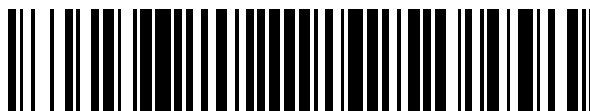


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 244**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 45/00</b>	(2006.01) <b>A61K 31/551</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/137</b>	(2006.01) <b>A61P 21/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/138</b>	(2006.01) <b>A61P 25/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/15</b>	(2006.01) <b>A61P 25/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/335</b>	(2006.01) <b>A61P 43/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/343</b>	(2006.01) <b>C07D 403/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/451</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/4525</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/495</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/55</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.05.2012 PCT/JP2012/063424**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2012 WO12161301**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2012 E 12789670 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017 EP 2716302**

54 Título: **Agente profiláctico o terapéutico para dolor neuropático asociado al Síndrome de Guillain-Barré**

30 Prioridad:

**25.05.2011 JP 2011116965**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**06.02.2018**

73 Titular/es:

**NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD. (50.0%)**  
**2-3, Iwamoto-cho 2-chome Chiyoda-ku**  
**Tokyo 101-0032, JP y**  
**KYUSHU UNIVERSITY (50.0%)**

72 Inventor/es:

**IMAI, TOSHIYASU;**  
**KAWASAKI, TORU;**  
**OGAWA, TORU y**  
**INOUE, KAZUHIDE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 653 244 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**

Agente profiláctico o terapéutico para dolor neuropático asociado al Síndrome de Guillain-Barré

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a un compuesto para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor neuropático asociado al Síndrome de Guillain-Barré.

**Antecedentes de la invención**

El síndrome de Guillain-Barré (GBS, por sus siglas en inglés) es una neuropatía periférica que causa una parálisis motora grave. Se conoce que a la crisis del GBS le sigue habitualmente una infección respiratoria o digestiva.

10 En el pasado, se ha considerado que el GBS es una polineuropatía desmielinizante que ataca la mielina nerviosa periférica. Se ha reconocido recientemente que un tipo de axonopatía da como resultado una axonopatía primaria.

Además, el GBS es una enfermedad monofásica, y su síntoma típico es la debilitación muscular de las extremidades. Los trastornos sensoriales que incluyen disestesia ocurren con frecuencia, y casi el 90 % de los pacientes se queja de dolores tales como dolor de raíz nerviosa, dolor muscular, dolor de articulación o similares. El GBS puede causar neuropatías craneales, tales como parálisis facial, parálisis motora ocular y trastornos de la deglución o de la articulación. En la fase de clímax, el GBS podría causar tal parálisis del músculo respiratorio que el paciente deba usar un respirador y también podría causar una grave neuropatía autónoma, incluyendo hipertensión, hipotensión, fluctuaciones en la presión sanguínea, taquicardia o bradicardia.

20 Mientras que comienza la recuperación después de una fase aguda, el dolor puede continuar desde la fase aguda hasta una fase de recuperación. En la fase de recuperación, el dolor es un obstáculo para la rehabilitación. En el pasado, los esteroides, la carbamazepina, los opioides, la gabapentina o similares se han usado para el dolor en la fase de recuperación en un cuidado paliativo. Sin embargo, el efecto analgésico obtenido es a menudo insuficiente.

25 El síndrome de Guillain-Barré (GBS) es una neuropatía periférica que causa una parálisis motora grave. Se conoce que a la crisis de GBS le sigue habitualmente una enfermedad infecciosa. En el pasado, se ha considerado que es una polineuropatía desmielinizante que ataca la mielina nerviosa periférica. Se ha reconocido que un tipo de axonopatía resulta en una axonopatía.

El GBS es una enfermedad autoinmune, y su relación con cada una de la inmunidad celular y la inmunidad humoral se ha sugerido en informes. Se cree que la enfermedad infecciosa anterior a la crisis del GBS juega un papel importante.

30 Se cree que la crisis del GBS está en uno a dos casos por 100.000 personas anualmente. Se observa en todas las generaciones, y son ligeramente superiores los pacientes hombres que las pacientes mujeres.

