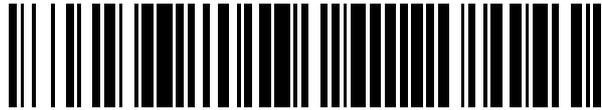


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 327**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2011 E 11734246 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015 EP 2525795**

54 Título: **Métodos y composiciones para una velocidad de conducción nerviosa mejorada**

30 Prioridad:

19.01.2010 US 296375 P

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

18.02.2016

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**MCCARTHY, THOMAS DAVID y
BAKER, ANDREW RAINSFORD**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 560 327 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

Métodos y composiciones para una velocidad de conducción nerviosa mejorada

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere en general al uso de antagonistas selectivos de receptores de tipo 2 de angiotensina II (AT₂) para mejorar la conducción de señales nerviosas o revertir la velocidad de conducción neuronal deteriorada en un sujeto, y al tratamiento o profilaxis de enfermedades que implican conducción deteriorada de señales nerviosas.

Antecedentes de la invención

10 La velocidad de conducción de señales nerviosas o velocidad de conducción nerviosa (VCN) es una característica de toda la transmisión de señales nerviosas. La VCN es la velocidad a la que un impulso nervioso (señal) viaja a lo largo de un nervio o fibra nerviosa. Normalmente se mide en metros por segundo (m/s).

15 La VCN deteriorada es un resultado común de lesión nerviosa. La VCN está frecuentemente implicada en neuropatías, que incluyen por ejemplo neuropatías periféricas, síndrome de túnel carpiano, neuropatía cubital, síndrome de Guillain-Barré, distrofia muscular facioescapulohumeral y hernia de disco intervertebral. La velocidad de conducción nerviosa deteriorada puede dar como resultado respuestas reflejas disminuidas y sensación periférica alterada que incluye parestesia y en algunos casos dolor.

20 La medida de la velocidad de conducción nerviosa en nervios periféricos ha sido durante mucho tiempo una herramienta de diagnóstico valiosa en cirugía ortopédica, neurología y otras ramas de la medicina. Una reducida velocidad, amplitud o forma de onda anormal sugiere lesión nerviosa. Tales estudios se pueden usar también para indicar el desarrollo o aparición de un estado anormal. Por tanto, tales estudios podrían usarse para permitir que se lleve a cabo una acción correctiva profiláctica antes de que se produzca una lesión permanente en el nervio.

25 Aunque no hay necesidad de tratar el deterioro transitorio de la velocidad de conducción nerviosa, el deterioro crónico o agudo puede requerir tratamiento. En la actualidad, los síntomas de deterioro se tratan intentando determinar la causa del deterioro y, si hay tratamiento disponible, tratando la causa. Sin embargo, en algunas enfermedades o trastornos, tales como algunas neuropatías, ningún tratamiento puede estar disponible para tratar enfermedades o trastornos subyacentes.

30 El tratamiento para mejorar la VCN o para la mejora de sus síntomas es deseable y puede ayudar a evitar más degeneración nerviosa o estados de complicación adicionales. Por ejemplo, en pacientes diabéticos la isquemia del pie e infección son sucesos graves e incluso mortales. La ruta causal más común para la ulceración del pie diabético se ha identificado como la combinación de neuropatía (pérdida de sensibilidad), deformidad (por ejemplo, cabezas metatarsianas prominentes), y trauma (por ejemplo, el causado por calzado mal ajustado). La neuropatía periférica junto con sensibilidad deteriorada hace al pie susceptible a trauma, ulceración, e infección. La neuropatía diabética deteriora el reflejo axonal nervioso que depende de la función nociceptora de las fibras C sanas. Además esta afección neuropática pone también en riesgo la respuesta vasodilatadora presente en condiciones de estrés, como lesiones o inflamación en el pie neuropático diabético. Este deterioro puede explicar en parte por qué algunas úlceras en el pie neuropático diabético tardan en sanar o no logran curarse del todo, a pesar de la revascularización exitosa de la extremidad inferior. Evidentemente, un tratamiento que mejora la VCN puede mejorar las afecciones neuropáticas que son causales en el desarrollo de una lesión perniciosas. Sin embargo, a pesar del papel central que la neuropatía puede desempeñar en el desarrollo de afecciones debilitantes perniciosas, la neuropatía es una de las afecciones más difíciles de tratar.

45 Se ha descubierto que antagonistas de receptores de tipo 1 (AT₁) de angiotensina II revierten la velocidad de conducción nerviosa deteriorada en ratas diabéticas (WO 93/20816). Desgraciadamente, se sabe que los antagonistas de receptores AT₁ tienen otros efectos biológicos, en particular como agentes antihipertensivos. El tratamiento de la VCN deteriorada con antagonistas de receptores AT₁ puede precipitar por tanto efectos secundarios no deseables o incluso prohibitivos. Hay una necesidad de otros tratamientos más selectivos o alternativos para la velocidad de conducción nerviosa deteriorada que no lleven consigo otros efectos biológicos.

50 Recientemente se han descubierto antagonistas selectivos de receptores AT₂ que tienen efectos analgésicos en el tratamiento del dolor neuropático (WO 2006/066361), particularmente en la neuropatía diabética dolorosa (PDN). Pero no todas las afecciones neuropáticas que están asociadas a la velocidad de conducción nerviosa deteriorada dan como resultado dolor neuropático. En algunos casos, el primer síntoma de una afección neuropática es parestesia, que puede estar o no asociada con dolor. Además, las técnicas de medida de VCN facilitan ahora la detección precoz de velocidades de conducción de señales nerviosas deterioradas o sub-óptimas antes de la aparición de síntomas y afecciones más perniciosos. Por tanto existe una necesidad, en algunos sujetos, de mejorar o aumentar las velocidades de conducción nerviosa como resultado del diagnóstico precoz de VCN deteriorada.

55 Sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto que la administración de antagonistas selectivos de receptores AT₂ puede mejorar o aumentar las velocidades de conducción nerviosa. De hecho, se pueden usar

antagonistas de receptores AT₂ para restablecer a niveles normales la velocidad de conducción nerviosa deteriorada, lo que puede conducir a un alivio de los síntomas tales como respuestas reflejas disminuidas y sensación periférica alterada, incluyendo parestesia, y la prevención de más daño nervioso, que puede impedir el desarrollo de dolor neuropático y más deterioros derivados de velocidades de conducción nerviosa deteriorada.

5 Compendio

La presente descripción incluye métodos para utilizar antagonistas selectivos de receptores AT₂ para aumentar o mejorar la velocidad de conducción nerviosa en un sujeto. Un método particular es un método para tratar un sujeto con necesidad de mayor velocidad de conducción nerviosa (VCN), comprendiendo el método proporcionar al sujeto una composición que comprende un antagonista de receptores AT₂ en una cantidad eficaz para aumentar la VCN en el sujeto. Otro método es un método para revertir la VCN deteriorada, comprendiendo el método proporcionar al sujeto una composición que comprende un antagonista de receptores AT₂ en una cantidad eficaz para revertir la VCN en el sujeto.

También se describe el uso de un antagonista de receptores AT₂ en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto con necesidad de mayor velocidad de conducción nerviosa (VCN) o con necesidad de revertir la VCN deteriorada. En realizaciones particulares, los métodos incluyen el uso de una cantidad eficaz de al menos un antagonista de receptores AT₂ para la preparación de una composición farmacéutica para conseguir mayor VCN o revertir la VCV.

Los métodos descritos para la utilización de antagonistas de receptores AT₂ incluyen métodos para tratar afecciones o enfermedades que implican velocidad de conducción nerviosa deteriorada o cuyo tratamiento puede beneficiarse de mayor VCN. En realizaciones particulares, los métodos descritos son parte de un protocolo para el tratamiento de una neuropatía, ya sea adquirida o congénita.

La invención reivindicada se dirige a un antagonista de receptores AT₂ de la fórmula (I) como se define adicionalmente más adelante para usar en el tratamiento de un sujeto con necesidad de mayor velocidad de conducción nerviosa (VCN) o con necesidad de revertir la VCN deteriorada.

En realizaciones particulares, el sujeto tiene una afección neuropática, especialmente una neuropatía diabética. En realizaciones particularmente preferidas, el sujeto tiene una afección neuropática pero no una afección neuropática dolorosa.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos siguientes forman parte de la presente memoria descriptiva y se incluyen para demostrar además ciertos aspectos de la presente invención. La invención se puede entender mejor por referencia a uno o más de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de la invención presentada en esta memoria.

La Figura 1 es una representación gráfica de los efectos de la diabetes y el tratamiento del Compuesto 1 en un nivel de dosis oral de 1,043 mg/kg en (A) la velocidad de conducción del nervio ciático motor (MNCV) y (B) la velocidad de conducción del nervio safeno sensorial (SNCV) durante 14 días de duración. Los datos son la media ± EEM. ***, P<0,001, <0,01 frente al grupo control no diabético; ###, P<0,001 en el efecto del tratamiento frente al grupo control diabético.

La Figura 2 es una representación gráfica de la curva dosis respuesta para la corrección de déficits de velocidad de conducción nerviosa motora y sensorial en ratas diabéticas mediante tratamiento con el Compuesto 1 en niveles de dosis orales ≤ 1,043 mg/kg. Los datos son la media ± EEM, las curvas son sigmoideas del mejor ajuste.

La Figura 3 es una representación gráfica de los efectos de la diabetes y el tratamiento del Compuesto 1 en un nivel de dosis oral de 1,043 mg/kg en (A) la velocidad de conducción del nervio ciático motor (MNCV) y (B) la velocidad de conducción del nervio safeno sensorial (SNCV) durante 1, 3, 7, 14 y 28 días de duración. Los datos son la media + EEM. *** P<0,001, frente al grupo control no diabético; ###, # P<0,001, <0,05 en el efecto del tratamiento frente al grupo control diabético.

La Figura 4 es una representación gráfica de los efectos de la diabetes y Compuesto 1 en un nivel de dosis oral de 1,043 mg/kg en medidas de comportamiento de (A) alodinia táctil y (B) hiperalgesia térmica durante 1, 3, 7, 14 y 28 días de duración. Los datos son la media + EEM. *** P<0,001, frente al grupo control no diabético; ###, P<0,001 en el efecto del tratamiento frente al grupo control diabético.

La Figura 5 es una representación gráfica de los efectos de la diabetes y tratamiento con Compuesto 1 en un nivel de dosis oral de 1,043 mg/kg en medidas de comportamiento de (A) alodinia táctil y (B) hiperalgesia térmica que muestra los valores antes y después del tratamiento del fármaco, junto con estadísticas t pareadas. Los datos son la media + EEM. ###, ## P<0,001, <0,01 en el efecto del tratamiento frente a antes (prueba t de Student pareada).

Descripción detallada

Las siguientes descripciones detalladas de realizaciones particulares y ejemplos se ofrecen a modo de ilustración y no a modo de limitación.

5 A menos que esté contraindicado o se indique lo contrario, los términos "uno" y "una" significan uno/una o más, el término "o" significa y/o.

10 Por "que comprende" se entiende que incluye, pero no se limita a lo que sigue a la expresión "que comprende". Por tanto, el uso de la expresión "que comprende" indica que los elementos listados son requeridos u obligatorios, pero que otros elementos son opcionales y pueden estar o no presentes. Por "consiste en" se quiere significar que incluye, y se limita a, lo que sea que sigue la expresión "que consiste en". Así, la expresión "que consiste en" indica que los elementos listados son requeridos u obligatorios, y que no pueden estar presentes otros elementos. Por "consiste esencialmente en" se quiere significar que incluye cualesquiera elementos listados después de la expresión, y que está limitado a otros elementos que no interfieren con o contribuyen a la actividad o acción especificada en la descripción para los elementos listados. Por tanto, la frase "que consiste esencialmente en" indica que los elementos listados son requeridos u obligatorios, pero que otros elementos son opcionales y pueden estar o no presentes dependiendo de si afectan o no a la actividad o acción de los elementos listados.

I. VCN y afecciones que implican VCN deteriorada

20 La velocidad de conducción nerviosa (VCN) se valoró evaluando la conducción eléctrica de nervios motores y sensoriales en el cuerpo. Las medidas de velocidad de conducción nerviosa motora se pueden hacer mediante la estimulación de un nervio periférico con un impulso eléctrico y midiendo el tiempo o latencia desde la estimulación hasta que una acción potencial se produce en un músculo inervado por el nervio bajo examen. Las medidas se pueden realizar mediante el uso de electrodos de superficie colocados sobre el músculo que recoge las señales que luego se amplifican y visualizan en una pantalla de un tubo de rayos catódicos o un osciloscopio. La conducción nerviosa sensorial se valora de una manera similar con la estimulación de un nervio periférico y registro en un sitio sensorial tal como un dedo o almohadilla de la pata. Las medidas de la distancia entre el estímulo y la respuesta, que alcanzan el punto máximo en la pantalla del osciloscopio, se convierten en tiempos de latencia. El tiempo considerado se mide en milisegundos y se convierte en una velocidad (m/s) teniendo en cuenta la distancia que el impulso recorría. Esta técnica se conoce como electromiografía (EMG).

30 Los protocolos establecidos para la medida de la VCN incluyen técnicas bien conocidas para valorar la amplitud, latencia, y formas de onda generadas por estimulación apropiada y específica del nervio o nervios. Además de la VCN en m/s, se pueden registrar o indicar los índices de onda-F. Medios adicionales para la valoración de la VCN deteriorada incluyen estudios del reflejo H, reflejos de parpadeo, y máquinas automatizadas de pruebas de la VCN. La valoración de reflejos de parpadeo puede ser importante en la valoración de afecciones que implican el tronco cerebral, o el quinto - séptimo nervios craneales. La latencia anormal de la respuesta refleja de parpadeo puede ser indicativa de patología de la VCN en estas regiones.

35 Estas y otras tecnologías relacionadas son conocidas en la técnica. Por ejemplo, las patentes de EE.UU. 4,291,705, 4,807,643, y 7,628,761 describen métodos y aparatos para realizar estudios de conducción.

