 mg/kg, n=3-4, figura 2) a ratas CCI, hubo un alivio dependiente de la dosis de la alodinia táctil (el síntoma que define el dolor neuropático) en las patas traseras ipsilaterales (lesionadas) y anti-nocicepción en las patas traseras contralaterales. En cambio, la administración i.p. de vehículo (agua para inyección) no produjo alivio significativo de la alodinia táctil o anti-nocicepción en las patas traseras ipsilateral o contralateral respectivamente.

### EJEMPLO 2 (referencia)

60 L-159.686 ALIVIA EL DOLOR NEUROPÁTICO EN RATAS CCI

Tras la administración de dosis de bolo individual del antagonista de receptor de AT<sub>2</sub>, ácido 1,4-bis-(N,N-difenilcarbamoil)piperazin-2(S)-carboxílico (L-159.686), (0,1-0,3 mg/kg) por vía i.v. (n=2) a ratas CCI, hubo un alivio dependiente de la dosis de la alodinia táctil (el síntoma que define el dolor neuropático) en la pata trasera ipsilateral (lesionada) y anti-nocicepción en la pata trasera contralateral (figura 3).

### EJEMPLO 3

## PD-123.319 ALIVIA EL DOLOR NEUROPÁTICO EN RATAS DIABÉTICAS POR STZ

5 Tras la inyección i.p. de dosis de bolo individual de PD-123.319 (0,3-3,0 mg/kg) a ratas diabéticas por STZ (n=4) con alodinia táctil completamente desarrollada (~8 semanas tras la inducción de diabetes con STZ), hubo un alivio dependiente de la dosis de la alodinia táctil, el síntoma que define la neuropatía diabética dolorosa (figura 4). En cambio, las inyecciones i.p. de vehículo (agua para inyección) no produjeron alivio significativo de la alodinia táctil en ratas diabéticas por STZ.

10 PARTE EXPERIMENTAL PARA LOS EJEMPLOS 1-3

## FÁRMACOS Y MATERIALES

15 Se adquirieron clorhidrato de xilazina (Xylazil-20™), tiletamina HCl/zolazepam HCl en combinación (Zoletil 100®), y polvo antibiótico tópico (2,5 mg de sulfato de neomicina, 100 mg de sulfacetamida de sodio, 2 mg de nitrofurazona, 0,05 mg nitrato fenilmercurio y 5 mg de benzocaína, en 50 g de polvo soluble) de Provet Qld Pty Ltd (Brisbane, Australia). Se adquirió bencilpenicilina de sodio (Benpen™) de Royal Brisbane Hospital Pharmacy (Brisbane, Australia). Se adquirió isoflurano (Isoflo™) de Abbott Australasia (Sydney, Australia), mientras que se adquirieron CO<sub>2</sub> y O<sub>2</sub> de calidad médica de BOC Gases Ltd. (Brisbane, Australia). Se adquirieron estreptozotocina, ácido cítrico y citrato de trisodio de Sigma-Aldrich (Sydney, Australia). Se adquirieron medidores de glucosa en sangre (Precision Q.I.D™) y electrodos de análisis de glucosa (Precision Plus™) de Campus Pharmacy en The University of Queensland (Brisbane, Australia). Se obtuvieron suturas de seda siliconizadas estériles (Dysilk™) de Dynek Pty Ltd (Adelaide, Australia del sur). Se adquirieron tubos de polietileno con una única luz (diámetro interno de 0,5 mm) de Critchley Electrical Products Pty Ltd (Auburn, Australia). Se sintetizó PD-123.319, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 4.812.462, en el laboratorio del Dr. Craig Williams, Dept of Chemistry, The University of Queensland (Brisbane, Australia). Se adquirió L-159.686, tal como se describe en la publicación internacional n.º WO 92/20661, de Chembridge Corporation (San Diego, EE.UU.).

## 30 RATAS CON UNA LESIÓN POR CONSTRICCIÓN CRÓNICA (CCI) DEL NERVIPO CIÁTICO

30 Se anestesiaron ratas Sprague-Dawley (SD) macho adultas con Zoletil 100® (0,09 ml/200 g) y Xylazil-20™ (0,1 ml/200 g) administrados mediante inyección intraperitoneal (i.p.), y se produjo una lesión por constricción crónica (CCI) del nervio ciático según el método de Bennett y Xie (1988). En resumen, se expuso el nervio ciático común izquierdo a nivel de la mitad del muslo mediante disección roma a través del bíceps femoral. De manera próxima a la trifurcación, ≈ 10 mm del nervio se liberaron del tejido adherente y se ataron cuatro ligaduras sueltas (seda 3,0) alrededor del nervio ciático (≈ 1 mm de separación). Se cerró la incisión por capas. Tras la cirugía, las ratas recibieron bencilpenicilina (60 mg s.c.) para prevenir la infección y se mantuvieron calientes durante la recuperación de la cirugía. Se alojaron las ratas de manera individual durante 10-14 días antes de la administración de antagonista de receptor de AT<sub>2</sub> o vehículo (solución salina normal). Tras la cirugía de CCI, se inspeccionaron las ratas diariamente con respecto a la postura de la pata trasera afectada, explorando el comportamiento, el peso corporal y la ingesta de agua, y cualquier signo de autotomía.

## INDUCCIÓN DE DIABETES CON ESTREPTOZOTOCINA

45 Se anestesiaron ratas SD macho adultas de una manera similar a la descrita anteriormente, para facilitar la inserción de una cánula de polietileno (previamente llenada con 0,1 ml de solución salina estéril) en la vena yugular común derecha. Se sometieron a prueba las cánulas de la vena yugular para determinar la correcta colocación mediante retirada de una pequeña cantidad de sangre. Se indujo diabetes tras una inyección i.v. aguda de estreptozotocina (STZ) (80 mg/kg) en tampón de citrato 0,1 M (pH 4,5) en la vena yugular. Se confirmó la diabetes monitorizando la ingesta de agua y la concentración de glucosa en sangre en ratas individuales. Se monitorizó la glucosa en sangre usando o bien (Glucostix™) o bien un kit de prueba Precision QID™.

55 De manera que concuerda con estudios previos en la bibliografía (Calcutt *et al.*, 1996, Pain. 68(2-3):293-9), las ratas que bebían más de 100 ml de agua al día a los 10 días tras la inyección de STZ, se clasificaron como diabéticas, y sólo las ratas con concentraciones de glucosa en sangre superiores a 15 mM se incluyeron en los experimentos posteriores. En comparación, la ingesta de agua de ratas control no diabéticas fue de aproximadamente 20 ml al día y las concentraciones de glucosa en sangre estuvieron en el intervalo de 5-6 mM, de manera que concuerda con la bibliografía (Calcutt *et al.*, 1996, citado anteriormente).

## 60 REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN DE FÁRMACO

65 Mientras todavía estaban con anestesia ligera con CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> (50:50%), las ratas CCI o ratas diabéticas por STZ recibieron una inyección de bolo individual (200 µl) de un antagonista de receptor de AT<sub>2</sub> (PD123.319 o L-159.686) por vía intravenosa (i.v.) o intraperitoneal (i.p.), usando una jeringa Hamilton de 250 µl. Los compuestos de prueba se administraron a las ratas CCI a los 14 días tras la cirugía de CCI y a las ratas diabéticas por STZ a aproximadamente 8 semanas tras la inducción de diabetes con STZ. Se cuantificó el alivio de alodinia táctil

(mecánica), el síntoma que define el dolor neuropático, por cada uno de los agentes de prueba, PD123.319 o L-159.686, usando filamentos de von Frey calibrados tal como se describe a continuación.

#### EVALUACIÓN DE LA ANTI-NOCICEPCIÓN

5 Se cuantificó la alodinia táctil usando filamentos de von Frey calibrados. Se colocaron ratas en jaulas de prueba de malla de alambre (20 cm x 20 cm x 20 cm) y se les dejó aclimatarse durante aproximadamente 15-30 min. Se usaron filamentos de Von Frey para determinar el menor umbral mecánico requerido para un reflejo de retirada brusca de la pata. En resumen, se aplicó el filamento que produjo la menor fuerza a la superficie plantar de la pata trasera hasta  
10 que el filamento se curvó ligeramente. La ausencia de una respuesta tras 5 s motivó el uso del siguiente filamento en una secuencia ascendente. Los filamentos usados producían un peso de curvado de 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 y 20 g y estos se calibraron antes de cada sesión de pruebas. Se proporcionó una puntuación de 20 g a animales que no respondieron a ninguno de los filamentos de von Frey.

15 Para las ratas CCI, se cuantificaron los umbrales de retirada de pata (PWT) de von Frey de nivel inicial antes de la cirugía de CCI, y a los 14 días tras la cirugía inmediatamente antes de la administración de fármaco. Para las ratas diabéticas por STZ, se determinaron los valores de PWT de von Frey de nivel inicial antes de la inducción de diabetes con STZ y a intervalos de 1-2 semanas posteriormente durante 8 semanas para documentar el desarrollo temporal de alodinia táctil. Para todas las ratas, los PWT de nivel inicial fueron la media de tres lecturas tomadas con  
20  $\approx$  5 min. de separación antes de la administración del fármaco y se determinaron por separado para cada pata trasera. Tras la administración de cada compuesto de prueba, se determinaron PWT de von Frey a los siguientes momentos tras la dosificación: 0,08, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 2 y 3 h.

#### ANÁLISIS DE DATOS

25 Se trazaron gráficamente los umbrales de retirada de pata (PWT; g) frente al tiempo para construir curvas de respuesta frente al tiempo para cada uno de los dos compuestos de prueba (PD123.319 y L-159.686) para cada dosis y vía de dosificación.