40 Por las frases "VCN deteriorada" o "velocidad de conducción nerviosa deteriorada" y similares se entiende cualquier conducción nerviosa manifiestamente anormal en cualquiera de los parámetros valorados para la conducción normal de señales nerviosas. Si los diversos parámetros de la VCN son normales es típicamente una valoración hecha por el médico relevante capacitado. Antecedentes generales, terminología y procedimientos conocidos por expertos en la técnica para valorar la VCN se describen en "Función adecuada e interpretación de estudios de electrodiagnóstico". Nervio Muscular. (2006) 33(3):436-439 y "Relación de medicamentos de electrodiagnóstico de nervios sensoriales, motores y mixtos." Appendix J of Current Procedural Terminology (CPT) 2007, escrito por The American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine y publicado por la American Medical Association.

50 La velocidad de conducción nerviosa deteriorada o anormal es un síntoma de disfunción o daño nervioso y puede ser causante de o un síntoma de un gran número de enfermedades o trastornos, en particular enfermedades o trastornos que presentan respuestas reflejas disminuidas y sensación periférica alterada que incluye parestesia. Como se usa en esta memoria, "parestesia" se refiere a una sensación de hormigueo, picor, debilidad o entumecimiento en la piel de un sujeto. También se conoce como "alfileres y agujas" o una extremidad que "se queda dormida". La parestesia puede ser transitoria, acuda o crónica y puede aparecer sola o estar acompañada por otros síntomas tales como el dolor.

55 Al término "dolor" como se usa en esta memoria se le da su significado normal e incluye una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o se describe en términos de tal daño e incluye la sensación más o menos localizada de malestar, angustia, o sufrimiento, resultante de la estimulación de terminaciones nerviosas especializadas. .

Los métodos de la invención pueden ser útiles para tratar, prevenir, aliviar, retrasar o prevenir la progresión de enfermedades y trastornos asociados con la VCN deteriorada que incluyen afecciones neuropáticas. Hay muchas posibles causas de neuropatía y se entenderá que la presente invención contempla el tratamiento o prevención de cualquier afección neuropática susceptible de tratamiento por los compuestos y métodos descritos, independientemente de la causa de la afección. En algunas realizaciones, las afecciones neuropáticas son un resultado de enfermedades de los nervios (neuropatía primaria) y la neuropatía que está causada por enfermedad sistémica (neuropatía secundaria) tal como, pero no limitada a: neuropatía diabética; neuropatía relacionada con el herpes zoster (culebrilla); neuropatía asociada a uremia; neuropatía de amiloidosis; neuropatías sensoriales asociadas al HIV; neuropatías motoras y sensoriales hereditarias (HMSN); neuropatías sensoriales hereditarias (HSNs); neuropatías sensoriales y autonómicas hereditarias; neuropatías hereditarias con ulcero-mutilación; neuropatía de nitrofurantoína; neuropatía tomacular; neuropatía causada por deficiencia nutricional y neuropatía causada por insuficiencia renal. Otras causas incluyen actividades repetitivas tales como escribir o trabajar en una cadena de montaje, medicamentos que se sabe que causan neuropatía periférica tales como varios fármacos antirretrovirales [tales como ddC (zalcitabina) y ddl (didanosina) e inhibidores seleccionados de proteasa del HIV], antibióticos (tales como metronidazol, un antibiótico usado para la enfermedad de Crohn, isoniazida usada para la tuberculosis), compuestos de oro (usados para la artritis reumatoide), algunos fármacos de quimioterapia (tales como vincristina y otros) y muchas otras. También se conocen compuestos químicos que causan neuropatía periférica que incluyen alcohol, plomo, arsénico, mercurio y pesticidas organofosfatos. Algunas neuropatías periféricas están asociadas con procesos infecciosos (tales como el síndrome de Guillain-Barre). En algunas realizaciones, la afección neuropática es una afección neuropática periférica, tal como una neuropatía diabética.

Estos son muchos tipos de neuropatía diabética, algunos tipos incluyen dolor, tales como la neuropatía diabética dolorosa (PDN) mientras que otros se producen sin dolor. La afección neuropática puede no incluir el dolor como un síntoma.

La presente invención no tiene el fin de proporcionar analgesia para el dolor que está presente, sino que es el de mejorar la función de los nervios cuya función está deteriorada.

El término "analgesia" se usa en esta memoria para describir estados de percepción reducida del dolor, que incluyen ausencia de sensaciones de dolor así como estados de sensibilidad reducida o ausente a estímulos nocivos. Tales estados de percepción reducida o ausente del dolor están inducidos por la administración de un agente o agentes controlador(es) del dolor y se producen sin pérdida de la conciencia, como se entiende normalmente en la técnica. El término analgesia abarca el término "antinocicepción", que se usa en la técnica como una medida cuantitativa de la analgesia o sensibilidad reducida al dolor en modelos animales.

En algunas realizaciones, el sujeto tiene síntomas de respuestas reflejas disminuidas y sensación periférica alterada que incluye parestesia. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que implica valocidad de conducción nerviosa deteriorada se selecciona de una neuropatía periférica, una neuropatía por compresión, una neuropatía por atrapamiento, una neuropatía asociada con una toxina, una enfermedad o afección que incluye respuestas reflejas disminuidas y sensación periférica alterada que incluye parestesia como síntomas, síndrome de Guillain-Barré, distrofia muscular facioescapulohumeral, o una afección resultante de daño nervioso. En realizaciones particulares, la enfermedad o afección es una neuropatía diabética.

Otras afecciones que implican VCN deteriorada y por tanto susceptibles de tratamiento por los métodos descritos se identifican por un sujeto que presenta indicaciones de síndromes de túnel carpiano (unilateral o bilateral), radiculopatía, mononeuropatía, polineuropatía, miopatía, neuropatía motora, plexopatía, disfunción de la unión neuromuscular, síndromes de túnel del tarso (unilateral o bilateral), debilidad, fatiga, calambres, o espasmos, entumecimiento u hormigueo (unilateral o bilateral).

II. Receptores de tipo 2 de angiotensina II

Como se usa en esta memoria, la expresión "receptor AT₂" significa un polipéptido receptor de tipo 2 (AT₂) de angiotensina (Ang) II que se puede unir a Ang II y/o a otro o más ligandos. La expresión "receptor AT₂" abarca miembros homólogos de la familia de receptores AT₂ de vertebrados, que incluyen, pero no se limitan a, homólogos de mamíferos, reptiles y aves. Homólogos representativos de miembros de la familia de receptores AT₂ de mamíferos incluyen, pero se limitan a, homólogos murinos y humanos.

El receptor AT₂ es un subtipo de receptores de angiotensina II, y es distinto del receptor AT₁. En contraste con el conocimiento actual de los receptores AT₂, hay una serie de actividades biológicas asociadas atribuidas a los receptores AT₁. De hecho, la mayoría de las acciones fisiológicas conocidas de la angiotensina II se cree que están mediadas a través de la estimulación de los receptores AT₁ y el antagonismo de los receptores AT₁ es un tratamiento común para la hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva. En la actualidad, ningunos fármacos comerciales se dirigen al receptor AT₂ y muy pocas funciones fisiológicas se le han atribuido en mamíferos.

III. Compuestos antagonistas selectivos de tipo 2 de angiotensina II

Los antagonistas de tipo 2 de angiotensina II (AT₂) son antagonistas de uno de los dos principales subtipos de receptores de angiotensina II, a saber, el receptor de tipo 2 de angiotensina II (A. T. Chiu et al., *Biochem. Biophys.*

Res. Commun. 165:196-203 (1989)). El documento WO 2006/066361 describe el uso de antagonistas de receptores AT₂ como analgésicos para el alivio del dolor neuropático. La patente de EE.UU. de número de publicación 20090177267 describe dispositivos médicos para la administración de antagonistas de receptores AT₂ en el tratamiento de enfermedad vascular, especialmente aneurisma aórtico abdominal.

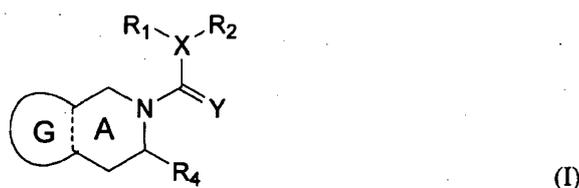
- 5 Como se usa en esta memoria, la expresión "antagonista AT₂" significa un agente o un compuesto o pluralidad de compuestos, composiciones químicas, que disminuye, inhibe, o modula la actividad biológica de un polipéptido receptor AT₂. Antagonistas de receptores AT₂ pueden ser cualquier molécula o compuesto activo que se une selectivamente al subtipo AT₂ de receptores y que modula adecuadamente las señales a través de este receptor. Los compuestos incluyen sales, farmacéuticamente compatibles, de la molécula o compuesto activo. Esta categoría incluye compuestos que muestran diferentes características estructurales.

10 El antagonista de receptores AT₂ se puede seleccionar de compuestos divulgados y descritos en la patente de EE.UU. 7.828.840.

- 15 Las realizaciones preferidas pueden seleccionar compuestos de los enumerados y descritos en la publicación de patente internacional de número WO 2006/066361, que se incorpora en esta memoria como referencia en su totalidad.

Los compuestos utilizados en los presentes métodos son antagonistas selectivos de receptores AT₂. Antagonistas selectivos de receptores AT₂ son normalmente compuestos que tienen una IC₅₀ en el receptor AT₂ ≤100 nM y una IC₅₀ en el receptor AT₁ ≥100.000 nM (10 μM) usando la metodología de ensayo descrita en esta memoria.

- 20 De acuerdo con la invención reivindicada, los antagonistas selectivos de receptores AT₂ útiles en estos métodos son compuestos de la fórmula (I):



en donde

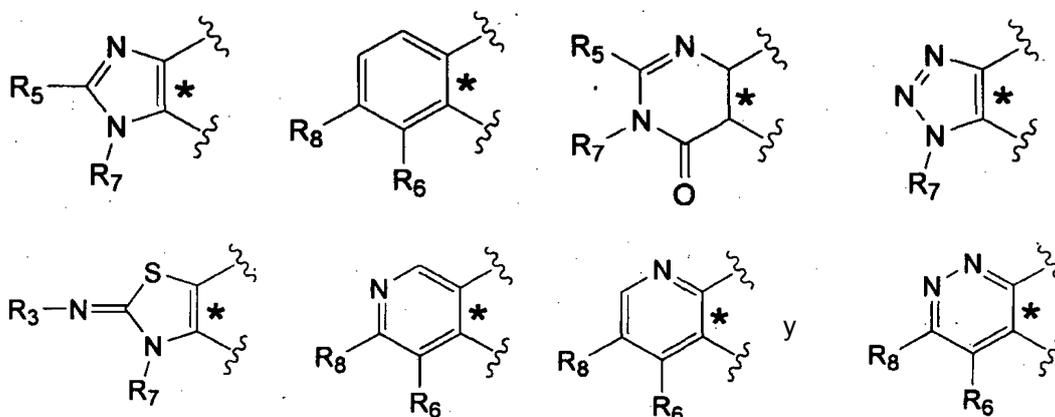
R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de hidrógeno, fenilo, bencilo, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆) y heteroarilo, siempre que R₁ y R₂ no sean ambos hidrógeno;

- 25 R₄ se selecciona de un ácido carboxílico, sulfato, fosfato, sulfonamida, fosfonamida y amida;

X se selecciona de CH, N, O y S siempre que cuando X es O o S, uno de R₁ y R₂ está ausente;

Y se selecciona de S, O y N-R₃ en donde R₃ se selecciona de hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), arilo, alquil(-C₁-C₄)-arilo, -OH o -NH₂;

G es un anillo de 5 ó 6 miembros aromático, heterocíclico o heteroarílico seleccionado de:



- 30

en donde el símbolo "*" indica el enlace compartido entre los anillos condensados A y G;

R₅ se selecciona de hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), fenilo y alcoxilo(C₁-C₆),

R₆ y R₈ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), fenilo, bencilo, fenoxilo, benciloxilo, bencilamino, bifenilo, bifeniloxilo, naftilo y naftiloxilo; siempre que R₆ y R₈ no sean ambos hidrógeno; y

R₇ se selecciona de fenilo, bencilo, bifenilo, bifenilmetilo, naftilo y naftilmetilo;

5 en donde cada grupo alquilo, alcoxilo, arilo, cicloalquilo, ariloxilo, arilalquilo, arilalquiloxilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Aunque sin estar ligado por la teoría, se cree que la funcionalidad selectiva y activa de los antagonistas de receptores AT₂ de la Fórmula (I) utilizados por los métodos descritos en esta memoria deben su selectividad por y actividad con el receptor AT₂ a través del particular farmacóforo descrito por la Fórmula (I). Se conoce la relación de la estructura y los efectos de sustituyentes alternativos dentro de la Fórmula (I). Por ejemplo, ver: Klutchko et al. (1994) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 4(1):57-62; Blankley et al. (1991) J. Med. Chem. 34:3248-3260; y VanAtten et al. (1993) J. Med. Chem. 36(25):3985-3992. Por tanto, se entiende que todos los compuestos dentro de los límites de la Fórmula (I) compartirán predeciblemente la selectividad fundamental y actividad requerida, para el uso dentro de los métodos divulgados, a través del farmacóforo compartido descrito en la Fórmula (I).

No obstante, se contempla específicamente que cualquier compuesto particular discutido en esta memoria puede, en ciertas realizaciones, ser excluido de un género de compuestos o fórmula genérica descrita en esta memoria.

En realizaciones particulares, el compuesto de la fórmula (I) tiene una o más de las siguientes características:

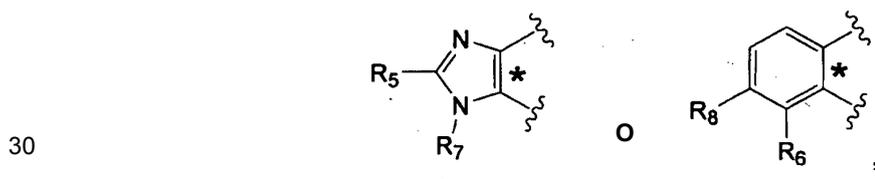
20 R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente sustituido, siempre que tanto R₁ como R₂ no sean hidrógeno, especialmente cuando al menos uno de R₁ y R₂ es fenilo opcionalmente sustituido, más especialmente cuando tanto R₁ como R₂ son opcionalmente fenilo sustituido, lo más especialmente cuando tanto R₁ como R₂ son fenilo no sustituido.