#### 30 EJEMPLO 4

##### PD-121.981 ATENÚA LA ALODINIA TÁCTIL EN EL MODELO DE NDD DE RATA DIABÉTICA POR STZ

35 Tras la administración de dosis de bolo i.p. de ácido S(+)-1-[[4-metoxi-3-metilfenil-metil]-5-(difenilacetil)-4,5,6-tetrahidro-1H-imidazo[4,5c]piridin-6-carboxílico (PD-121.981) (de 0,001 a 3,0  $\mu$ g/kg) a ratas diabéticas por STZ, hubo un alivio dependiente de la dosis de la alodinia táctil con una rápida aparición de la acción (figura 5). Se alcanzó anti-alodinia máxima a las 0,5-1,0 h tras la dosificación. Para dosis en el intervalo de 0,03 - 3,0  $\mu$ g/kg, la duración de la acción fue de > 3 h. De manera que concuerda con las expectativas, las dosis de bolo de vehículo no produjeron anti-alodinia significativa.

40 Tras la administración oral de dosis de bolo de PD-121.981 (0,1  $\mu$ g/kg) a ratas diabéticas por STZ, el grado y la duración de la respuesta anti-alodínica fue similar al producido por la misma dosis de PD-121.981 administrada a ratas diabéticas por STZ por vía i.p. (figura 6). Independientemente de la vía de dosificación, la duración de la acción superó 3 h (figura 6).

#### 45 EJEMPLO 5

##### PD-126.055 ATENÚA LA ALODINIA TÁCTIL EN EL MODELO DE NDD DE RATA DIABÉTICA POR STZ

50 La administración de dosis de bolo i.p. de ácido 2-(difenil)-5-benciloxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (PD-126.055) (de 1,0 a 100 ng/kg) a ratas diabéticas por STZ, produjo alivio significativo de la alodinia táctil (figura 7). La aparición de la acción fue a las  $\sim$ 0,5 h tras la dosificación y se alcanzó anti-alodinia máxima a las  $\sim$  0,75-1,0 h tras la dosificación. Para las dosis sometidas a prueba, la duración de la acción estuvo en el intervalo de 2-3 h. De manera que concuerda con las expectativas, las dosis de bolo de vehículo no produjeron anti-alodinia significativa.

#### 55 EJEMPLO 6 (referencia)

##### 60 SAL DE SODIO DE L-161.638 ATENÚA LA ALODINIA TÁCTIL EN EL MODELO DE NDD DE RATA DIABÉTICA POR STZ

65 Tras la administración i.p. de dosis de bolo de N-[2-etil-3,4-dihidro-4-oxo-3-[[2'-(2H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-6-quinazolinil]-N-fenilmetil]-2-tiofencarboxamida (L-161.638) (de 0,0003 a 3 mg/kg) a ratas diabéticas por STZ, hubo una rápida aparición del alivio de la alodinia táctil con efectos máximos observados a las 0,25-0,75 h tras la dosificación (figura 8). Para dosis en el intervalo de 0,0003 - 0,03  $\mu$ g/kg, la duración de la acción fue de  $\sim$ 3 h. Para la dosis de 3 mg/kg, la duración de la acción fue de > 3 h.

EJEMPLO 7 (referencia)

## L-163.579 ATENÚA LA ALODINIA TÁCTIL EN EL MODELO DE NDD DE RATA DIABÉTICA POR STZ

5 Tras la administración i.p. de dosis de bolo de N-[2-etil-3,4-dihidro-4-oxo-3-[[2'-(2-ciclopropiletercarboxi-N-sulfonamida)-(2-fluoro)-[1,1'-bifenil]-4-il-metil]-6-quinazolinil-[N-(metil)(isopropil)]carboxamida (L-163.579) (de 0,1 a 10 µg/kg) a ratas diabéticas por STZ, hubo un alivio dependiente de la dosis de la alodinia táctil caracterizado por una rápida aparición de la acción (figura 9). Se observó anti-alodinia máxima a las 0,5-1 h tras la dosificación (figura 9) y la duración de la acción superó 3 h para la mayoría de las dosis sometidas a prueba.

EJEMPLO 8 (referencia)

## L-159.686 ATENÚA LA ALODINIA TÁCTIL EN EL MODELO DE NDD DE RATA DIABÉTICA POR STZ

15 Tras la administración i.p. de dosis de bolo de L-159.686 (de 0,03 a 10 µg/kg) a ratas diabéticas por STZ, hubo un alivio dependiente de la dosis de la alodinia táctil (figura 10) pero la aparición de la acción fue relativamente lenta produciéndose efectos máximos a las ~1,25 h tras la dosificación. El aumento de las dosis hasta 30 y 100 µg/kg no produjo una aparición de la acción más rápida y no aumentó el grado o la duración de la respuesta anti-alodínica. Para las dosis investigadas, la duración de la acción fue de 2-3 h.

EJEMPLO 9

## PD-121.981 ATENÚA LA ALODINIA TÁCTIL EN RATAS CCI

25 Tras la administración i.p. de dosis de bolo de PD-121.981 (de 0,03 a 3 mg/kg) en ratas CCI, hubo una rápida aparición de anti-alodinia dependiente de la dosis en la pata trasera ipsilateral que alcanzó un máximo a las 0,5-0,75 h tras la dosificación (figura 11A). Para las dosis sometidas a prueba, se produjo anti-alodinia máxima en la pata trasera ipsilateral a las 0,5-1,0 h tras la dosificación y las duraciones de la acción correspondientes fueron de 2-3 h. La administración de PD-121.981 en dosis de hasta 3 mg/kg en ratas CCI produjo anti-nocicepción insignificante en la pata trasera contralateral (figura 11B). Tras la administración oral de dosis de bolo de PD-121.981 (1 mg/kg) a ratas CCI, el grado y la duración de la respuesta anti-alodínica fue similar al producido por la misma dosis de PD-121.981 administrada a ratas CCI por vía i.p. (figura 12). Independientemente de la vía de dosificación, la duración de la acción fue de ~3 h (figura 12).

EJEMPLO 10

## PD-126.055 ATENÚA LA ALODINIA TÁCTIL EN RATAS CCI

40 Se administraron dosis i.p. de bolo de PD-126.055 (de 3 a 30 µg/kg) o vehículo a ratas CCI una vez desarrollada completamente la alodinia táctil en la pata trasera ipsilateral (lesionada). La administración de PD-126.055 en dosis de 3 a 30 µg/kg produjo una rápida aparición dependiente de la dosis de anti-alodinia en la pata trasera ipsilateral (figura 13A) observándose respuestas máximas a las 0,75-1 h tras la dosificación. Las duraciones de la acción correspondientes fueron de 1,5 a la menor dosis sometida a prueba (3 µg/kg) y de > 3 h para dosis superiores a 3 µg/kg. La administración de PD-126.055 en dosis de hasta 30 µg/kg en ratas CCI produjo anti-nocicepción insignificante en la pata trasera contralateral (figura 13B). Tras la administración oral de dosis de bolo de PD-126.055 (30 µg/kg) a ratas CCI, el grado y la duración de la respuesta anti-alodínica fue similar al producido mediante la misma dosis de PD-126.055 administrada a ratas CCI por vía i.p. (figura 14). Independientemente de la vía de dosificación, la duración de la acción fue de ~3 h (figura 14).

EJEMPLO 11 (referencia)

## L-161.638 (SAL DE SODIO) ATENÚA LA ALODINIA TÁCTIL EN RATAS CCI

55 Dosis i.p. de bolo de L-161.638 (de 0,003 a 10 mg/kg) produjeron una rápida aparición de anti-alodinia dependiente de la dosis en la pata trasera ipsilateral de ratas CCI observándose respuestas máximas a las 0,5-0,75 h tras la dosificación (figura 15A). En cambio, la administración i.p. de vehículo produjo alivio insignificante de la alodinia táctil (figura 15A). Las duraciones de la acción correspondientes estuvieron en el intervalo de 1,5 - 3 h. La administración de L-161.638 en dosis de hasta 10 mg/kg en ratas CCI produjo anti-nocicepción insignificante en la pata trasera contralateral (figura 15B).

EJEMPLO 12 (referencia)

## L-163.579 ATENÚA LA ALODINIA TÁCTIL EN RATAS CCI

65

Se administraron dosis i.p. de bolo de L-163.579 (de 0,01 a 0,3 mg/kg) o vehículo a ratas CCI una vez desarrollada completamente la alodinia táctil en la pata trasera ipsilateral (lesionada). Tras la administración de L-163.579 en dosis de 0,01-0,3 mg/kg, hubo una rápida aparición de anti-alodinia en la pata trasera ipsilateral (figura 16) observándose respuestas máximas a las 0,25-0,75 h tras la dosificación. Las duraciones de la acción correspondientes estuvieron en el intervalo de 1,5-3 h.

#### EJEMPLO 13 (referencia)

#### L-159.686 ATENÚA LA ALODINIA TÁCTIL EN RATAS CCI

Dosis i.p. de bolo de L-159.686 (de 0,003 a 0,03 mg/kg) produjeron alivio dependiente de la dosis de la alodinia táctil en la pata trasera ipsilateral (lesionada) de ratas CCI (figura 17). Se observaron efectos anti-alodínicos máximos a las ~ 0,75-1 h tras la dosificación y para dosis en el intervalo de 0,01-0,03 mg/kg, la duración de la acción fue de > 3 h.

#### EVALUACIÓN DE LOS EJEMPLOS 4-13

Dosis de bolo i.p. individual de cada uno de los antagonistas de receptor de AT<sub>2</sub>, PD-121.981, PD126.055, L-161.638 (sal de sodio), L-163.579 y L-159.686, produjeron un potente alivio de la alodinia táctil en el modelo de NDD de rata diabética por STZ. Para los artículos de prueba PD-121.981, PD126.055, L-161.638 (sal de sodio) y L-163.579, hubo una aparición relativamente rápida de anti-alodinia observándose respuestas máximas a las 0,25-1,0 h tras la dosificación. Para las dosis superiores de 121.981, PD126.055, L-161,638 (sal de sodio) y L-163.579 sometidas a prueba, la alodinia táctil en las patas traseras de ratas diabéticas por STZ se invirtió completamente y las duraciones de la acción correspondientes fueron de ≥ 3 h. Dosis de bolo i.p. individual de L-159.686 a 10 µg/kg en ratas diabéticas por STZ produjeron respuestas anti-alodínicas inferiores a las máximas que no aumentaron adicionalmente cuando se aumentó la dosis 10 veces hasta 100 µg/kg.

Resulta interesante que se requirieron dosis considerablemente mayores de cada uno de PD-121.981, PD126.055, L-161.638 (sal de sodio) y L-163.579 para producir alivio significativo de la alodinia táctil en ratas CCI en comparación con ratas diabéticas por STZ. Por tanto, a pesar del hecho de que los modelos de dolor neuropático de ratas CCI y diabéticas por STZ muestran signos de comportamiento similares, es decir, ambos grupos tienen alodinia táctil completamente desarrollada (el síntoma que define el dolor neuropático), los presentes hallazgos indican que la fisiopatología subyacente de estos dos tipos de dolor neuropático es bastante diferente. Para la mayoría de los compuestos sometidos a prueba, se produjo anti-nocicepción insignificante en la pata trasera contralateral lo que indica que las respuestas anti-alodínicas se produjeron mediante bloqueo de una diana que participa en producir la respuesta de dolor en vez de mediante amplificación del sistema inhibitor del dolor descendiente endógeno.

De manera alentadora, el grado y la duración medios de la anti-alodinia producidos por dosis orales de bolo de PD-121.981 (0,1 µg/kg) en ratas diabéticas por STZ fueron similares a los producidos por la misma dosis administrada por vía i.p. Adicionalmente, las respuestas anti-alodínicas producidas por dosis orales de bolo de PD-121.981 (1 mg/kg) y PD-126.055 (30 µg/kg) en ratas CCI fueron similares a las respuestas provocadas por las dosis respectivas administradas por vía i.p. Estas observaciones sugieren que PD-121.981 y PD-126.055 no se metabolizan significativamente en la pared del intestino y no son sustratos para la glicoproteína P en la pared del intestino, pero se requiere confirmación experimental.

#### PARTE EXPERIMENTAL PARA LOS EJEMPLOS 4-11

#### REACTIVOS Y MATERIALES

Se adquirieron viales de isoflurano (Forthane<sup>®</sup>) y bencilpenicilina de sodio de Abbott Australasia Pty Ltd (Sydney, Australia) y de CSL Limited (Melbourne, Australia), respectivamente. Se adquirieron viales de inyección de bupivacaína de Provet Qld Pty Ltd (Brisbane, Australia). Se obtuvieron ampollas de solución salina normal de Delta West Pty Ltd (Perth, Australia) y de Abbott Australasia (Sydney, Australia). Se obtuvieron suturas de seda siliconizadas estériles (Dysilk™) de Dynek Pty Ltd (Adelaide, Australia del sur). Se adquirieron tubos de polietileno de una única luz (diámetro interno (D.I.) de 0,4 mm, diámetro externo (D.E.) de 0,8 mm) de Auburn Plastics y de Engineering Pty Ltd (Sydney, Australia). Se adquirieron medidores de glucosa en sangre Medisense<sup>®</sup> "Precision Plus" de Abbott Laboratories, (MA, EE.UU.).

#### ARTÍCULOS DE PRUEBA

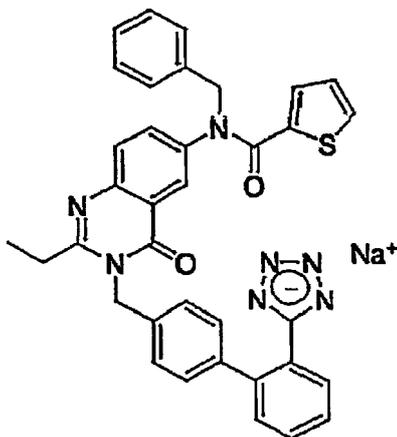
#### Compuestos antagonistas de receptor de AT<sub>2</sub>

Se sintetizó PD-121.981, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 4.812.462, en el laboratorio del Dr. Craig Williams, Dept of Chemistry, The University of Queensland (Brisbane, Australia). Se sintetizó PD-126.055, tal como se describe en la publicación internacional n.º WO 93/23378, y se suministró por Industrial Research Limited

(IRL) (Nueva Zelanda). Se sintetizaron EMA500, que es la sal de sodio de L-161.638 (L-161.638 se describe por Glinka *et al.* 1994, Bioorg. Med. Chem. Lett. 4:1479 y en la patente estadounidense n.º 5.204.354) y L-163.579, tal como se describe por Glinka *et al.* (1994, Bioorg. Med. Chem. Lett. 4:2337) y en la patente estadounidense n.º 5.441.959, y se suministraron por Industrial Research Limited (IRL) (Nueva Zelanda).

5

PREPARACIÓN DE SAL DE SODIO DE BENCIL-{2-ETIL-4-OXO-3-[2'-(2H-TETRAZOL-5IL)-BIFENIL-4-ILMETIL]-3,4-DIHIDRO-QUINAZOLIN-6-IL}-AMIDA DEL ÁCIDO TIOFEN-2-CARBOXÍLICO



10

A una disolución de L-161.638 [581 mg (puro al 95%, el 5% ciclohexano), 0,884 mmol] en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió hidróxido de sodio (0,882 ml, 0,9976 M, 0,880 mmol). Tras 30 min. a temperatura ambiente se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida. Volvió a disolverse la película resultante en agua y se concentró a presión reducida (baño de agua T = 40°C). Se liofilizó el producto para dar EMA500 como un polvo blanquecino (571 mg, 0,884 mol, cuantitativo). p.f. 207-211°C; C<sub>36</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>NaO<sub>2</sub>S·2,5H<sub>2</sub>O: requiere C, 63,42%; H, 4,73%; N, 14,38%, S, 4,70%, hallado C, 63,27%; H, 4,80%; N, 14,40%; S, 4,58%; EMAR (ES) C<sub>36</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M) requiere 622,2025; hallado 622,2033.

15

#### ANIMALES

20

Se adquirieron ratas Sprague-Dawley (SD) macho adultas de Herston Medical Research Centre, The University of Queensland. Se alojaron las ratas en un entorno de temperatura controlada (21 ± 2°C) con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h/12 h. Había alimentos y agua disponibles a voluntad. Se proporcionó a las ratas un periodo de aclimatación de al menos 3 días antes del inicio de la experimentación. Se obtuvo la aprobación ética para estos estudios del Animal Experimentation Ethics Committee de The University of Queensland.

25

#### INDUCCIÓN DE DIABETES POR STZ EN RATAS Y DESARROLLO DE ALODINIA TÁCTIL

##### Inducción de la diabetes

30

Mientras se anestesiaron ratas SD macho adultas con el 3% de isoflurano:el 97% de oxígeno, se introdujo una cánula de polietileno corta (DI de 0,4 mm, DE de 0,8 mm) en la vena yugular para facilitar la administración intravenosa (i.v.) de una única dosis de STZ (75 mg/kg). Tras la retirada de la cánula i.v., se ató la vena yugular, se cerró la herida y se aplicó bupivacaína tópica. Las ratas recibieron bencilpenicilina (60 mg s.c.) para prevenir la infección y se mantuvieron calientes durante la recuperación de la cirugía. Se alojaron las ratas de manera individual antes de la experimentación adicional y se les monitorizó diariamente desde el momento de la administración de STZ con respecto al bienestar y a la salud general. Se confirmó el diagnóstico de diabetes en el día 10 tras la administración de STZ si las concentraciones de glucosa en sangre eran de ≥15 mM cuando se midieron usando un dispositivo Medisense® y la ingesta de agua diaria fue superior a 100 ml.

35

##### Desarrollo de alodinia táctil

40

Se usaron filamentos de von Frey calibrados para determinar el menor umbral mecánico requerido para producir un reflejo de retirada brusca de la pata en las patas traseras de la rata. En resumen, se transfirieron las ratas individualmente a jaulas de prueba de malla de alambre (20 cm x 20 cm x 20 cm) y se les dejó aclimatarse durante aproximadamente 10-20 min. antes de las pruebas de von Frey. Comenzando con el filamento de von Frey que produjo la menor fuerza, se aplicó el filamento a la superficie plantar de la pata trasera hasta que el filamento se curvó ligeramente. La ausencia de una respuesta tras 5 s motivó el uso del siguiente filamento de fuerza creciente. Los filamentos usados produjeron un peso de curvado de 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 y 20 g. Se proporcionó una puntuación de 20 g a los animales que no respondieron a ninguno de los filamentos de von Frey. Antes de la administración de STZ, se evaluaron mediciones de von Frey de nivel inicial. Tras la administración de STZ, se

45

50

evaluaron PWT de von Frey de nivel inicial en las patas traseras a intervalos periódicos para monitorizar el desarrollo de alodinia táctil inducida por diabetes. La alodinia táctil se desarrolló completamente a las ~6-8 semanas tras la administración de STZ cuando los umbrales de retirada de la pata de von Frey fueron  $\leq 6$  g; los umbrales de retirada de la pata prediabéticos correspondientes fueron de ~12 g.