R₄ es un ácido carboxílico, especialmente un ácido S-carboxílico;

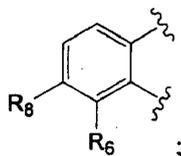
X es CH o N, especialmente CH;

25 Y es oxígeno o azufre, especialmente oxígeno,

G es



especialmente



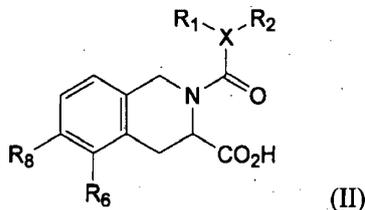
R₅ es hidrógeno o alquilo(C₁-C₄), especialmente hidrógeno;

R₆ es alcoxilo(C₁-C₆), feniloxilo opcionalmente sustituido, benciloxilo opcionalmente sustituido, o bifeniloxilo opcionalmente sustituido, especialmente fenoxilo opcionalmente sustituido o benciloxilo opcionalmente sustituido, más especialmente benciloxilo no sustituido;

40 R₇ es bencilo opcionalmente sustituido, bifenilmetilo opcionalmente sustituido y naftilmetilo opcionalmente sustituido, especialmente bencilo opcionalmente sustituido, más especialmente bencilo sustituido en la posición 3 y 4 con sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, metoxilo, -NH₂, -NHCH₃ o -N(CH₃)₂;

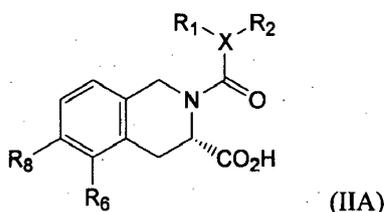
R₈ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, o alcoxilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, especialmente alcoxilo(C₁-C₆), más especialmente metoxilo.

En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (II):



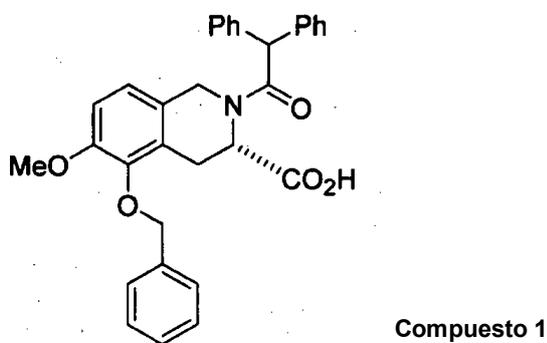
5 en donde R₁, R₂, R₆, R₈ y X son como se definen para la fórmula (I).

En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (IIA):

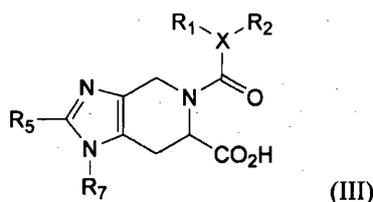


en donde R₁, R₂, R₆, R₈ y X son como se definen para la fórmula (I).

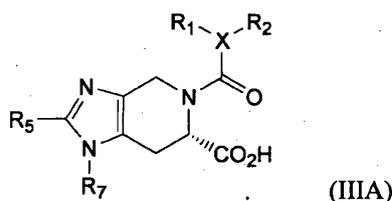
10 En realizaciones particulares, el compuesto de la fórmula (II) o (IIA) es ácido 2-(difenilacetil)-5-benciloxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico o un enantiómero suyo, especialmente ácido S-2-(difenilacetil)-5-benciloxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (Compuesto 1). El compuesto 1 ejemplar se identifica también como el S-enantiómero de PD 126055, ácido (S)-2-(difenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenilmetoxi)-3-isoquinolin carboxílico, y con referencia a la siguiente fórmula:



15 En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (III):



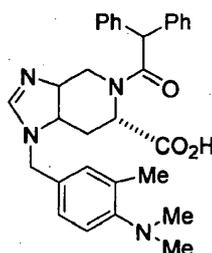
en donde R₁, R₂, R₅, R₇ y X son como se definen para la fórmula (I); especialmente un compuesto de la fórmula (IIIA):



en donde R₁, R₂, R₅, R₇ y X son como se definen para la fórmula (III).

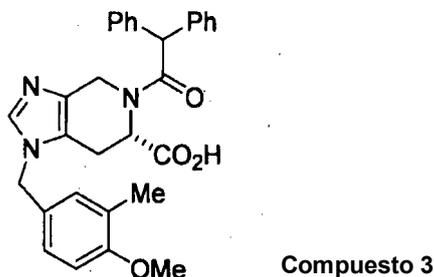
En una realización particular, el compuesto de la fórmula (III) o (III A) es:

- 5 ácido 1-[[4-(dimetilamino)-3-metilfenil]metil]-5-difenilacetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo-[4,5c]piridin-6-carboxílico o un enantiómero suyo, especialmente ácido S-1-[[4-(dimetilamino)-3-metilfenil]metil]-5-difenilacetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo-[4,5c]piridin-6-carboxílico (Compuesto 2) con referencia a la fórmula:



En una realización adicional particular, el compuesto de la fórmula (III) o (III A) es:

- 10 ácido 1-[[4-metoxi-3-metilfenil]metil]-5-difenilacetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo-[4,5c]piridin-6-carboxílico; o un enantiómero suyo, especialmente ácido S-1-[[4-metoxi-3-metilfenil]metil]-5-difenilacetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo-[4,5c]piridin-6-carboxílico (Compuesto 3), con referencia a la fórmula:



- 20 Como se usa en esta memoria, se pretende que "alquilo" incluya un grupo hidrocarbonado alifático saturado, tanto de cadena ramificada como lineal, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y puede tener un número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, C₁-C₆ como en "alquilo(C₁-C₆)" se define para incluir grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 carbonos en disposición lineal o ramificada. Por ejemplo, "alquilo(C₁-C₆)" incluye específicamente, pero no se limita a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, pentilo o hexilo.

- 25 El término "alqueno", a menos que se indique lo contrario, se refiere a un radical hidrocarbonado, lineal o ramificado, que contiene 2 a 10 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono a carbono. Por tanto, "alqueno(C₂-C₆)" significa un radical alqueno que tiene 2 a 6 átomos de carbono y el doble enlace puede estar entre dos átomos de carbono adyacentes cualesquiera de la cadena. Los grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a, etenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, butenilo, pentenilo, hexenilo y 2-metilbutenilo.

- 30 El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarbonado, lineal o ramificado, que contiene 2 a 10 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono a carbono. Por tanto, "alquino(C₂-C₆)" significa un radical alquino que tiene 2 a 6 átomos de carbono y el triple enlace puede estar entre dos átomos de carbono adyacentes cualesquiera de la cadena. Los grupos alquino incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, butinilo, 3-metilbutinilo, etc.

El término "cicloalquilo" o "anillo alifático" significa un grupo hidrocarbonado alifático saturado monocíclico y puede tener un número especificado de átomos de carbono en el anillo, tal como C₃ a C₇. Por ejemplo, "cicloalquilo" incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

"Alcoxilo" representa un grupo alquilo ya sea no cíclico o cíclico (cicloalquilo) unido a través de un puente de oxígeno. Por tanto, "alcoxilo" comprende las definiciones de alquilo y cicloalquilo anteriores. Por ejemplo, los grupos alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, n-propiloxilo, i-propiloxilo, ciclopentiloxilo y ciclohexiloxilo.

5 Como se usa en esta memoria, se pretende que "aromático" o "arilo" signifique cualquier anillo de carbonos estable monocíclico o bicíclico de hasta 7 átomos en cada anillo, en donde al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de tales grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo, fenantrilo, antrilo o acenafilo.

10 "Alquilarilo" significa alquilo como se ha definido anteriormente, que está sustituido con un grupo arilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo fenilCH₂- (bencilo), fenil(CH₂)₂- (feniletilo), fenil(CH₂)₃-, fenilCH₂CH(CH₃)CH₂-, naftilCH₂- (naftilmetilo), naftilCH₂CH₂- (naftiletilo), bifenilCH₂- (bifenilmetilo) y similares.

"Ariloxilo", a menos que se indique lo contrario, representa un grupo arilo unido a través de un puente de oxígeno. Los ejemplos de grupos ariloxilo incluyen fenilo- (fenoxilo), fenil-fenilo- (bifeniloxilo) y naftilo- (naftiloxilo).

15 Se pretende que el término "heterociclo", "heteroalifático" o "heterociclilo", como se usa en esta memoria, signifique un heterociclo no aromático de 5 a 10 miembros, que puede ser saturado o insaturado, que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, e incluye grupos bicíclicos. El término heterocíclico incluye el derivado N-óxido de cualquier heterociclo que contiene nitrógeno.

20 El término "heteroarilo" o "heteroaromático", como se usa en esta memoria, representa un anillo estable monocíclico o bicíclico de hasta 7 átomos en cada anillo, en donde al menos un anillo es aromático y contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Como con la definición de heterociclo, "heteroarilo" se entiende también que incluye el derivado N-óxido de cualquier heteroarilo que contiene nitrógeno.

25 Los ejemplos de "heteroarilo" y "heterociclilo" incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: acridinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotienilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, furanilo, imidazoilo, indolinilo, indolilo, indolazínilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftopiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolina, isoxazolina, oxetaniilo, piridinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidropiranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidínilo, aziridinilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepínilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidínilo, metilendioxibenzoilo, tetrahidrofuranilo, y tetrahidrotienilo, y sus N-óxidos. La unión de un sustituyente heterociclilo puede tener lugar por medio de un átomo de carbono o por medio de un heteroátomo.

35 La expresión "opcionalmente sustituido", como se usa en esta memoria, significa que un grupo puede estar sin sustituir o puede estar adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales. Los ejemplos de sustituyentes adicionales incluyen alquilo(C₁-C₁₀)-, alqueno(C₂-C₁₀)-, alquínilo(C₂-C₁₀)-, cicloalquilo(C₃-C₇)-, arilo, -alquil(C₁-C₄)-arilo, heterociclilo, heteroarilo, perfluoroalquilo(C₁-C₄)-, -OH, -SH, -CN, -NO₂, halo (F, Cl, Br, I), alcoxilo(C₁-C₁₀)-, haloalquilo(C₁-C₄)-, OHalquilo(C₁-C₄)-, HSalquilo(C₁-C₄)-, -NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₄)-, -N-(alquilo(C₁-C₄))₂, -NHarilo, -N(arilo)₂, ariloxilo-, aril-alquilo(C₁-C₄)-, formilo, alquil(C₁-C₁₀)C(O)-, alcoxil(C₁-C₁₀)C(O)-, -PO₃H₂, -CO₂H, -CONHSO₂R₁₀, -CONHSO₂NHR₁₀, -NHCONHSO₂R₁₀, -NHSO₂R₁₀, -NHSO₂NHCOR₁₀, -SO₂NHR₁₀, -SO₂NHCOR₁₀, -SONHCONHR₁₀, -SO₂NHCO₂R₁₀, -CO₂R₁₀, -CONH₂, -NHCHO, -CO-perfluoroalquilo(C₁-C₄)-, -SO-perfluoroalquilo(C₁-C₄) y -SO₂-perfluoroalquilo(C₁-C₄), en donde R₁₀ se selecciona de hidrógeno, alquilo(C₁-C₄)-, arilo, -alquil(C₁-C₄)-arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo.

45 Como se usa en esta memoria, el término "perfluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno han sido reemplazados con átomos de flúor. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, -CF₃, -CF₂CF₃, -CF₂CF₂CF₃ y -CF(CF₃)₂.

50 Se reconocerá que los compuestos descritos en esta memoria pueden poseer centros asimétricos y por tanto son capaces de existir en forma estereoisómera. Los métodos comprenden también el uso de compuestos en forma estereoisómera sustancialmente pura en uno o más centros asimétricos, por ejemplo: mayor que aproximadamente 90% de ee (exceso enantiomérico), tal como 95%, 97% o 99% de ee. La invención comprende también mezclas de estereoisómeros, incluyendo mezclas racémicas.

55 Las expresiones "sal farmacéuticamente compatible" y "sal farmacéuticamente aceptable" se usan indistintamente en esta memoria para referirse a una sal que es toxicológicamente segura para administración humana y animal. Esta sal se puede seleccionar de un grupo que incluye hidroclouros, hidrobromuros, hidroyoduros, sulfatos, bisulfatos, nitratos, citratos, tartratos, bitartratos, fosfatos, malatos, maleatos, napsilatos, fumaratos, succinatos, acetatos, tereftalatos, pamoatos y pectinatos. Las sales de bases incluyen las formadas con cationes farmacéuticos que incluyen sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, amonio y dialquilamonio. Las sales farmacéuticamente

aceptables incluyen tanto sales metálicas (inorgánicas) como sales orgánicas; una lista no exhaustiva de ellas se da en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990. Es bien conocido por un experto en la técnica que se elige una forma de sal apropiada basada en la estabilidad física y química, fluidez, higroscopicidad y solubilidad.

5 IV. Métodos de tratamiento para mejorar la VCN

Como se usa en esta memoria, "sujeto" o "individuo" o "paciente" se refiere a cualquier sujeto para quien o el que se desea la terapia, y generalmente se refiere al receptor de la terapia a practicar de acuerdo con la invención. El sujeto puede ser cualquier vertebrado, pero preferiblemente será un mamífero. Si es un mamífero, el sujeto será preferiblemente un ser humano, pero también puede ser un ganado doméstico, sujeto de laboratorio o animal de compañía.

"Tratamiento" o "tratar", como se usa en esta memoria, significa cualquier intervención terapéutica en un sujeto, normalmente un sujeto mamífero, generalmente un sujeto humano, que incluye: (i) el alivio, es decir, causar un aumento de la VCN en el sujeto; (ii) la regresión de los síntomas, por ejemplo causando alivio de los síntomas resultantes de o asociados con la VCN deteriorada o afecciones que implican VCN deteriorada. (iii) prevención, es decir, hacer que los síntomas no se desarrollen, por ejemplo previniendo la progresión de los síntomas u otras afecciones que implican VCN deteriorada en un estado perjudicial; o (iv) inhibición, es decir, detener el desarrollo o desarrollo adicional de los síntomas, por ejemplo mitigando o inhibiendo completamente el deterioro activo (en curso). El tratamiento incluye profilaxis y terapia.