5 INDUCCIÓN DE UNA LESIÓN POR CONSTRICCIÓN CRÓNICA DEL NERVIPO CIÁTICO Y EL DESARROLLO DE ALODINIA TÁCTIL

10 Inducción de una lesión por constricción crónica (CCI) del nervio ciático

10 Mientras se anestesiaron ratas SD macho adultas con el 3% de isoflurano:el 97% de oxígeno, se ataron cuatro ligaduras sueltas alrededor de un nervio ciático para producir una lesión por constricción crónica (CCI) unilateral según el método de Bennett y Xie (1988, Pain 33: 87-107). En resumen, se expuso el nervio ciático común izquierdo a nivel de la mitad del muslo mediante disección roma a través del bíceps femoral. De manera próxima a la trifurcación,  $\approx 10$  mm del nervio se liberaron de tejido adherente y se ataron cuatro ligaduras sueltas (seda 3,0) alrededor del nervio ciático ( $\approx 1$  mm de separación). Se cerró la incisión por capas. Tras la cirugía, las ratas recibieron bencilpenicilina (60 mg s.c.) para prevenir la infección y se mantuvieron calientes durante la recuperación de la cirugía. Se alojaron las ratas de manera individual antes de la experimentación adicional y se les monitorizó diariamente desde el momento de la cirugía de CCI con respecto al bienestar y a la salud general.

20 Desarrollo de alodinia táctil

25 El transcurso de tiempo para el desarrollo de alodinia táctil se documentó usando filamentos de von Frey calibrados. Se consideró que la alodinia táctil estaba completamente desarrollada en la pata trasera ipsilateral (lesionada) cuando los umbrales de retirada de la pata (PWT) de von Frey fueron  $\leq 6$  g; los PWT correspondientes para la pata trasera contralateral (no lesionada) permanecieron sin alteraciones por la cirugía de CCI y fueron de ~12 g. La alodinia táctil se desarrolló completamente en la pata trasera ipsilateral a los ~10-14 días tras la cirugía de CCI.

30 ADMINISTRACIÓN DE ARTÍCULOS DE PRUEBA EN RATAS STZ Y CCI

35 Se administraron dosis de bolo individual de cada uno de PD-121.981, L-161.638 (sal de sodio), L-163.579 y L-159.686 por vía intraperitoneal (i.p.) a grupos de ratas diabéticas por STZ y a grupos de ratas CCI según un protocolo de "lavado" de tal manera que hubo al menos un periodo de lavado de 3 días entre dosis de bolo sucesivas de los artículos de prueba de interés. Adicionalmente, en un estudio preliminar, se administró PD-121.981 por vía oral a grupos de cada una de las ratas diabéticas por STZ y ratas CCI.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA ANTI-ALODÍNICA

40 Se evaluó la capacidad de los artículos de prueba de interés para producir alivio dependiente de la dosis de la alodinia táctil en grupos de ratas STZ y CCI usando filamentos de von Frey antes de la dosis y en los siguientes momentos tras la dosificación: 0,25, 0,5, 0,45, 1, 1,25, 1,5, 2, 3 h. El objetivo del tratamiento fue alcanzar PWT de von Frey que correspondían con los determinados en las mismas ratas antes de la inducción de diabetes por STZ o antes de la cirugía de CCI (~12 g).

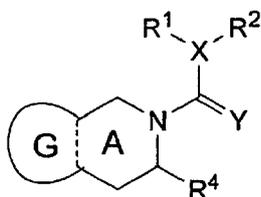
45 La mención de cualquier referencia en el presente documento no debe interpretarse como una admisión de que tal referencia está disponible como "técnica anterior" con respecto a la presente solicitud.

50 A lo largo de toda la memoria descriptiva el objetivo ha sido describir las realizaciones preferidas de la invención sin limitar la invención a ninguna realización o agrupación específica de características. Los expertos en la técnica apreciarán por tanto que, a la vista de la presente descripción, pueden realizarse diversas modificaciones y cambios en las realizaciones particulares mostradas a modo de ejemplo sin apartarse del alcance de la presente invención. Se pretende que todas de tales modificaciones y cambios se incluyan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

## REIVINDICACIONES

1. Uso de una cantidad eficaz de un antagonista de receptor de AT<sub>2</sub>, que está opcionalmente en forma de una composición que comprende un portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, la prevención o la atenuación de dolor neuropático en un sujeto;

en el que el antagonista de receptor de AT<sub>2</sub> se selecciona de compuestos representados por la fórmula (I):



(I)

en la que:

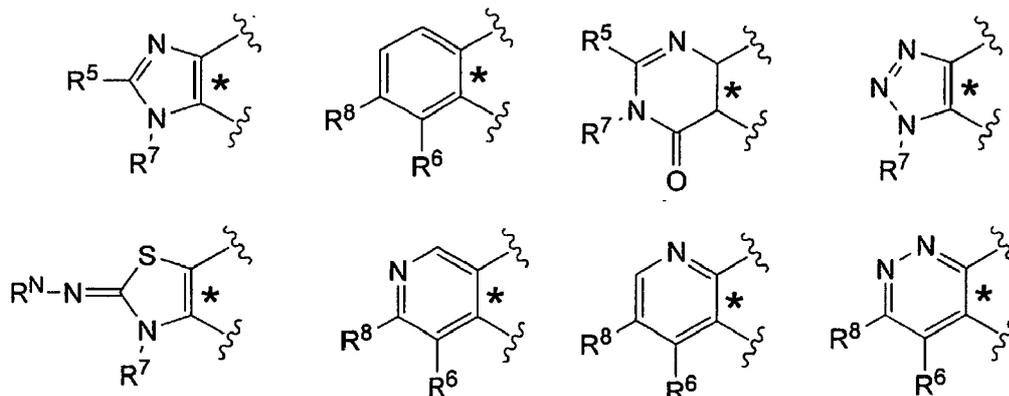
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de H, bencilo, bencilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido, y heteroarilo, siempre que ambos de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no sean hidrógeno,

R<sup>4</sup> se selecciona de un carboxilato, ácido carboxílico, sulfato, fosfato, sulfonamida, fosfonamida o amida,

X se selecciona de CH, nitrógeno, azufre u oxígeno con la condición de que cuando X es azufre u oxígeno uno de R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> está ausente,

Y se selecciona de azufre, oxígeno o N-R<sup>N</sup>, en el que R<sup>N</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, arilo, arilo sustituido, bencilo, bencilo sustituido, alquilarilo C<sub>1-4</sub>, alquilarilo C<sub>1-4</sub> sustituido, OH, o NH<sub>2</sub>,

G es un anillo heterocíclico, sustituido o no sustituido, homoaromático o insaturado, de cinco o seis miembros, incluyendo, pero sin limitarse a, los siguientes sistemas de anillos:



en los que el símbolo "\*" indica el enlace compartido entre los anillos condensados "A" y "G",

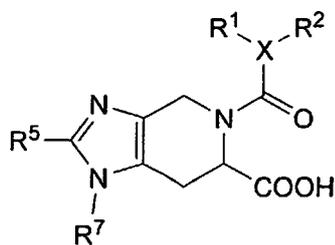
R<sup>5</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, fenilo sustituido, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, o alcoxilo C<sub>1-6</sub> sustituido,

R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub> sustituido, fenilo, feniloxilo, bencilo, benciloxilo, bencilamino, bifenilo, bifenilo sustituido, bifeniloxilo, bifeniloxilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido, siempre que uno de R<sup>6</sup> o R<sup>8</sup> no sea hidrógeno, y

R<sup>7</sup> se selecciona de fenilo, fenilo sustituido, bencilo, bencilo sustituido, bifenilo, bifenilo sustituido, bifenilmetileno, bifenilmetileno sustituido, naftilo, naftilo sustituido, naftilmetileno, y naftilmetileno sustituido,

o una sal farmacéuticamente compatible del mismo.

2. Uso según la reivindicación 1, en el que el antagonista de receptor de AT<sub>2</sub> se selecciona de compuestos, o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos, representados por la fórmula (IX):



(IX)

5

en la que:

X se selecciona de CH o nitrógeno,

10

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de fenilo, fenilo sustituido, bencilo, bencilo sustituido, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido y heteroarilo,

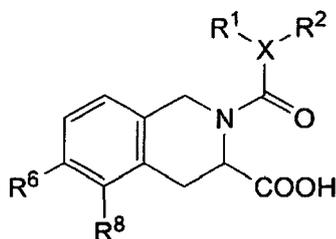
R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, fenilo sustituido, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxilo C<sub>1-6</sub> sustituido, y

15

R<sup>7</sup> se selecciona de se selecciona de fenilo, fenilo sustituido, bencilo, bencilo sustituido, bifenilo, bifenilo sustituido, bifenilmetileno, bifenilmetileno sustituido, naftilo, naftilo sustituido, naftilmetileno y naftilmetileno sustituido.

20

3. Uso según la reivindicación 1, en el que el antagonista de receptor de AT<sub>2</sub> se selecciona de compuestos, o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos, representados por la fórmula (X):



(X)

25

en la que:

X se selecciona de CH o nitrógeno,

30

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de fenilo, fenilo sustituido, bencilo, bencilo sustituido, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido y heteroarilo, y

R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub> sustituido, fenilo, feniloxilo, bencilo, benciloxilo, bencilamino, bifenilo, bifenilo sustituido, bifeniloxilo, bifeniloxilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido, siempre que uno de R<sup>6</sup> o R<sup>8</sup> no sea hidrógeno.

35

4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el antagonista de receptor de AT<sub>2</sub> se selecciona de compuestos, o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos, representados por la fórmula (IX), en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son fenilo, X es CH, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, y R<sup>7</sup> se selecciona de bencilo sustituido.

40

5. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 4, en el que el antagonista de receptor de AT<sub>2</sub> se selecciona de compuestos, o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos, representados por la fórmula (IX), R<sup>5</sup> es hidrógeno y R<sup>7</sup> se selecciona de 4-(N,N-dimetilamino)-3-metilbencilo, 4-metoxi-3-metilbencilo, 4-amino-3-metilbencilo.

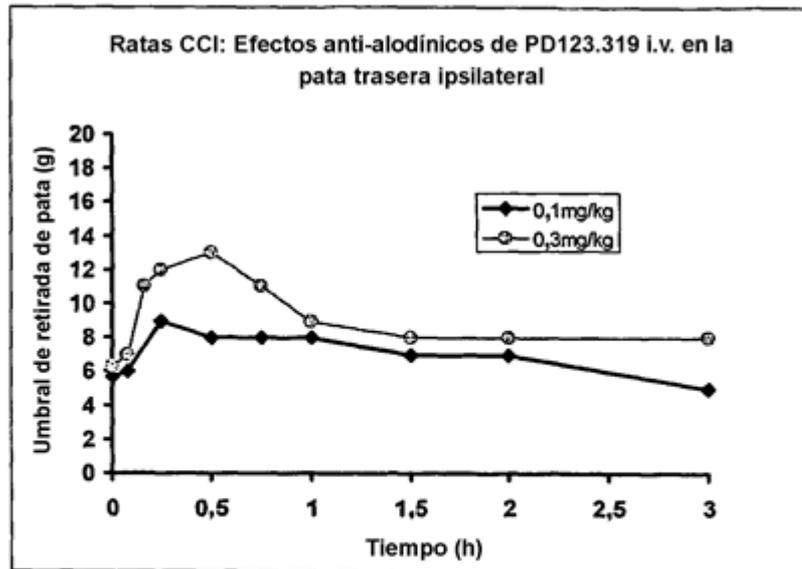
45

6. Uso según la reivindicación 3, en el que el antagonista de receptor de AT<sub>2</sub> se selecciona de compuestos, o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos, representados por la fórmula (X), en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de fenilo o fenilo sustituido, X es CH, R<sup>4</sup> es un ácido carboxílico, R<sup>6</sup> se

selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub> sustituido, fenilo, feniloxilo, y R<sup>8</sup> se selecciona de H, fenilo, feniloxilo, bencilo, benciloxilo, bencilamino, bifenilo, bifenilo sustituido, bifeniloxilo, bifeniloxilo sustituido, naftilo, y naftilo sustituido.

- 5 7. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el antagonista de receptor de AT<sub>2</sub> se administra en forma de una composición que comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 10 8. Uso según la reivindicación 7, en el que la composición se administra mediante una vía seleccionada de inyección, aplicación tópica o la vía oral, a lo largo de un periodo de tiempo y en una cantidad que es eficaz para tratar o prevenir el dolor neuropático.
- 15 9. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el dolor neuropático es dolor neuropático periférico.
- 20 10. Uso según la reivindicación 9, en el que el dolor neuropático periférico resulta de lesión nerviosa mecánica o lesión nerviosa bioquímica.
- 25 11. Uso según la reivindicación 9, en el que el dolor neuropático periférico resulta de neuropatía diabética dolorosa (NDD) o un estado relacionado.
- 30 12. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el antagonista de receptor de AT<sub>2</sub> se selecciona de:  
 ácido 2-(difencil)-5-benciloxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (PD-126.055) o un enantiómero del mismo;  
 ácido S(+)-1-[[4-dimetilamino)-3-metilfenil]metil]-5-(difencilacetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo-{4,5c}-piridin-6-carboxílico (PD-123.319); y  
 ácido S(+)-1-[[4-metoxi-3-metilfenil]metil]-5-(difencilacetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo(4,5c)piridin-6-carboxílico (PD-121.981).
- 35 13. Uso según la reivindicación 12 en el que el antagonista de receptor de AT<sub>2</sub> es:  
 ácido 2-(difencil)-5-benciloxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (PD-126.055) o un enantiómero del mismo.

A



B

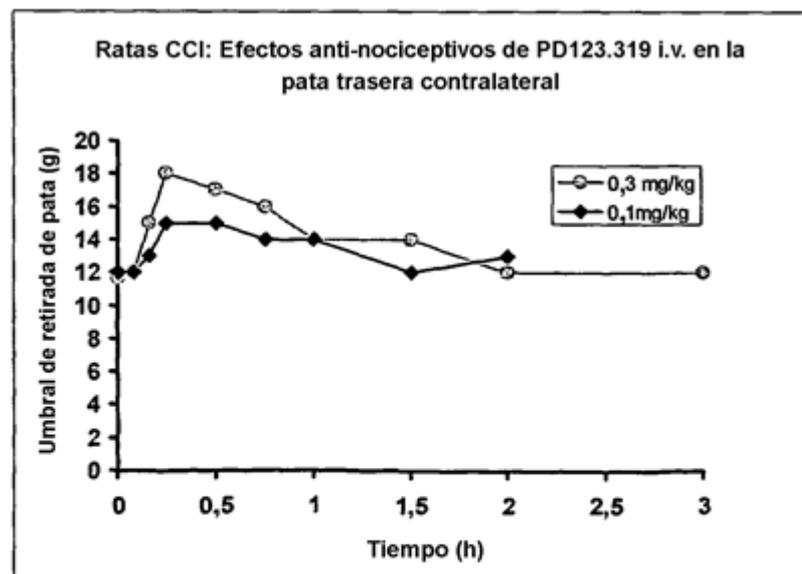
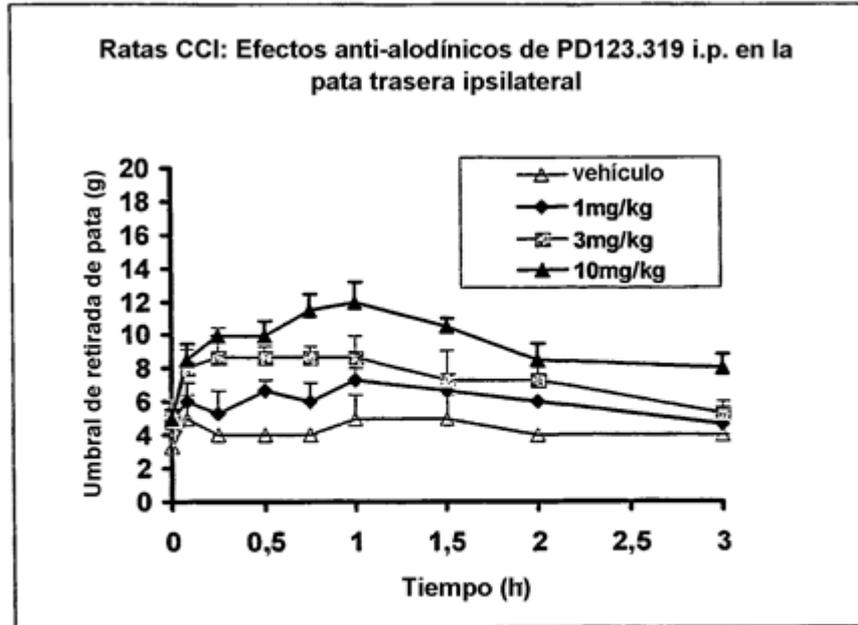


FIGURA 1

A



B

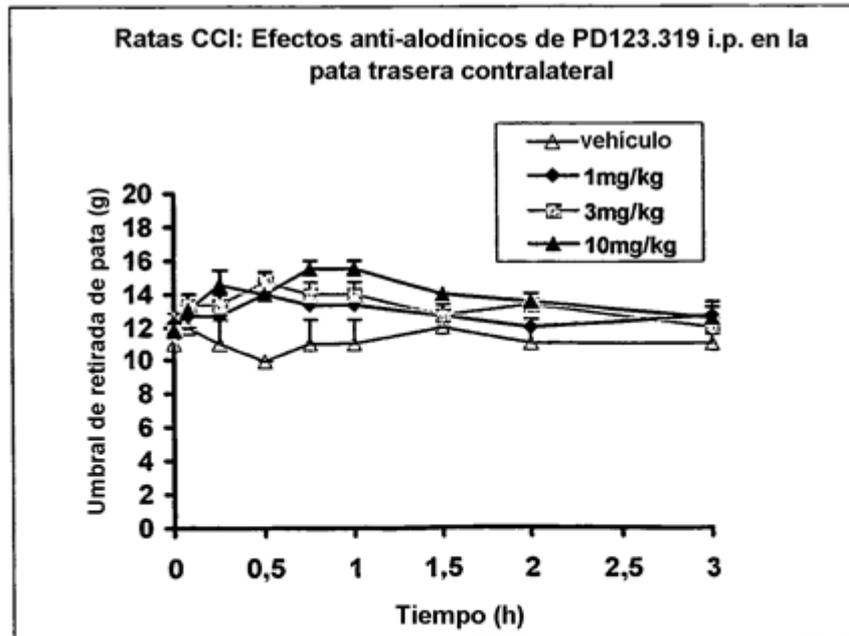
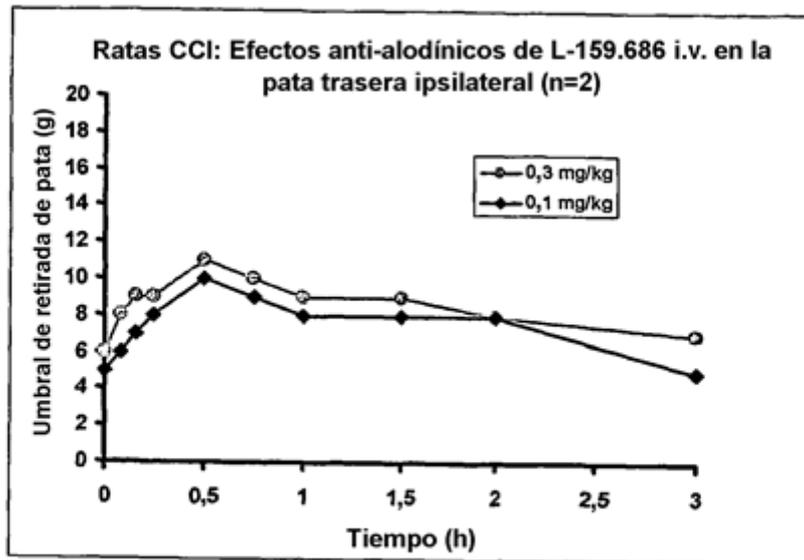
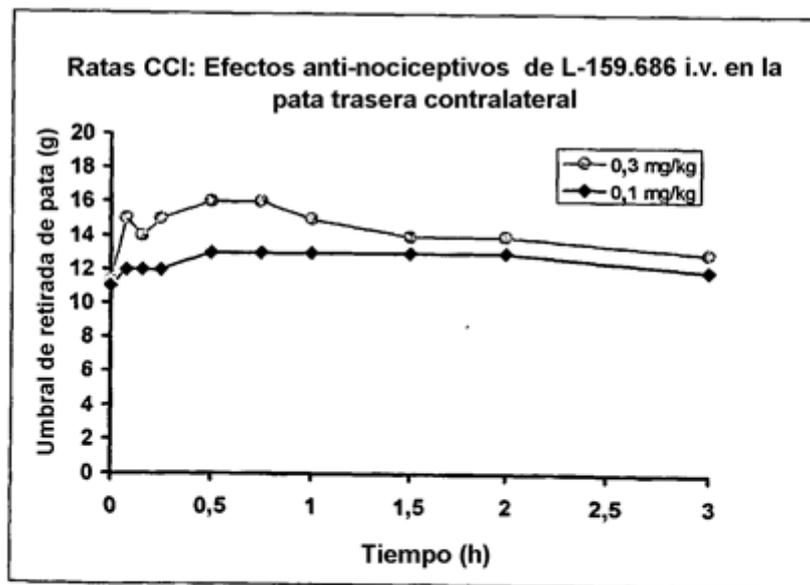