Como se usa en esta memoria, "mejora de la VCN" o "mejorar la VCN" se refiere a un cambio en los parámetros medidos de la VCN o de los síntomas asociados o indicativos hacia un estado final terapéuticamente deseado. Como se contempla y se usa en esta memoria, tal mejora no necesariamente implica ni exige la eliminación completa de los síntomas o un retorno al estado normal, ni siquiera lograr un estado terapéuticamente deseado del sujeto tratado. Más bien, la mejora incluye cualquier cambio medible hacia un estado deseado. Del mismo modo, "mayor VCN", como se usa en esta memoria, se refiere a cualquier aumento medible en la velocidad a la que se llevan a cabo las señales nerviosas o cualquier mejora medible en otros parámetros o síntomas.

El tratamiento de la VCN deteriorada para dar como resultado una mayor o mejorada VCN puede ser en sí mismo profiláctico de afecciones más perniciosas derivadas de la presencia de VCN deteriorada. Por ejemplo, la percepción sensorial deteriorada en las extremidades de los sujetos diabéticos puede dar como resultado lesiones, algunas debilitantes, que se pueden prevenir mediante la mejora de la VCN del sujeto para contrarrestar el deterioro de la percepción sensorial.

La profilaxis o terapia se puede lograr mediante una sola administración directa en un único momento o múltiples momentos. La administración se puede proporcionar también a un único o múltiples sitios. En ciertas realizaciones, un antagonista de receptores AT_2 se puede administrar a un sujeto que no ha respondido, o que ha respondido negativamente, a la administración de terapias convencionales. Del mismo modo, en ciertas realizaciones, un antagonista de receptores AT_2 se puede administrar a un sujeto que ha sido identificado como susceptible a efectos secundarios no deseados o prohibitivos de otros tratamientos de VCN deteriorada.

Por "cantidad eficaz", "cantidad terapéutica", o cantidad terapéuticamente eficaz", en el contexto de tratar o prevenir una afección, se entiende la administración de esa cantidad de compuesto activo a un individuo necesitado de tal tratamiento o profilaxis, ya sea en una dosis única o como parte de una serie, que es eficaz para la prevención de provocar un síntoma, controlar tales síntomas, y/o tratar los síntomas existentes, de esa afección. En particular, en el contexto de los presentes métodos, una cantidad eficaz significa la administración de una cantidad de antagonista de receptores AT_2 eficaz para dar como resultado el aumento de la VCN medida. En este contexto, un aumento en la VCN medida puede ser reconocido por medida directa o comparativa de la VCN o mediante la valoración de los síntomas o afecciones correlativos o indicativos de una mayor o mejor VCN.

La cantidad eficaz variará dependiendo de la salud y estado físico del individuo a ser tratado, el grupo taxonómico del individuo a ser tratado, la formulación de la composición, la valoración de la situación médica, y otros factores relevantes. Se espera que la cantidad caerá en un intervalo relativamente amplio que se puede determinar mediante ensayos de rutina, pero no cause efectos secundarios no deseados o intolerables. En general, el antagonista de receptores AT_2 (o su sal farmacéuticamente aceptable) se administrará a un hombre de manera que, por ejemplo, se da una dosis oral diaria de hasta 50 mg/kg de peso corporal, especialmente hasta 10 mg/kg o una dosis parenteral diaria de hasta 5 mg/kg de peso corporal, especialmente hasta 1 mg/kg, en dosis divididas si es necesario.

En otros ejemplos no limitantes, una dosis puede también comprender aproximadamente 1 microgramo/kg/peso corporal, aproximadamente 5 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 10 microgramos/kg de peso corporal, aproximadamente 50 microgramos/kg de peso corporal, aproximadamente 100 microgramos/kg de peso corporal, aproximadamente 200 microgramos/kg de peso corporal, aproximadamente 350 microgramos/kg de peso corporal, aproximadamente 500 microgramos/kg de peso corporal, aproximadamente 1 miligramo/kg/peso corporal, aproximadamente 5 miligramos/kg de peso corporal, aproximadamente 10 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 20 miligramos/kg de peso corporal, aproximadamente 50 miligramos/kg de peso corporal por

administración, y cualquier intervalo derivable de ellos. En ejemplos no limitantes de un intervalo derivable de los números listados en esta memoria, se puede administrar un intervalo de aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 5 microgramos/kg/peso corporal a aproximadamente 500 miligramos/kg de peso corporal, etc.

- 5 La cantidad eficaz para cualquier sujeto particular o clase de sujetos o taxón se puede determinar convenientemente a través de ensayos de rutina en donde se mide la VCN o se valora un síntoma correlacionado antes del tratamiento, se da una dosis inicial de hasta 50 mg/kg de peso corporal, especialmente hasta 10 mg/kg o una dosis parenteral diaria de hasta 5 mg/kg de peso corporal, especialmente hasta 1 mg/kg, seguido por medida posterior de la VCN o valoración de un síntoma o afección correlacionados. Los ajustes en la dosis o las dosis o régimen de dosis se pueden hacer basados en el grado de mejora o resultado exitoso logrado con la dosis inicial. La monitorización adicional de síntomas mejorados o de mayor VCN puede ser continua y las dosis se pueden ajustar en consecuencia. Puede ser aconsejable administrar la composición que comprende un antagonista de receptores AT₂ en una dosis baja, después aumentar la dosis según sea necesario para lograr el objetivo terapéutico deseado. Se pueden administrar cantidades crecientes de un antagonista de receptores AT₂ hasta que se detecte un aumento de la VCN o se logre una reducción o mitigación de los síntomas relacionados.

La dosis se puede repetir como sea necesario según lo determinado por los expertos normales en la técnica. Por tanto, en algunas realizaciones de los métodos expuestos en esta memoria, se contempla una sola dosis. En otras realizaciones se contemplan dos o más dosis. Cuando a un sujeto se administra más de una dosis, el intervalo de tiempo entre dosis puede ser cualquier intervalo de tiempo según lo determinado por los expertos normales en la técnica. Por ejemplo, el intervalo de tiempo entre dosis puede ser aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas, aproximadamente 2 horas a aproximadamente 6 horas, aproximadamente 6 horas a aproximadamente 10 horas, aproximadamente 10 horas a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 1 día a aproximadamente 2 días, aproximadamente 1 semana a aproximadamente 2 semanas, o más largo, o cualquier intervalo de tiempo derivable dentro de cualquiera de estos intervalos enumerados.

- 25 De modo similar, la elección de antagonista de receptores AT₂ para un particular sujeto o régimen terapéutico puede depender de la salud y estado físico del individuo a ser tratado, el grupo taxonómico del individuo a ser tratado, la formulación de la composición, la valoración de la situación médica, y otros factores relevantes. Al hacer tales selecciones se puede hacer referencia a relaciones conocidas entre variaciones en la estructura y sustituyentes de los compuestos de la fórmula (I) con el fin de lograr un resultado deseado en cualquier marco terapéutico particular o formulación. La valoración de los factores relevantes para cualquier antagonista particular de receptores AT₂ para un particular sujeto o régimen terapéutico está bien dentro del alcance de la experimentación de rutina en la técnica.

V. Formulaciones farmacéuticas

Algunos de los métodos expuestos en esta memoria se refieren a métodos que implican la administración de una cantidad farmacéuticamente y/o terapéuticamente eficaz de un antagonista de receptores AT₂ con objetivos de aumentar la VCN. Un antagonista de receptores AT₂ se puede administrar mediante métodos convencionales cualesquiera disponibles para usar en conjunción con productos farmacéuticos, ya sea como un ingrediente individual terapéuticamente activo o en una combinación de ingredientes terapéuticamente activos. Un antagonista de receptores AT₂ se puede administrar solo, pero se administrará generalmente con un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado sobre la base de la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar.

40 Un antagonista de receptores AT₂ puede ser exhaustivamente purificado y/o dializado para separar moléculas no deseadas de bajo peso molecular y/o dializado para formulación más fácil en un vehículo deseado, cuando sea apropiado. Tales métodos son muy conocidos en la técnica. Entonces los compuestos activos se formularán generalmente para administración por cualquier vía conocida, tal como administración oral o parenteral. Los métodos de administración se discuten con más detalle a continuación.

45 Cualquier compuesto discutido en esta memoria se contempla como comprendido en una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad eficaz de uno o más compuestos activos (por ejemplo, un antagonista de receptores AT₂) o agentes adicionales disueltos o dispersos en un vehículo farmacéuticamente aceptable. La frase "aceptable farmacéutica o farmacológicamente" se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra perjudicial cuando se administran a un animal tal como, por ejemplo, un ser humano, según corresponda. La preparación de una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto activo o ingrediente activo adicional será conocida por los expertos en la técnica a la luz de la presente descripción, como se ejemplifica por Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, incorporada aquí por referencia.

55 Además, para administración animal (por ejemplo, humana), se entenderá que las preparaciones deben cumplir con las normas de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza como se requiere por el Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos de la FDA de EE.UU.

Como se usa en esta memoria "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, tensioactivos, antioxidantes, agentes de conservación (por ejemplo, agentes

antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardadores de la absorción, sales, estabilizantes de fármacos, geles, aglutinantes, excipientes, agentes disgregantes, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, como tales materiales y sus combinaciones, como se conocerá por un experto normal en la técnica (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, pp 1289-1329, 1990).
 5 Excepto en la medida en que cualquier vehículo convencional es incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

La composición puede comprender diferentes tipos de vehículos dependiendo de si se ha de administrar en forma sólida, líquida o aerosol, y de si tiene que ser estéril para vías de administración tales como inyección. La presente invención se puede administrar por vía intravenosa, intradérmica, intraarterial, intraperitoneal, intralesional,
 10 intracraneal, intraarticular, intraprostática, intrapleural, intratraqueal, intranasal, por vía intravítrea, intravaginal, intrarrectal, tópica, intramuscular, subcutánea, subconjuntival, intravesical, a través de la mucosa, bucal, transdérmica, intrapericárdica, intraumbilical, intraocular, oral, local, por inhalación (por ejemplo, inhalación de aerosol), a través de inyección, a través de inyección en vena, a través de inyección continua en vena, a través de perfusión localizada bañando células diana directamente, a través de un catéter, a través de gotas para los ojos u
 15 oídos, a través de un lavado, en cremas, en composiciones lipídicas (por ejemplo, liposomas), o por otro método o cualquier combinación de los anteriores como será conocido por un experto normal en la técnica (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 1990).

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente 0,1% de un compuesto de la presente invención. of a compound of the present invention. En otras
 20 realizaciones, un antagonista de receptores AT₂ puede comprender entre aproximadamente 2% y aproximadamente 75% del peso de la unidad, o entre aproximadamente 25% y aproximadamente 60%, por ejemplo, y cualquier intervalo derivable de ellos.

En realizaciones en las que la composición es en forma de líquido, un vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que comprende, pero no se limita a, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, poli(etilenglicol) líquido, etc.), lípidos (por ejemplo, triglicéridos, aceites vegetales, liposomas) y sus combinaciones.
 25 La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento, tal como lecitina; mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido por dispersión en vehículos tales como, por ejemplo, poliol o lípidos líquidos; mediante el uso de tensioactivos tales como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa; o combinaciones de estos mismos métodos. Puede ser preferible incluir agentes isotónicos, tales como por ejemplo
 30 azúcares, cloruro sódico, o sus combinaciones.

En algunas realizaciones el compuesto activo se prepara para administración por vías tales como ingestión oral. En estas realizaciones, la composición sólida puede comprender, por ejemplo, disoluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina con cáscara dura o blanda), formulaciones de liberación sostenida, composiciones bucales, tabletas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, o sus combinaciones.
 35 Se pueden incorporar composiciones orales directamente con los alimentos de la dieta. En algunas realizaciones, los vehículos para administración oral comprenden diluyentes inertes, vehículos comestibles asimilables o sus combinaciones. En otros aspectos de la invención, la composición oral puede prepararse como un jarabe o elixir. Un jarabe o elixir, y puede comprender por ejemplo, al menos un agente activo, un agente edulcorante, un agente de conservación, un agente aromatizante, un colorante, un agente de conservación, o sus combinaciones.

Las formulaciones de dosificación de las presentes composiciones farmacéuticas se pueden preparar combinándolas con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un agente de liberación lenta, para hacer formulaciones de liberación inmediata o lenta como se conoce bien en la técnica. Tales vehículos farmacéuticamente aceptables pueden estar en forma sólida o líquida, tales como por ejemplo almidón de maíz, lactosa, sacarosa, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo, propilenglicol y agua. Si se usa un
 40 vehículo sólido, la formulación de dosificación de las presentes composiciones farmacéuticas puede ser, por ejemplo, en forma de polvo, tabletas, o pastillas. Si se usa un vehículo líquido, la formulación de dosificación de las presentes composiciones farmacéuticas puede ser, por ejemplo, en forma de cápsula de gelatina blanda, suspensión líquida de jarabe, emulsión, o disolución. Las formulaciones de dosificación pueden contener también adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, o promotores de
 45 disolución. Se conocen bien en la técnica formulaciones de liberación inmediata y lenta.

En ciertas realizaciones, una composición oral puede comprender uno o más aglutinantes, excipientes, agentes disgregantes, lubricantes, agentes aromatizantes, o sus combinaciones. En ciertas realizaciones, una composición puede comprender uno o más de los siguientes: un aglutinante, tal como por ejemplo goma tragacanto, acacia, almidón de maíz, gelatina o sus combinaciones; un excipiente, tal como por ejemplo fosfato dicálcico, manitol, lactosa, almidón, estearato magnésico, sacarina sódica, celulosa, carbonato magnésico o sus combinaciones; un agente disgregante, tal como por ejemplo almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico o sus combinaciones; un lubricante, tal como por ejemplo estearato magnésico; un agente edulcorante, tal como por ejemplo sacarosa, lactosa, sacarina o sus combinaciones; un agente aromatizante, tal como por ejemplo menta, aceite de gaulteria, aroma de cereza, aroma de naranja, etc.; o combinaciones de los mismos anteriores. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, ésta puede contener, además de materiales del tipo anterior, vehículos tales como un
 50 vehículo líquido. Otros materiales diversos pueden estar presentes como revestimientos o para modificar de otro

modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras, o cápsulas pueden revestirse con goma laca, azúcar, o ambos.

Algunos materiales de revestimiento son los que se disuelven a aproximadamente, o a al menos aproximadamente, un pH de 5 o superior, tal como aproximadamente a pH 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0 o superior, tal como pH de aproximadamente 6,5 o superior. Por tanto tales revestimientos empiezan a disolverse solamente cuando han dejado el estómago y entran en el intestino delgado. En consecuencia, estos revestimientos se pueden considerar revestimientos entéricos. Se proporciona una capa gruesa de revestimiento que se disolverá en minutos a horas, permitiendo así que la cápsula en el interior se desintegre solamente cuando ha alcanzado el íleon terminal o el colon. Tal revestimiento se puede fabricar a partir de una variedad de polímeros tales como trimelitato acetato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), ftalato poli(acetato de vinilo) (PVAP), ftalato acetato de celulosa (CAP) y goma laca. Para revestimientos de ésteres de celulosa, un espesor de 200-250 micrómetros sería adecuado.

Materiales de revestimiento ejemplares no limitantes son metacrilatos de metilo o copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo. Tales materiales están disponibles como polímeros (Rohm Pharma, Darmstadt, Germany). Los Eudragits son copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (Rohm Pharma, Darmstadt, Germany). Se contempla específicamente que los compuestos de la presente invención se pueden incorporar en los polímeros que actúan como vehículos que no son absorbibles. Los compuestos de la presente invención pueden estar, por ejemplo, unidos covalentemente a tales polímeros. Tales polímeros pueden ser, por ejemplo, los polímeros mencionados anteriormente y/o las colas poliméricas y cadenas principales poliméricas discutidas en esta memoria.

Las disoluciones inyectables estériles se preparan incorporando los compuestos activos en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con otros ingredientes diversos enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio básico de dispersión y/o los demás ingredientes. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, suspensiones o emulsiones, ciertos métodos de preparación pueden incluir técnicas de secado en vacío o de liofilización que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado de un medio líquido suyo previamente esterilizado por filtración. El medio líquido se debe tamponar adecuadamente si es necesario y el diluyente líquido debe primero hacerse isotónico antes de la inyección con suficiente disolución salina o glucosa. También se contempla la preparación de composiciones altamente concentradas para inyección directa, en donde se prevé el uso de DMSO como disolvente para dar como resultado una penetración extremadamente rápida, liberando altas concentraciones de los agentes activos en un área pequeña.

La composición debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe conservar frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. Se apreciará que la contaminación por endotoxinas debe mantenerse mínimamente a un nivel seguro, por ejemplo menos de 0,5 ng/mg de proteína.

En realizaciones particulares, la absorción prolongada de una composición inyectable puede ser provocada por el uso, en las composiciones, de agentes que retrasan la absorción tales como, por ejemplo, monoestearato de aluminio, gelatina, o sus combinaciones.

Una composición que comprende un antagonista de receptores AT_2 puede formularse para administración tópica, por ejemplo en una crema como se ha mencionado, o en un ungüento, pomada, pulverizador, gel, loción, o emulsión. La composición puede formularse para administración transmucosa, transepitelial, transendotelial, o transdérmica. Un ejemplo de formulación transdérmica es un parche. La composición puede comprender además un potenciador de la penetración química, un agente de permeabilidad de membranas, un agente de transporte a través de membranas, un agente de conservación, un tensioactivo, o un estabilizante, ya que estos términos son conocidos por los expertos en la técnica.

En una realización tópica, la presente invención puede utilizar un parche. Un parche transdérmico o "piel" es un parche adhesivo medicado que se coloca sobre la piel para suministrar una dosis de medicación liberada en el tiempo a través de la piel y en el torrente sanguíneo. Se puede administrar una amplia variedad de productos farmacéuticos mediante parches transdérmicos. El primer parche con receta disponible comercialmente fue aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. en Diciembre de 1979, que administraba escopolamina para la cinetosis.

Los componentes principales de un parche transdérmico son (a) un forro para proteger el parche durante el almacenamiento (retirado antes de usar); (b) el agente activo; (c) un adhesivo que sirve para adherir los componentes del parche además de adherir el parche a la piel; (d) una membrana para controlar la liberación del fármaco desde los parches depósito y multicapa; y (e) un respaldo que protege el parche del entorno exterior.

Hay cuatro tipos principales de parches transdérmicos. Los parches de Fármaco-en-Adhesivo de una sola capa tienen una capa de adhesivo que también contiene el agente. En este tipo de parche, la capa de adhesivo sirve no solamente para adherir las diversas capas entre sí además de todo el sistema a la piel, sino que también es responsable de la liberación del fármaco. La capa de adhesivo está rodeada por un forro temporal y un respaldo. Los

5 parches de Fármaco-en-Adhesivo multicapa son similares al sistema de una sola capa en que ambas capas de adhesivo son también responsables de la liberación del fármaco. Sin embargo, el sistema multicapa es diferente en que añade otra capa de fármaco-en-adhesivo, normalmente se para por una membrana (pero no en todos los casos). Este parche tiene también una capa de forro temporal y un respaldo permanente. Los parches depósito son diferentes a los sistemas de Fármaco-in-Adhesivo de una sola capa y multicapa en que el sistema transdérmico de depósito tiene una capa de fármaco separada. La capa de fármaco es un compartimento líquido que contiene una disolución o suspensión de fármaco separada por la capa adhesiva. Este parche también está soportado por la capa de respaldo. En este tipo de sistema, la velocidad de liberación es de orden cero. Los parches de matriz tienen una capa, de fármaco, de una matriz semisólida que contiene una disolución o suspensión de fármaco. La capa adhesiva en este parche rodea a la capa de fármaco cubriéndola parcialmente.

10 En otra forma de tratamiento, una aplicación tópica de un antagonista de receptores AT₂ está dirigida a una cavidad corporal natural tal como la boca, faringe, esófago, laringe, tráquea, cavidad pleural, cavidad peritoneal, o cavidades de órganos huecos que incluyen la vejiga, colon u otros órganos viscerales. Se puede utilizar una variedad de métodos para afectar a la aplicación tópica en estos órganos viscerales o superficies de la cavidad. Por ejemplo, la faringe puede verse afectada simplemente por agitaciones y enjuagues orales con disoluciones que comprenden un antagonista de receptores AT₂.

15 En realizaciones particulares, la composición se administra a un sujeto usando un dispositivo de administración de fármacos. Cualquier dispositivo de administración de fármacos se contempla para su uso en la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un antagonista de receptores AT₂.

20 En algunas realizaciones, puede ser deseable proporcionar un suministro continuo de una composición farmacéutica al paciente. Esto podría lograrse por cateterismo, seguido por administración continua del agente terapéutico. La administración podría ser intra-operatoria o post-operatoria.

25 En otras realizaciones, se pueden usar gotas para ojos u oídos, disoluciones o pulverizaciones nasales, aerosoles o inhalantes en la presente invención. Tales composiciones están generalmente diseñadas para ser compatibles con el tipo de tejido diana. En un ejemplo no limitante, las disoluciones nasales son normalmente disoluciones acuosas diseñadas para ser administradas a los conductos nasales en gotas o pulverizadores. Las disoluciones nasales se preparan de manera que son similares en muchos aspectos a las secreciones nasales, de modo que se mantiene la acción ciliar normal. Por tanto, en ciertas realizaciones las disoluciones acuosas nasales son normalmente isotónicas o ligeramente tamponadas para mantener un pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5. Además, en la formulación se pueden incluir agentes de conservación antimicrobianos, similares a los usados en preparaciones oftálmicas, fármacos, o estabilizantes apropiados de fármacos, si es necesario. Por ejemplo, se conocen diversas preparaciones nasales comerciales e incluyen fármacos tales como antibióticos o antihistamínicos.

30 Formulaciones adicionales que son adecuadas para otros modos de administración incluyen supositorios. Los supositorios son formas de dosificación sólidas de diversos pesos y formas, normalmente medicados, para su inserción en el recto, vagina, o uretra. Después de la inserción, los supositorios se ablandan, funden o se disuelven en los fluidos de la cavidad. En general, para supositorios, los vehículos tradicionales pueden incluir por ejemplo polialquilenglicoles, triglicéridos, o sus combinaciones. En ciertas realizaciones, los supositorios se pueden formar a partir de mezclas que contienen, por ejemplo, el ingrediente activo en el intervalo de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10%, y de modo preferible aproximadamente 1% a aproximadamente 2%.

35 Sin más descripción, un experto normal en la técnica puede, usando la descripción precedente y los siguientes ejemplos ilustrativos, producir y utilizar los compuestos de la presente invención y practicar los métodos reivindicados. Por tanto, los siguientes ejemplos de trabajo muestran específicamente realizaciones preferidas de la presente invención, y no deben ser considerados como limitantes en modo alguno del resto de la descripción.

Ejemplos

45 Se incluyen los ejemplos siguientes para demostrar realizaciones preferidas de la invención. Se debe entender por los expertos en la técnica que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan técnicas descubiertas por el inventor para funcionar bien en la práctica de la invención, y por tanto pueden considerarse que constituyen modos preferidos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la técnica deberían entender, a la luz de la presente descripción, que se pueden hacer muchos cambios en las realizaciones específicas que se describen y obtener aún un resultado parecido o similar sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Ejemplo 1: Restauración de la conducción nerviosa sensorial y motora en ratas diabéticas

55 Métodos: Se indujo diabetes en Sprague-Dawley macho maduras (19 semanas de edad) mediante una sola inyección de STZ (40-45 mg/kg i.p.). El estado diabético se controló semanalmente usando tiras de prueba disponibles comercialmente para la sangre (vena de la cola) y niveles de glucosa en orina. El peso corporal también se controló diariamente. Los criterios para el estado diabético fueron: glucosa en sangre > 19,9 mM, glucosuria, y ninguna evidencia de aumento de peso corporal. La duración de la diabetes fue de 8 semanas, y el tratamiento fue dado durante las últimas 2 semanas con la sal sódica del Compuesto T (1,048 mg/kg disueltos en agua, diariamente por sonda).

En experimentos finales, las ratas se anestesiaron con tiobutabarbital (50-100 mg kg⁻¹ i.p.) La tráquea se canuló para respiración artificial. El nivel de anestesia se controló observando cualquier reacción de la presión arterial a la manipulación, siendo dado anestésico tiobutabarbital suplementario como fuese necesario. Como se describe con detalle por Cameron et al., (Q. J. Expt Physiol, 74:917-926, 1989 y Diabetes, 40:532-539, 1991), el nervio ciático se expuso entre la escotadura ciática y la rodilla. Se colocaron electrodos de estimulación bipolar cerca del nervio en la escotadura y la rodilla. Un electrodo bipolar concéntrico se insertó en el músculo tibial anterior para monitorizar la actividad electromiográfica evocada (EMG). Los potenciales evocados desde cada sitio estimulante se promediaron 8 veces. La velocidad de conducción nerviosa (VCN) motora se calculó dividiendo la distancia entre electrodos estimulantes por la diferencia de latencia media entre los inicios de los potenciales EMG evocados desde los 2 sitios. La temperatura del nervio se controló usando una sonda de termopar, y se mantuvo en el intervalo 36-38°C mediante calor radiante. La temperatura corporal también se mantuvo alrededor de 37°C usando una manta calentada.

La VCN sensorial se midió para el nervio safeno sensorial entre la ingle y mitad de la pata de una manera similar, excepto que los potenciales directos evocados del nervio se registraron en el tobillo usando un electrodo unipolar de gancho de platino.

Los valores de referencia para la comparación de los datos de la VCN después del tratamiento con la sal sódica de Compuesto 1 se obtuvieron a partir de control no diabético y control diabético de 8 semanas durante el curso de estos estudios.

Resultados: Los datos para las ratas diabéticas individuales tratadas por vía oral con la sal sódica de Compuesto 1 se dan en la Tabla 1. Todos los animales mostraron una modesta pérdida de peso durante el periodo de 8 semanas, de acuerdo totalmente con las características del modelo diabético. Al final del periodo experimental, los animales permanecían en buen estado y alerta en el aspecto conductual, no estaban caquéxicos y tenían buenos pesos corporales finales. Medidas no en ayunas de glucosa en plasma confirmaron el estado diabético.

Los datos de la VCN en medias de grupos se muestran también en la Figura 1. Para la VCN motora del ciático, la reducción de aproximadamente 20% con la diabetes mostrada por los grupos de referencia se corrigió en gran parte mediante el tratamiento con Compuesto 1. Esto representa una reversión del 92,6±5,4% del déficit diabético. Estadísticamente (ANOVA de una vía seguido por la prueba de Bonferroni), los datos del grupo tratado con Compuesto 1 no eran significativamente diferentes de los del grupo control no diabético, y mejoraron notablemente (p<0.001) en comparación con la diabetes no tratada. Una tendencia similar se observó para la VCN sensorial del safeno (Figura 1). El 17% del déficit diabético para los grupos de referencia se corrigió en 99,2±5,0% (p<0.001) mediante tratamiento oral con la sal sódica del Compuesto 1.

Tabla 1: Datos para ratas diabéticas individuales tratadas con 1,048 mg/kg de sal sódica de Compuesto 1

	Peso inicial	Peso final	Glucosa en sangre	VCN motora	VCN sensorial
Rata	(g)	(g)	(mM)	(m/s))	(m/s))
1	462	360	33,0	69,57	60,98
2	456	425	28,1	63,81	60,74
3	472	429	26,2	62,87	62,50
4	462	380	55,6	62,30	60,63
5	479	389	32,4	62,84	62,50
6	433	393	49,6	62,50	60,41
7	468	390	27,8	63,90	62,50
8	459	353	28,2	62,69	60,71
9	460	366	38,6	64,95	57,57
10	464	418	36,2	61,75	62,50
Media	462	390	35,57	63,72	61,10
EEM	4	9	3,30	0,75	0,51

Valores de referencia:
 Controles no diabéticos (n = 10); VCN motora 64,7±0,7 m/s, VCN sensorial 61,0±0,6 m/s.
 Controles diabéticos (n = 10); VCN motora 50,2±0,5 m/s, VCN sensorial 51,8±0,7 m/s.