FIGURA 2

A



B



**FIGURA 3**

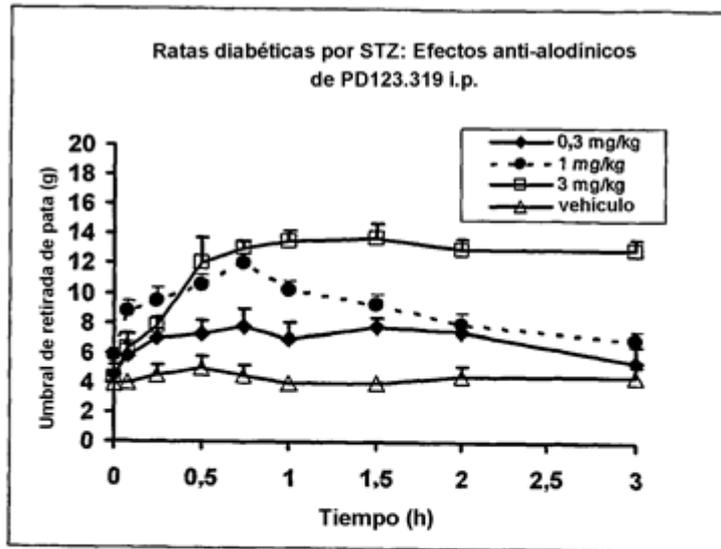


FIGURA 4

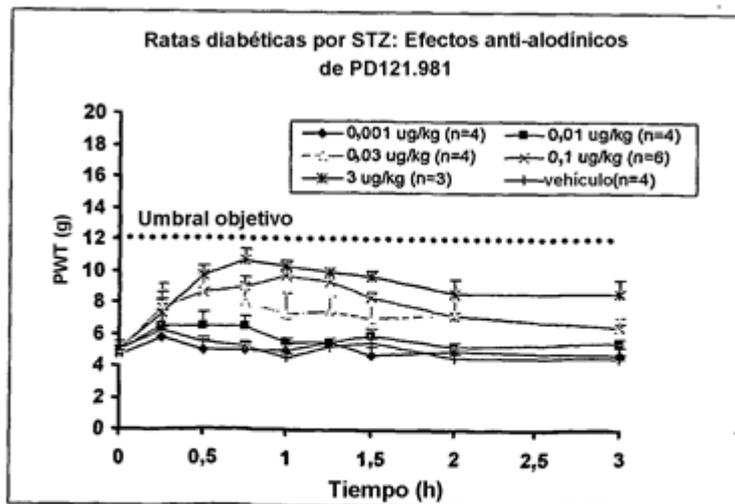


FIGURA 5

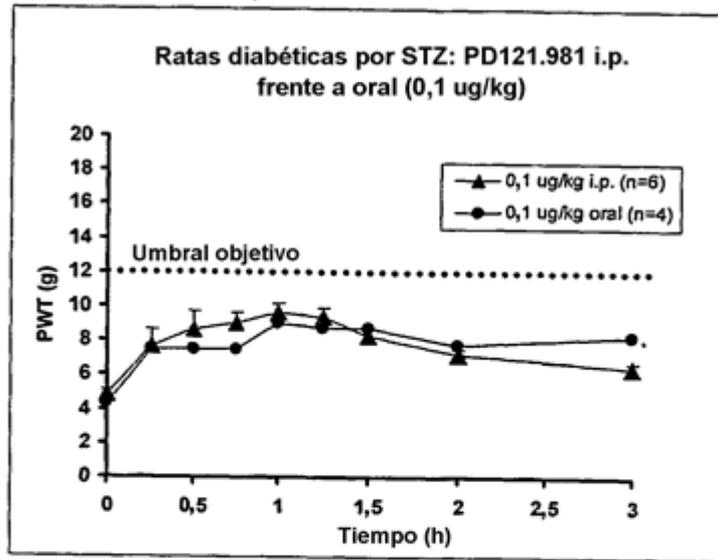


FIGURA 6

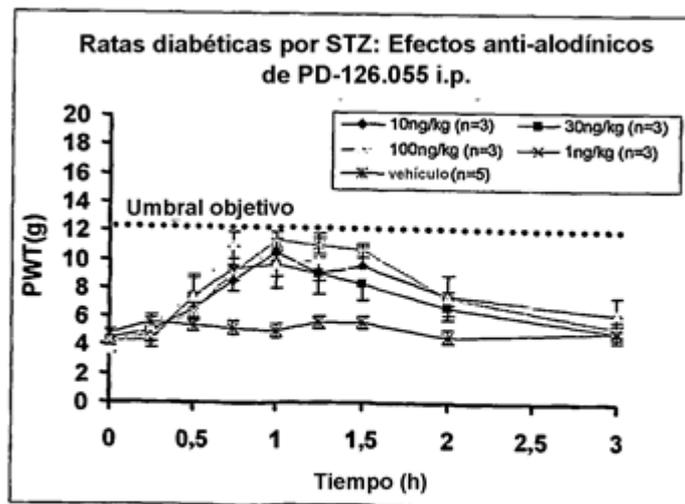
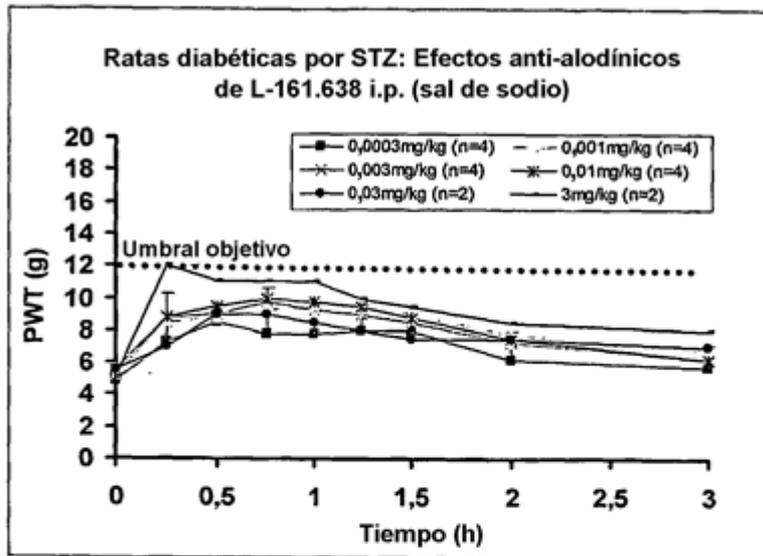
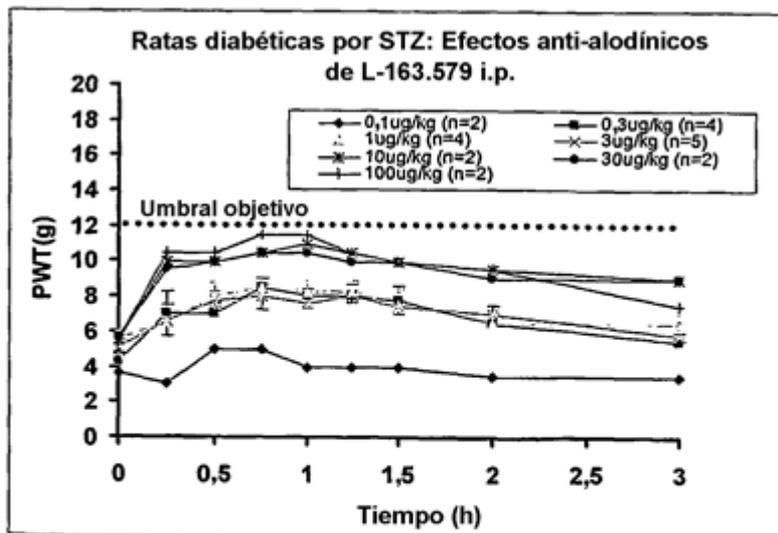