Ejemplo 2: Dosis respuesta para la sal sódica de Compuesto 1 en la restauración de la conducción nerviosa sensorial y motora en ratas diabéticas

Métodos: Se indujo diabetes en Sprague-Dawley macho maduras (19 semanas de edad) mediante una sola inyección de STZ i(40-45 mg/kg i.p.). El estado diabético se controló semanalmente usando tiras de prueba disponibles comercialmente para la sangre (vena de la cola) y niveles de glucosa en orina. El peso corporal también se controló diariamente. Los criterios para el estado diabético fueron: glucosa en sangre > 19,9 mM, glucosuria, y ninguna evidencia de aumento de peso corporal. La duración de la diabetes fue de 8 semanas, y se dio tratamiento durante las 2 últimas semanas con Compuesto 1 (a grupos de 10 ratas diabéticas se les dio la sal sódica del Compuesto 1 en dosis de 0,1048, 0,0349 o 0,01048 mg/kg disueltos en agua, diariamente por sonda).

En experimentos finales, las ratas se anestesiaron con tiobutabarbital (50-100 mg kg⁻¹ i.p.) La tráquea se canuló para respiración artificial. El nivel de anestesia se controló observando cualquier reacción de la presión arterial a la manipulación, siendo dado anestésico tiobutabarbital suplementario como fuese necesario. El nervio ciático se expuso entre la escotadura ciática y la rodilla. Se colocaron electrodos de estimulación bipolar cerca del nervio en la escotadura y la rodilla. Un electrodo bipolar concéntrico se insertó en el músculo tibial anterior para monitorizar la actividad electromiográfica evocada (EMG). Los potenciales evocados desde cada sitio estimulante se propiedieron 8 veces. La VCN motora se calculó dividiendo la distancia entre electrodos estimulantes por la diferencia de latencia media entre los inicios de los potenciales EMG evocados desde los 2 sitios. La temperatura del nervio se controló usando una sonda de termopar, y se mantuvo en el intervalo 36-38°C mediante calor radiante. La temperatura corporal también se mantuvo alrededor de 37°C usando una manta calentada. La VCN sensorial se midió para el nervio safeno sensorial entre la ingle y mitad de la pata de una manera similar, excepto que los potenciales directos evocados del nervio se registraron en el tobillo usando un electrodo unipolar de gancho de platino. Los valores de referencia para la comparación de los datos de la VCN se obtuvieron de ratas control no diabéticas y ratas control diabéticas de 8 semanas.

Resultados: Los datos para ratas diabéticas individuales tratadas por vía oral con la sal sódica de Compuesto 1 a diferentes dosis se dan en las Tablas 2 a 4 y los datos obtenidos previamente para 1,048 mg/kg se muestran en la Tabla 1. Todos los animales mostraron una modesta pérdida de peso durante el periodo de 8 semanas, de acuerdo totalmente con las características del modelo diabético. Al final del periodo experimental, los animales permanecían en buen estado y alerta en el aspecto conductual, no estaban caquéxicos y tenían buenos pesos corporales finales. Medidas no en ayunas de glucosa en plasma confirmaron el estado diabético.

Las curvas dosis-respuesta para la VCN motora y sensorial se representan gráficamente en la Figura 2, junto con las mejores curvas sigmoideas de ajuste para la estimación de los valores de ED₅₀. Para la VCN motora del ciático, la reducción de aproximadamente 20% con la diabetes mostrada por los grupos de referencia se corrigió con dependencia de la dosis por tratamiento oral con la sal sódica de Compuesto 1, con una ED₅₀ de 0,044 mg/kg. Una tendencia similar se observó para la VCN sensorial del safeno, siendo la ED₅₀ 0,02 mg/kg.

Tabla 2: Datos para ratas diabéticas individuales tratadas con 0,1048 mg/kg de sal sódica de Compuesto 1

Rata	Peso inicial (g)	Peso final (g)	Glucosa en sangre (mM)	VCN motora (m/s)	VCN sensorial (m/s)
1	491	374	30,0	60,00	58,33
2	491	440	52,2	58,33	55,83
3	484	398	30,3	59,13	61,11
4	510	363	31,0	61,48	62,96
5	458	298	27,5	60,00	61,22
6	459	315	27,6	58,62	56,67
7	463	357	32,0	63,63	63,16
8	468	346	32,8	64,15	62,50
9	456	392	34,2	59,02	63,04
10	493	405	31,8	60,78	62,50
Media	477	369	32,94	60,51	60,73
EEM	6	14	2,36	0,68	0,92

Tabla 3: Datos para ratas diabéticas individuales tratadas con 0,0349 mg/kg de sal sódica de Compuesto 1

Rata	Peso inicial (g)	Peso final (g)	Glucosa en sangre (mM)	VCN motora (m/s)	VCN sensorial (m/s)
1	500	368	32,2	54,55	57,72
2	500	368	28,7	56,06	56,72
3	530	369	34,6	56,15	57,43
4	483	427	30,3	57,38	57,94
5	500	400	37,8	56,90	55,60
6	463	396	34,6	57,89	59,95
7	467	332	30,3	59,32	56,00
8	463	307	30,4	56,67	57,50
9	485	277	39,6	53,68	55,93
10	462	327	27,8	58,18	57,73
Media	485	357	32,63	56,68	57,25
EEM	7	15	1,30	0,56	0,42

Tabla 4: Datos para ratas diabéticas individuales tratadas con 0,01048 mg/kg de sal sódica de Compuesto 1

Rata	Peso inicial (g)	Peso final (g)	Glucosa en sangre (mM)	VCN motora (m/s)	VCN sensorial (m/s)
1	494	386	28,4	50,70	53,85
2	463	312	37,2	52,38	53,19
3	501	374	26,7	54,92	55,47
4	535	436	34,2	55,17	56,07
5	523	346	37,6	54,10	51,59
6	567	438	39,8	50,78	54,39
7	516	349	38,4	54,03	55,30
8	452	329	33,2	51,60	51,82
9	466	364	27,9	51,96	51,85
10	483	385	32,4	56,90	55,81
Media	500	372	33,58	53,25	53,93
EEM	12	14	1,57	0,69	0,58

5 Ejemplo:3 Selectividad del Compuesto 1 para el receptor AT₂

La selectividad del Compuesto 1 para el receptor AT₂ se determinó en un ensayo *in vitro* de unión a receptores AT₁ y AT₂ humanos.

Métodos: Procedimientos generales

Ensayo	Origen	Compuesto de referencia	Bibliografía
AT ₁ (h)	recombinante de humanos (células CHO)	saralasin	Bergsma et al. (1992); <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> 183: 989-995
AT ₂ (h)	recombinante de humanos (células Hela)	saralasin	Tsuzuki et al. (1994), <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> 200: 1449-1454

Condiciones experimentales

Ensayo	Ligando	Conc.	No Específico	Incubación	Método de detección
AT ₁ (h)	[¹²¹ I][Sar ¹ ,Ile ⁸]-AT II	0.05 nM	angiotensina II (10 µM)	60 min./37°C	Recuento por centelleo
AT ₂ (h)	[¹²⁵ I]CGP 42112A	0.05 nM	angiotensina II (1 µM)	180 min./37°C	Recuento por centelleo

5 Análisis y expresión de resultados

La unión específica de ligado a los receptores se define como la diferencia entre la unión total y la unión no específica determinada en presencia de un exceso de ligando no marcado.

10 Los resultados se expresan como un porcentaje de unión específica de control obtenida en presencia de Compuesto 1. Los valores de IC₅₀ (concentración que causa una inhibición semi-máxima de unión específica de control) y los coeficientes de Hill (n_H) se determinaron mediante análisis de regresión no lineal de las curvas de competición usando ajuste de curvas a la ecuación de Hill. Las constantes de inhibición (K_i) se calcularon a partir de la ecuación de Cheng Prusoff (K_i = IC₅₀/(1+(L/K_D))), en donde L = concentración de radioligando en el ensayo, y K_D = afinidad del radioligando por el receptor).

Resultados: Los valores de IC₅₀ y K_i determinados para el Compuesto 1 se indican en la Tabla 5.

15 Tabla 5: Determinación de IC₅₀: Compendio de resultados

Ensayo	Compuesto	IC ₅₀ (M)	K _i (M)	n _H	Indicaciones
AT ₁ (h)					
	Compuesto 1				N.C.
AT ₂ (h)					
	Compuesto 1	3,9E-08	5,4E-09	1,3	

N.C.: No calculable. El valor de IC₅₀ no es calculable a causa de la inhibición inferior a 25% a la concentración más alta probada.

Ejemplo 4: Tratamiento de un sujeto para aumentar la VCN

20 Un sujeto que padece de VCN deteriorada se identifica por la sintomatología y/o medida de la VCN bajo protocolos estándar y aceptados. En el presente ejemplo, un sujeto presenta padecimientos de entumecimiento u hormigueo en una o más extremidades. Se realizaron estudios de la VCN sensorial con acompañamiento de estudios de ondas F y reflejo H. La medida de la VCN u otro diagnóstico indica que la VCN se deteriora.

25 Al sujeto se le administra una dosis inicial equivalente a una dosis diaria de 0,1 mg/kg de ácido S-2-(difenilacetil)-5-benziloxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico o sal del mismo que proporciona la dosis equivalente para un régimen inicial de 1 a 14 días. En la terminación del régimen inicial, la valoración de la VCN o síntomas se repite. La mejora medible en la VCN o mejora en los síntomas indica que el tratamiento es eficaz. Si no se detecta mejora en la VCN o síntomas, la dosis diaria se aumenta, por ejemplo a 0,2 mg/kg. Después de un tiempo de tratamiento posterior y adecuado, la medida de la VCN o síntomas se repite. La mejora medible en la VCN o mejora en los síntomas indica que el tratamiento es eficaz.

30 Si no se detecta mejora en la VCN o síntomas, entonces un proceso gradual de modulación de dosis seguido por medida de la VCN de los síntomas se repite hasta que la mejora es satisfactoria. La titulación adicional de la dosis diaria a un mínimo suficiente para llevar a cabo una mejora deseada se logra mediante disminución gradual de la dosis diaria a una dosis diaria mínima requerida para el tratamiento eficaz del sujeto.

Ejemplo 5: Evolución temporal del tratamiento en la restauración de la conducción nerviosa sensorial y motora en ratas.

Se indujo diabetes en Sprague-Dawley macho maduras (19 semanas de edad) mediante una sola inyección de STZ (40-45 mg/kg i.p.). El estado diabético se controló semanalmente usando tiras de prueba disponibles comercialmente para la sangre (vena de la cola) y niveles de glucosa en orina. El peso corporal también se controló diariamente. Los criterios para el estado diabético fueron: glucosa en sangre > 19,9 mM, glucosuria, y ninguna evidencia de aumento de peso corporal. La duración de la diabetes fue 8 semanas, y se dio tratamiento con la sal sódica de Compuesto 1 durante 1, 3, 7 o 28 días. Para cada periodo de tratamiento, a grupos separados de 10 ratas diabéticas se les dio la sal sódica de Compuesto 1 a un nivel de dosis de 1,048 mg/kg disueltos en agua, diariamente por sonda oral.

Se midieron umbrales de alodinia táctil para el pie mediante un aparato electrónico von Frey del pelo. Se estimaron latencias para reflejos de retirada del pie a la estimulación térmica nociva mediante la prueba plantar de Hargreaves (Hargreaves K, Dubner R, Brown F, Flores C, Joris J. Un método nuevo y sensible para medir la nocicepción térmica en hiperalgesia cutánea. *Pain* 1988; 32: 77-88). Todas las pruebas se realizaron usando equipo disponible comercialmente (Ugo-Basile, Comerio, Italy). Las medidas se realizaron en una habitación a temperatura constante a la misma hora cada día, y a las ratas se les dio un periodo de 3 días para familiarización con el manejo, medio ambiente, equipo, y procedimiento experimental.

La alodinia táctil se estimó en dos ocasiones separadas; una vez se inició un día antes del tratamiento, y después el día inmediatamente posterior al último día del periodo de tratamiento. La intensidad del estímulo se inició en 2 g y si no se produjo una respuesta de retirada al estímulo en 8 s, el estímulo se aumentó en 0,2 unidades log y se volvió a aplicar. Cuando se obtuvo una respuesta de retirada positiva, la intensidad del estímulo se bajó en 0,2 unidades log. Por tanto, la intensidad del estímulo siguió al umbral, y se usó un turno de 6 respuestas cercanas al umbral para estimar el 50% del valor umbral usando tablas de búsqueda (Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh TL. Valoración cuantitativa de la alodinia táctil en la pata de rata. *J Neurosci Meth* 1994; 53: 55-63). Las medidas se realizaron para ambos pies, tomándose el promedio para representar el 50% del umbral para una rata individual.

De una manera similar a la valoración de la alodinia táctil, la sensibilidad térmica se midió también en 2 ocasiones separadas, antes y después del tratamiento. Las ratas se colocaron en el aparato de pruebas térmicas. Después de 30 min de aclimatación, un estímulo de infrarrojos de potencia constante se centró sobre la planta del pie y la latencia para el reflejo de retirada de la pata se registró por medio de un monitor fotoeléctrico. Para cada sesión se obtuvieron 8 medidas, 4 de cada pie, tomándose el promedio para representar la latencia de retirada del pie a la estimulación térmica.

En experimentos finales, las ratas se anestesiaron con tiobutabarbital (50-100 mg kg⁻¹ i.p.) La tráquea se canuló para respiración artificial. El nivel de anestesia se controló observando cualquier reacción de la presión arterial a la manipulación, siendo dado anestésico tiobutabarbital suplementario como fuese necesario. El nervio ciático se expuso entre la escotadura ciática y la rodilla. Se colocaron electrodos de estimulación bipolar cerca del nervio en la escotadura y la rodilla. Un electrodo bipolar concéntrico se insertó en el músculo tibial anterior para monitorizar la actividad electromiográfica evocada (EMG). Los potenciales evocados desde cada sitio estimulante se promediaron 8 veces. La VCN motora se calculó dividiendo la distancia entre electrodos estimulantes por la diferencia de latencia media entre los inicios de los potenciales EMG evocados desde los 2 sitios. La temperatura del nervio se controló usando una sonda de termopar, y se mantuvo en el intervalo 36-38°C mediante calor radiante. La temperatura corporal también se mantuvo alrededor de 37°C usando una manta calentada. La VCN sensorial se midió para el nervio safeno sensorial entre la ingle y mitad de la pata de una manera similar, excepto que los potenciales directos evocados del nervio se registraron en el tobillo usando un electrodo unipolar de gancho de platino.

Para los grupos de tratamiento de corta duración (1, 3 y 7 días), los animales se estudiaron en lotes de 3 ó 4, escalonados en el tiempo hasta que se lograron los números de grupo (n = 10). Esto se hizo con el fin de mantener la cadencia de las medidas bien sincronizadas con la dosificación del fármaco, dado que una serie de medidas en cada rata puede tardar un tiempo significativo. Para estos grupos de ratas, todas las medidas se completaron a las 22 a 26 horas de la sonda del fármaco.

Los datos se analizaron usando el software GraphPad Prism 5. Estos se sometieron a ANOVA de una vía seguido por pruebas de comparación múltiple post hoc de Bonferroni para establecer diferencias entre grupos. Además, para las estimaciones de comportamiento en las que se hicieron medidas antes y después de la administración de fármaco, los resultados se analizaron usando pruebas de t de Student pareadas.

Resultados: Los datos de evolución temporal se comparan con datos control no diabéticos y diabéticos de 8 semanas obtenidos en el estudio anterior (Ejemplo 1). Los datos de un grupo de tratamiento de 14 días del Ejemplo 1 están incluidos también en alguna de las gráficas.

Evoluciones temporales de la VCN motora y sensorial: Tanto para la VCN sensorial como motora hubo efectos estadísticamente significativos de un tratamiento tan pequeño como de 1 día con la sal sódica de Compuesto 1 (Fig. 3). La corrección de déficits de la VCN parecía ser algo más rápida para los nervios sensoriales. Estadísticamente,

la VCN motora estaba dentro del intervalo no diabético después de 7 días de tratamiento, la VCN sensorial después de 3 días. Los datos para el grupo de tratamiento de 28 días eran totalmente comparables con los datos de 14 días obtenidos previamente. Por tanto, durante este tiempo no hubo evidencia de una advertencia de los efectos de fármacos.

- 5 Tanto para la alodinia táctil como para la hiperalgesia térmica, la evolución temporal fue similar a la VCN sensorial, consiguiéndose la corrección completa después de 3 días de tratamiento con la sal sódica de Compuesto 1 (Fig. 4). Los datos también se representan como un histograma (sin el grupo de 14 días) que muestra los valores antes y después del tratamiento con fármaco, junto con la estadística de t pareada (Fig. 5). Estos datos muestran que los resultados antes son similares para los diferentes grupos, lo que demuestra que el efecto diabético es estable a lo largo del tiempo (el trabajo anterior también mostró que esto se mantuvo durante al menos 6 meses de diabetes). El uso del análisis estadístico t de Student pareado también destaca los efectos significativos, aunque parciales, de solo 1 día de tratamiento. Los datos de los animales individuales se representan gráficamente en la Figura 4, antes y después del fármaco. En todas las ratas individuales (a excepción de un animal para la medida térmica de 1 día de tratamiento), hubo una mejora de las respuestas.
- 10
- 15 En general, el tratamiento con la sal sódica del Compuesto 1 corregía grandes déficits de VCN motora y sensorial de fibra mielinizada en la diabetes experimental. Hubo un efecto significativo, pero parcial, 1 día después de una sola administración del fármaco. La normalización se logró después de 3-7 días de tratamiento. La VCN sensorial parecía ser algo más susceptible al tratamiento que la VCN motora en que las respuestas se normalizaron antes que la VCN motora. La alodinia táctil y la hiperalgesia térmica también se corrigieron rápidamente, con una evolución temporal similar a la de la VCN sensorial. Las respuestas al Compuesto 1 se mantuvieron a lo largo de 28 días de tratamiento.
- 20

25 Todas las composiciones o métodos descritos y reivindicados en esta memoria se pueden hacer y ejecutar sin excesiva experimentación a la luz de la presente descripción. Aunque las composiciones y métodos de esta invención se han descrito en términos de realizaciones preferidas, será evidente para los expertos en la técnica que se pueden aplicar variaciones a las composiciones o métodos en las etapas o en la secuencia de etapas del método descrito en esta memoria sin apartarse del concepto, espíritu y alcance de la invención. Más específicamente, será evidente que ciertos agentes que están tanto química como fisiológicamente relacionados pueden sustituir a los agentes descritos en esta memoria aunque se lograrían los mismos o similares resultados. La totalidad de tales sustitutos y modificaciones similares, evidentes a los expertos en la técnica, se consideran que están dentro del espíritu, alcance y concepto de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

30

Referencias

- Publicación de solicitud de patente de EE.UU No. 20090177267
- Patente de EE.UU. No. 4.291.705,
- Patente de EE.UU. No. 4.807.643
- 35 Patente de EE.UU. No. 7.628.761
- WO 93/20816
- WO 2006/066361
- American Association of Neuromuscular & Electrdiagnostic Medicine (AANEM). "Comportamiento adecuado e interpretación de estudios de electrodiagnóstico." *Nervio Muscular*. Mar;33(3):436-9.2006.
- 40 American Medical Association. "Listado de medicina electrodiagnóstica de nervios sensoriales, motores y mixtos." Appendix J of Current Procedural Terminology (CPT) 4th edition (October 30, 2007).
- Bergsnia et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 183: 989-995, 1992.
- Blankley et al., *J. Med. Chem.* 34:3248-3260, 1991,
- Cameron et al., *Q. J. Expt Physiol*, 74;917-926,1989.
- 45 Cameron et al., *Diabetes*, 40:532-539, 1991.
- Chaplan, S. R. et al., *J Neurosci Meth*, 53: 55-63, 1994.
- Chiu, A. T. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 165:196-203, 1989.
- Hargreaves, K. et al., *Pain*, 32: 77-88, 1988.
- Klutcho et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 4(1):57-62,1994.

ES 2 560 327 T3

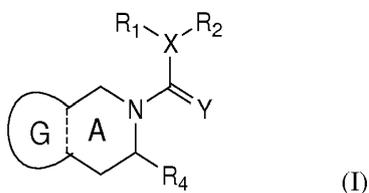
Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990.

Tsuzuki et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 200: 1449-1454, 1994.

VanAtten et al. J. Med. Chem. 36(25):3985-3992, 1993.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en donde:

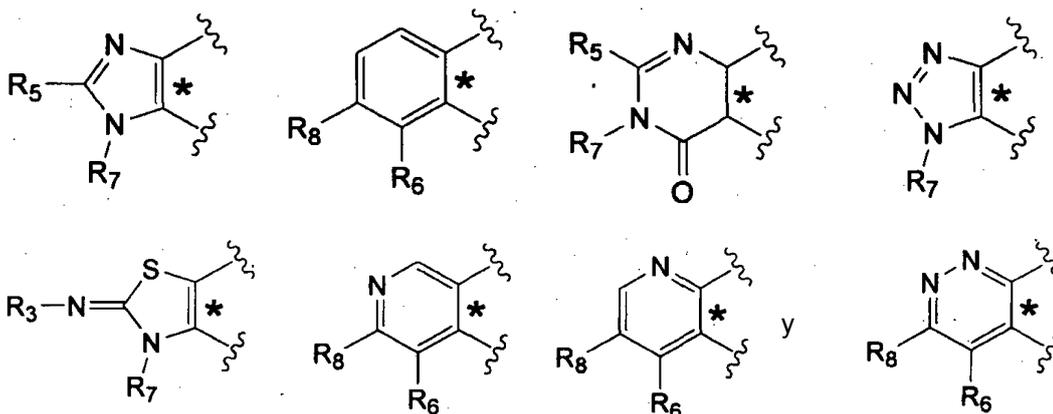
5 R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de hidrógeno, fenilo, bencilo, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆) y heteroarilo, siempre que R₁ y R₂ no sean ambos hidrógeno;

R₄ se selecciona de un ácido carboxílico, sulfato, fosfato, sulfonamida, fosfonamida y amida;

X se selecciona de CH, N, O y S siempre que cuando X es O o S, uno de R₁ y R₂ está ausente;

10 Y se selecciona de S, O y N-R₃ en donde R₃ se selecciona de hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), arilo, alquil(C₁-C₄)-arilo, -OH o -NH₂;

G es un anillo de 5 ó 6 miembros aromático, heterocíclico o heteroarílico seleccionado de:



en donde el símbolo "*" indica el enlace compartido entre los anillos condensados A y G; R₅ se selecciona de hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), fenilo y alcoxilo(C₁-C₆),

15 R₆ y R₈ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), fenilo, bencilo, fenoxilo, benciloxilo, bencilamino, bifenilo, bifeniloxilo, naftilo y naftiloxilo; siempre que R₆ y R₈ no sean ambos hidrógeno; y

R₇ se selecciona de fenilo, bencilo, bifenilo, bifenilmetilo, naftilo y naftilmetilo;

en donde cada grupo alquilo, alcoxilo, arilo, cicloalquilo, ariloxilo, arilalquilo, arilalquiloxilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido,

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. para usar en el tratamiento de la velocidad de conducción nerviosa deteriorada o revertir la velocidad de conducción nerviosa deteriorada.

2. El compuesto para usar según la reivindicación 1, en donde R₁ y R₂ son ambos fenilo.

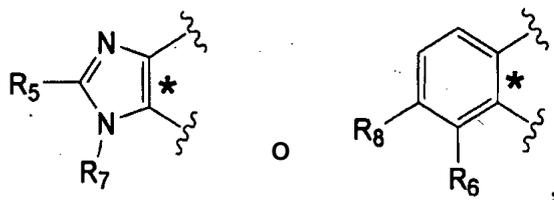
3. El compuesto para usar según una de las reivindicaciones 1 ó 2 en donde R₄ es un ácido carboxílico.

4. El compuesto para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde X es CH.

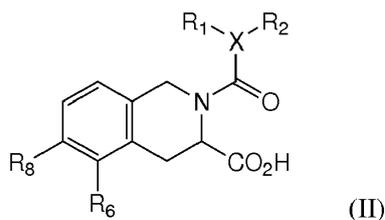
25 5. El compuesto para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde Y es oxígeno.

6. El compuesto para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde G es

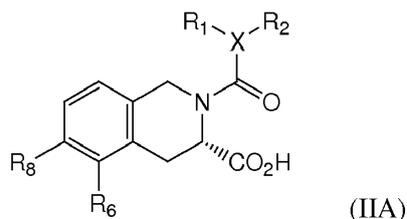
5



7. El compuesto para usar según la reivindicación 6, en donde R₆ es fenoxilo opcionalmente sustituido o benciloxilo opcionalmente sustituido, especialmente en donde R₆ es benciloxilo.
8. El compuesto para usar según cualquier de las reivindicaciones 6 ó 7, en donde R₈ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, o alcoxilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, especialmente en donde R₈ es metoxilo.
9. El compuesto para usar según la reivindicación 6, en donde R₅ es hidrógeno.
10. El compuesto para usar según la reivindicación 6 o reivindicación 9, en donde R₇ es bencilo opcionalmente sustituido, bifenilmetilo opcionalmente sustituido y naftilmetilo opcionalmente sustituido, especialmente en donde R₇ es bencilo opcionalmente sustituido.
11. El compuesto para usar según la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (II):



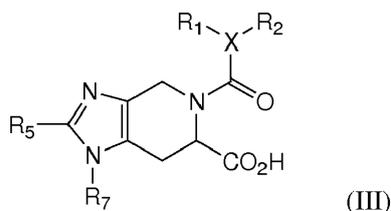
en donde R₁, R₂, R₆, R₈ y X son como se definen para la fórmula (I), especialmente en donde el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (IIA):



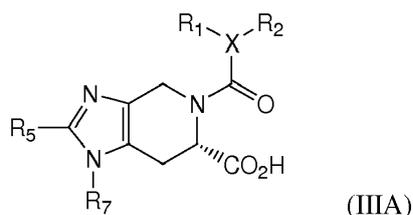
20

en donde R₁, R₂, R₆, R₈ y X son como se definen para la fórmula (I).

12. El compuesto para usar según la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (III):



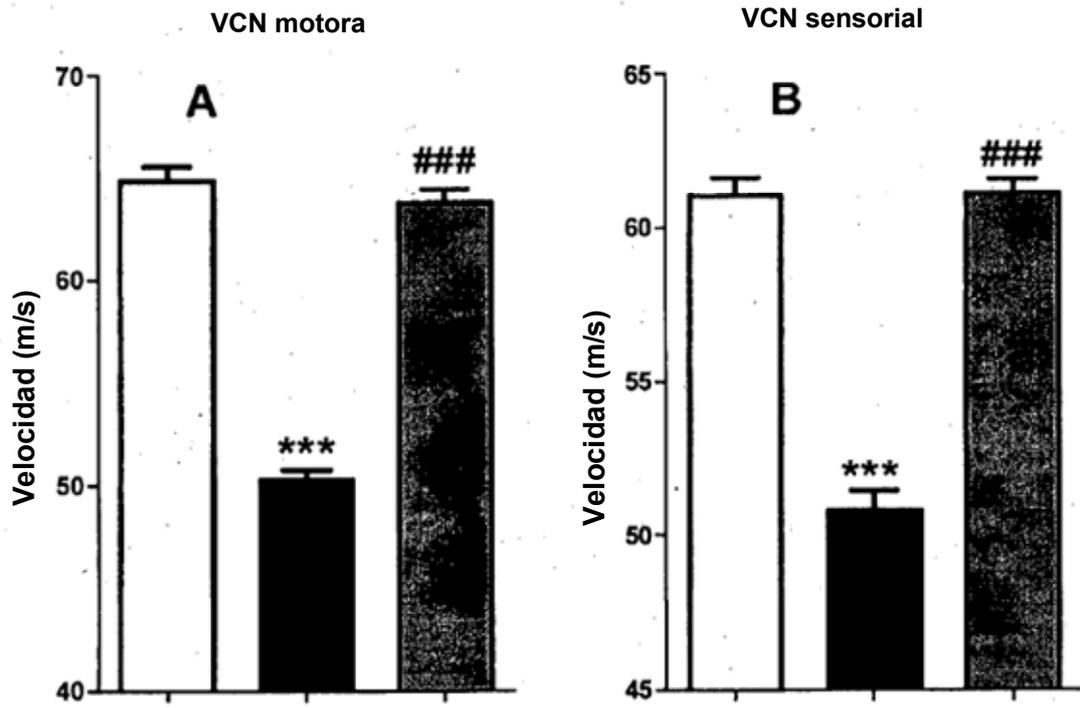
- 25 en donde R₁, R₂, R₅, R₇ y X son como se definen para la fórmula (I), especialmente en donde el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (IIIA):



en donde R₁, R₂, R₅, R₇ y X son como se definen para la fórmula (III).