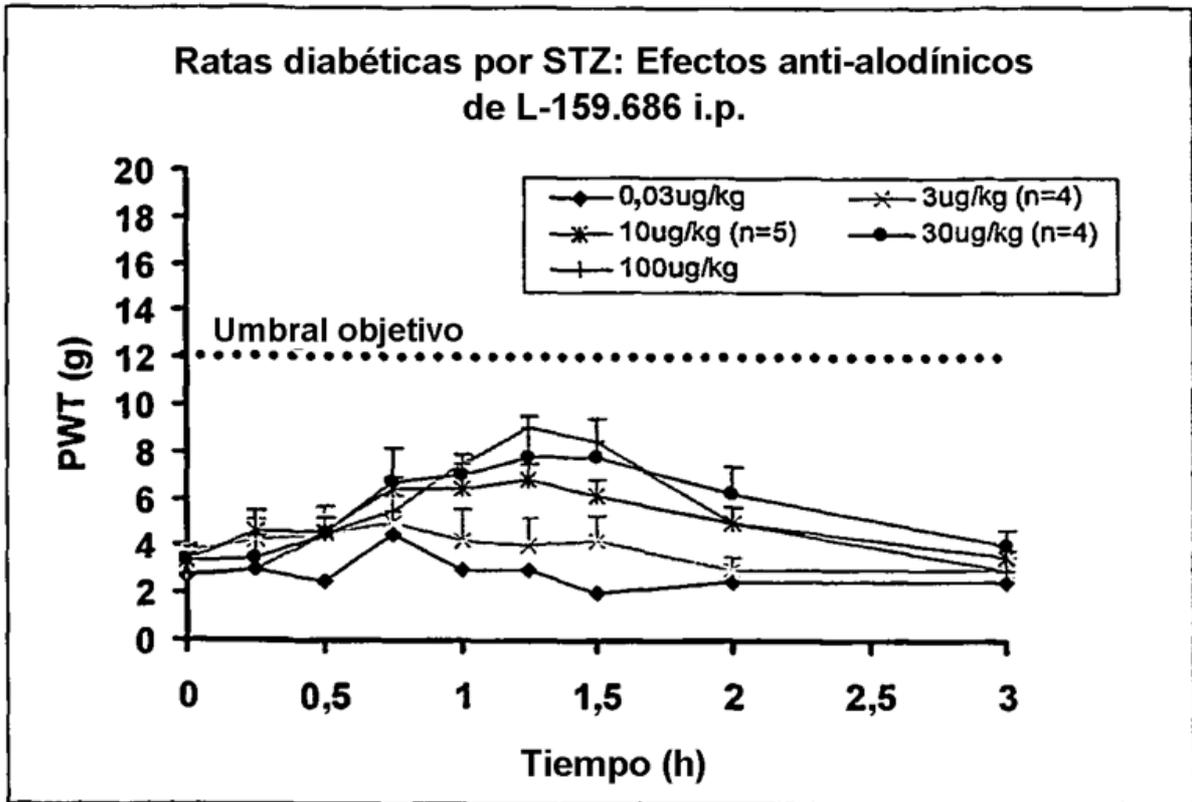
FIGURA 7



**FIGURA 8**



**FIGURA 9**



**FIGURA 10**

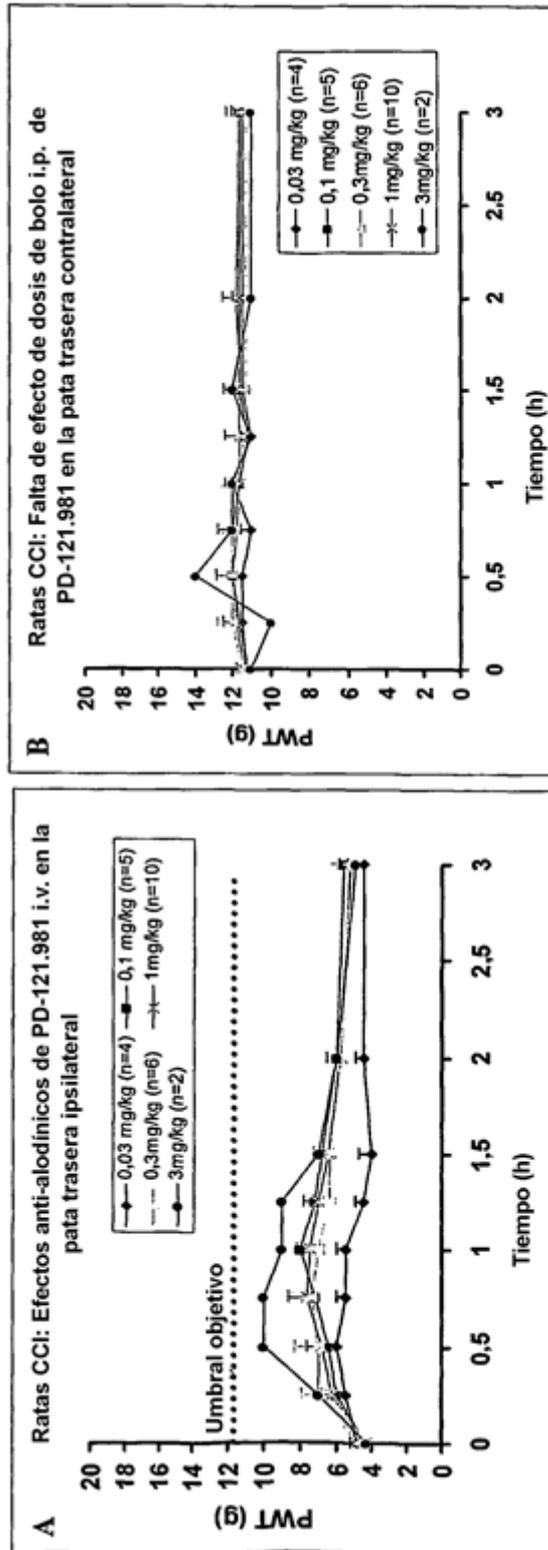
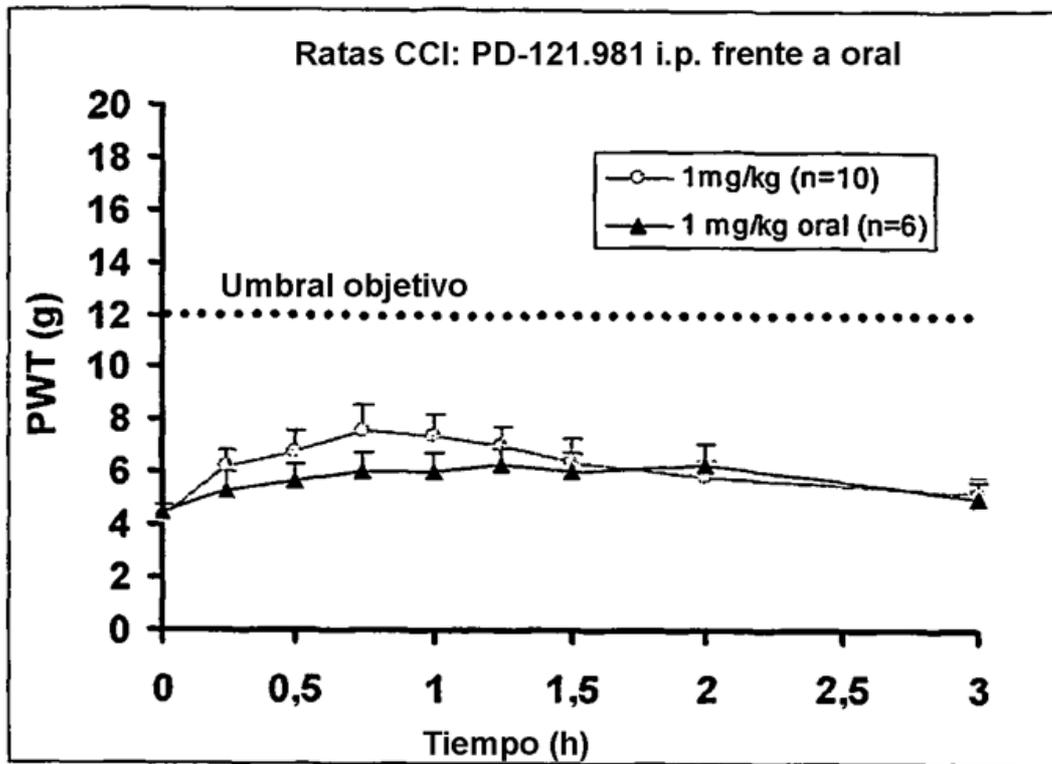