13. El compuesto para usar según la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) se selecciona de ácido 2-(difenilacetil)-5-benziloxi-6-meoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico, ácido 1-[[4-(dimetilamino)-3-metilfenil]metil]-5-difenilacetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo-[4,5c]piridin-6-carboxílico o ácido 1-[[4-metoxi-3-metilfenil]metil]-5-difenilacetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo-[4,5c]piridin-6-carboxílico, especialmente en donde el compuesto de la fórmula (I) es ácido S-2-(difenilacetil)-5-benziloxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (Compuesto 1), ácido S-1-[[4-(dimetilamino)-3-metilfenil]metil]-5-difenilacetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo-[4,5c]piridin-6-carboxílico o ácido S-1-[[4-metoxi-3-metilfenil]metil]-5-difenilacetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo-[4,5c]piridin-6-carboxílico.
14. El compuesto para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el sujeto padece de respuestas reflejas disminuidas y sensación periférica alterada incluyendo parestesia.
15. El compuesto para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el sujeto está diagnosticado con una neuropatía, especialmente en donde la neuropatía es una neuropatía diabética.
16. El compuesto para usar según la reivindicación 1, en donde el tratamiento o reversión de la velocidad de conducción nerviosa deteriorada trata de prevenir una afección neuropática no dolorosa.
17. El compuesto para usar según la reivindicación 1, en donde el tratamiento o reversión de la velocidad de conducción nerviosa deteriorada trata o previene una afección seleccionada de síndromes de túnel carpiano (unilateral o bilateral), radiculopatía, mononeuropatía, polineuropatía, miopatía, neuropatía motora, plexopatía, disfunción de la unión neuromuscular, síndromes de túnel del tarso (unilateral o bilateral), debilidad, fatiga, calambres, o espasmos, entumecimiento u hormigueo (unilateral o bilateral).

Figura 1



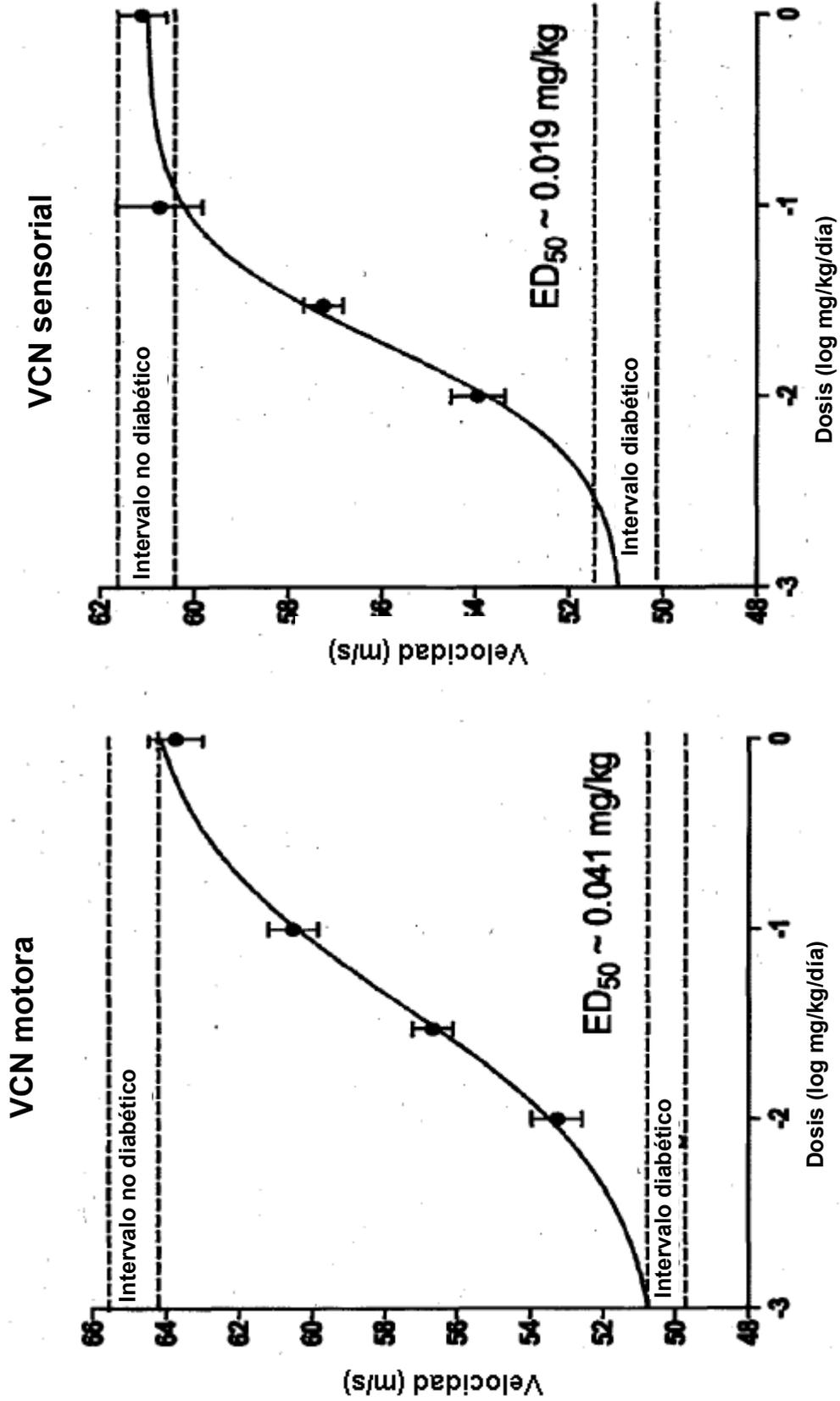


Figura 2

Figura 3

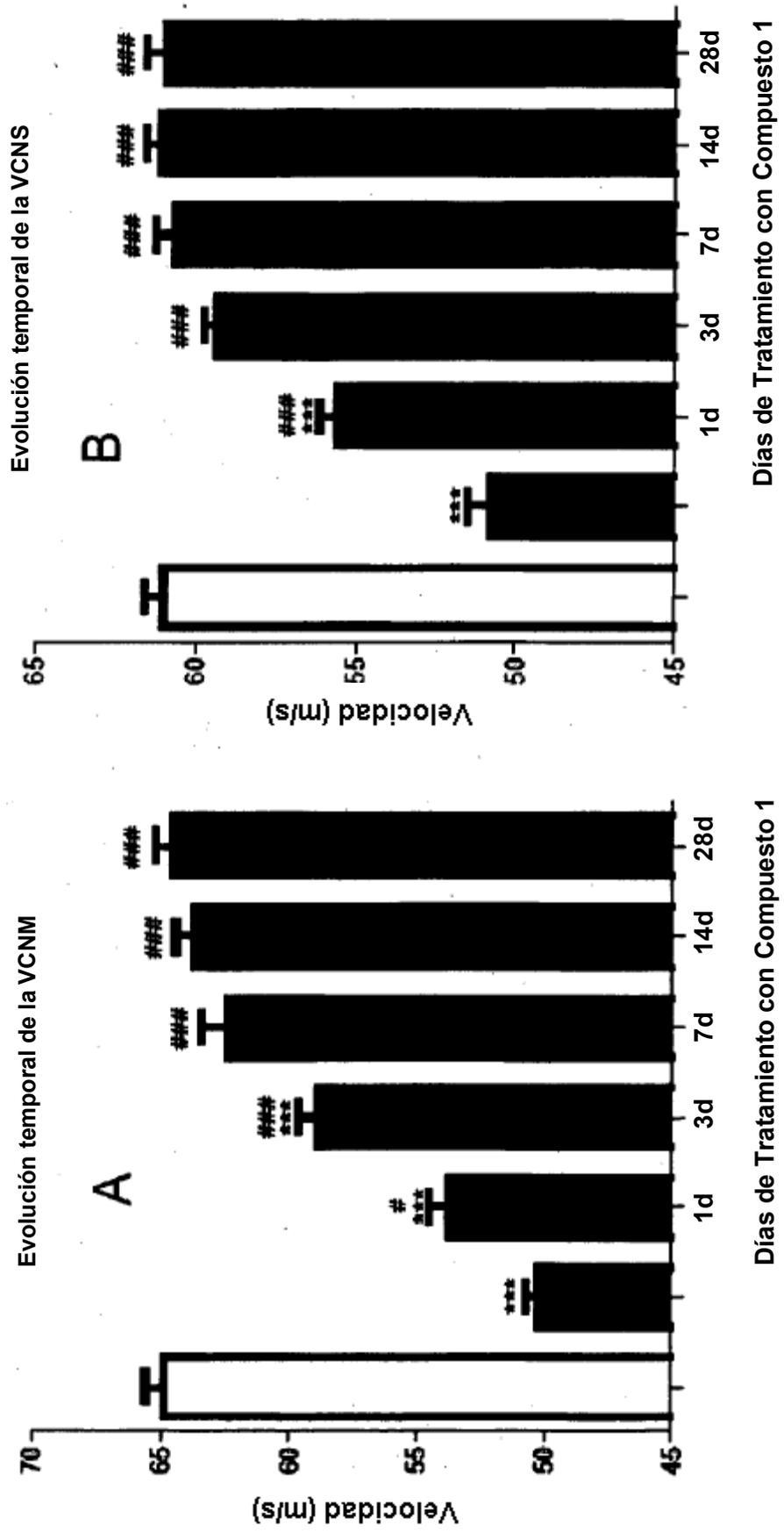


Figura 4

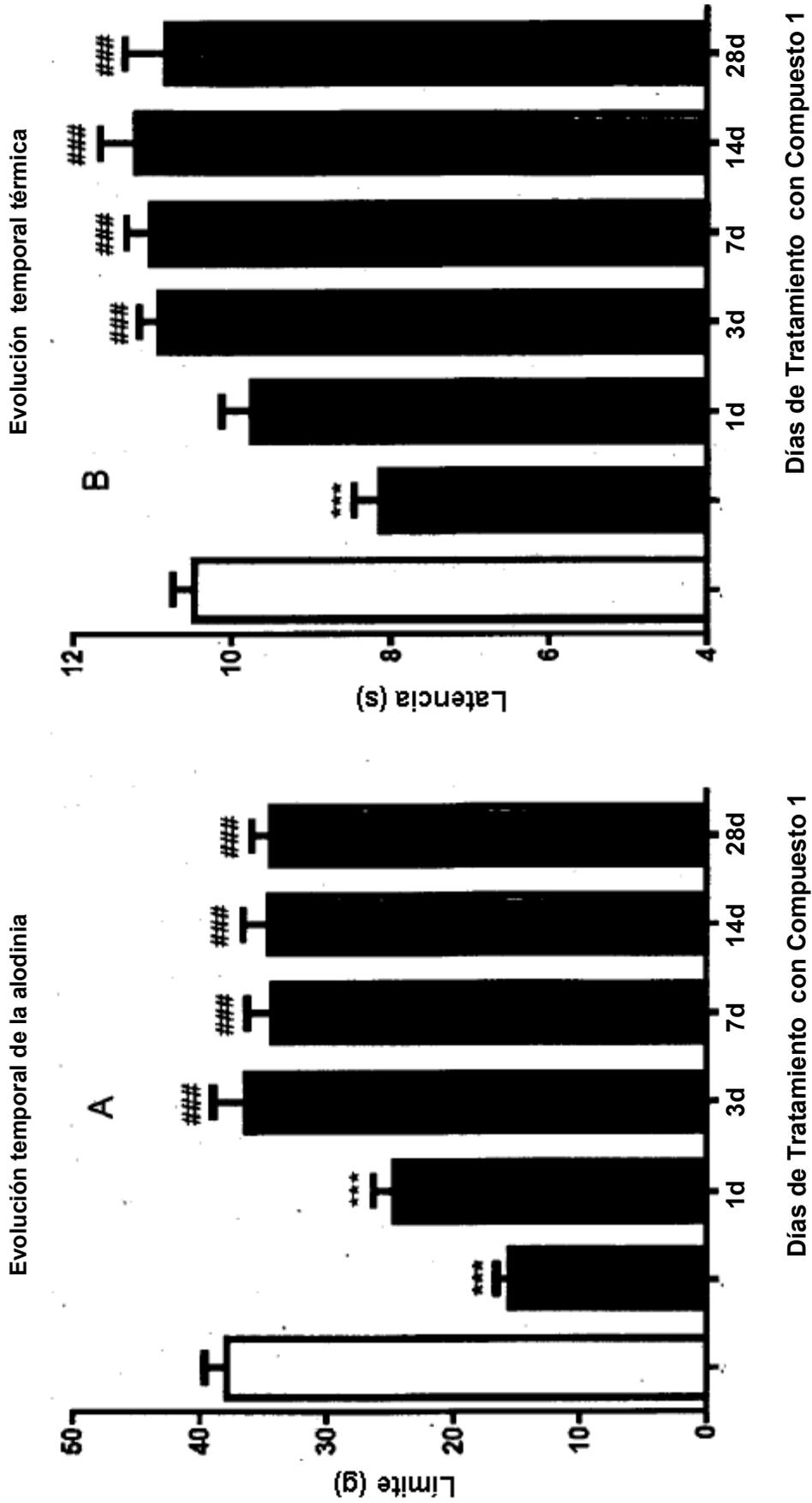


Figura 5