FIGURA 11



**FIGURA 12**

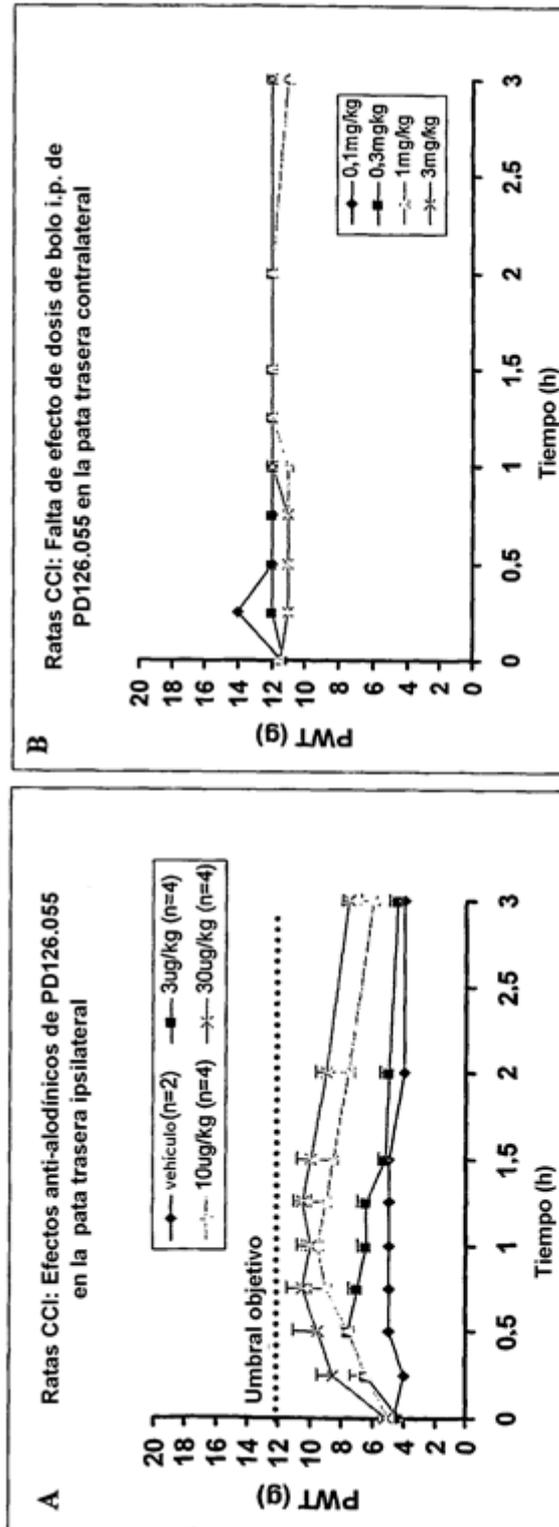


FIGURA 13

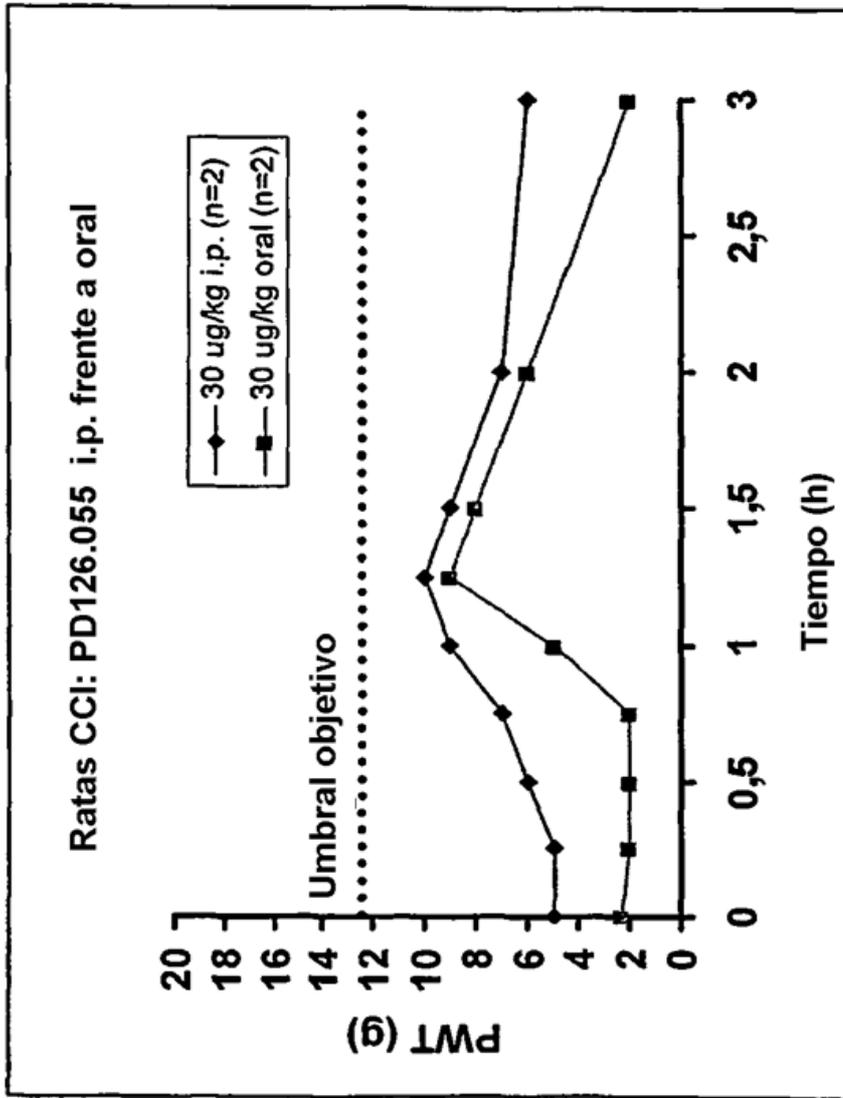


FIGURA 14

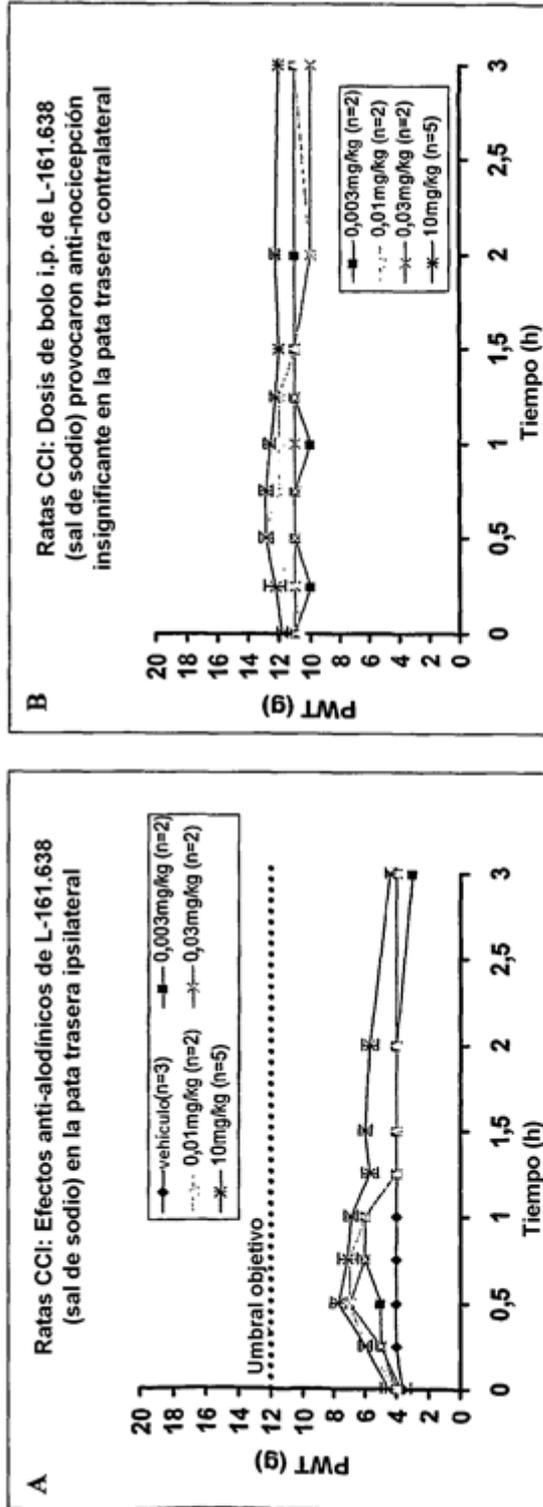


FIGURA 15

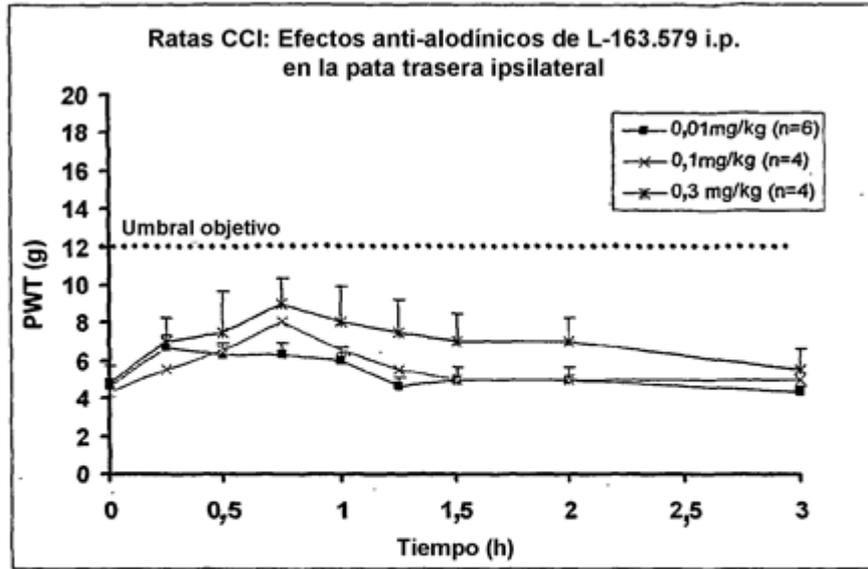


FIGURA 16

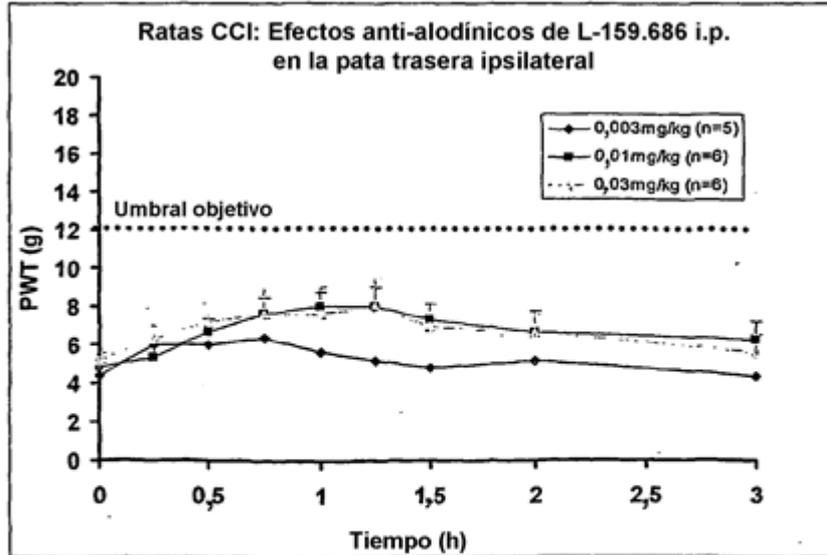


FIGURA 17