35 El GBS es una enfermedad monofásica, y su síntoma típico es la debilitación muscular de las extremidades. Los trastornos sensoriales que incluyen disestesia ocurren con frecuencia, y casi el 90% de los pacientes se queja de dolores tales como dolor de raíz nerviosa, dolor muscular, dolor de articulación o similares. En la fase de clímax, el GBS podría causar tal parálisis del músculo respiratorio que el paciente debe usar un respirador y también su caso puede ser una neuropatía autonómica severa que incluye hipertensión, hipotensión, fluctuaciones en la presión sanguínea, taquicardia o bradicardia. Por lo tanto, una administración sistémica es muy importante en una fase aguda. Mientras que comienza la recuperación después de una fase aguda, el dolor puede continuar desde la fase aguda hasta una fase de recuperación. En la fase de recuperación, el dolor es un obstáculo para la rehabilitación. Se han utilizado esteroides, carbamazepina, opioides, gabapentina o similares para el dolor en un cuidado paliativo. Sin embargo, el efecto analgésico obtenido es a menudo insuficiente.

Los presentes inventores han encontrado que la paroxetina, un derivado de diazepam o similar que tiene un antagonismo del receptor P2X<sub>4</sub>, puede usarse como un agente para prevenir o tratar el dolor neuropático y han presentado solicitudes de patente (documentos de patente 1 y 2).

45 Los documentos de patente, sin embargo, no describen claramente que los compuestos mencionados anteriormente están disponibles como un agente para su uso en la prevención o tratamiento del dolor neuropático asociado al síndrome de Guillain-Barré.

Documentos de la técnica anterior

Documentos de patente

50 Documento de patente 1: WO 2008/020651  
Documento de patente 2: WO 2010/093061

**Sumario de la invención**

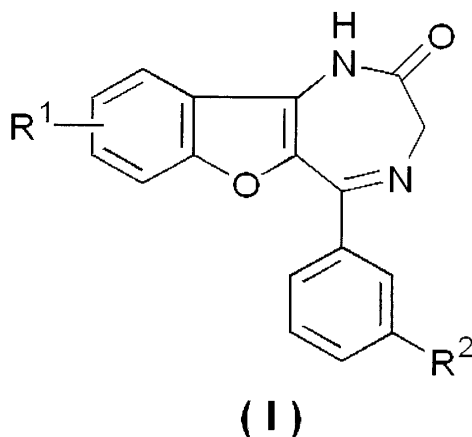
Problemas a resolver mediante la invención

El objeto de la invención es proporcionar un compuesto para su uso en la prevención o tratamiento del dolor neuropático asociado al síndrome de Guillain-Barré.

5 Medios para resolver los problemas

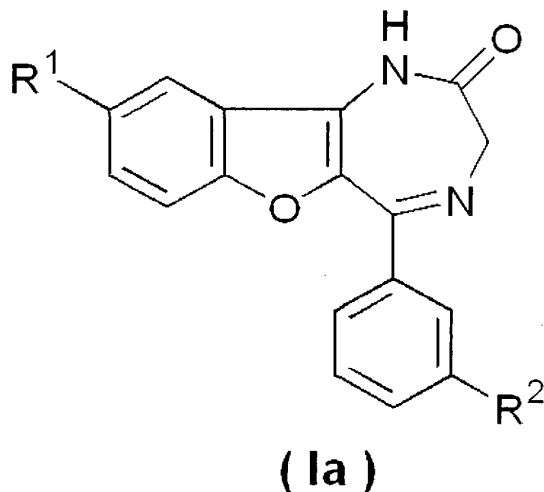
Los presentes inventores han encontrado que el antagonista del receptor P2X<sub>4</sub>, tal como paroxetina, un derivado de diazepamadiona o similar, se puede usar como un compuesto para su uso en la prevención o tratamiento del dolor neuropático asociado con el síndrome de Guillain-Barré, y completar la presente invención.

10 La presente invención se refiere a un antagonista del receptor P2X<sub>4</sub> como se define en las reivindicaciones como un principio activo para usar en la prevención y tratamiento del dolor neuropático asociado al síndrome de Guillain-Barré. La invención se refiere a un compuesto que tiene la siguiente fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o tratamiento del dolor neuropático asociado al síndrome de Guillain-Barré:



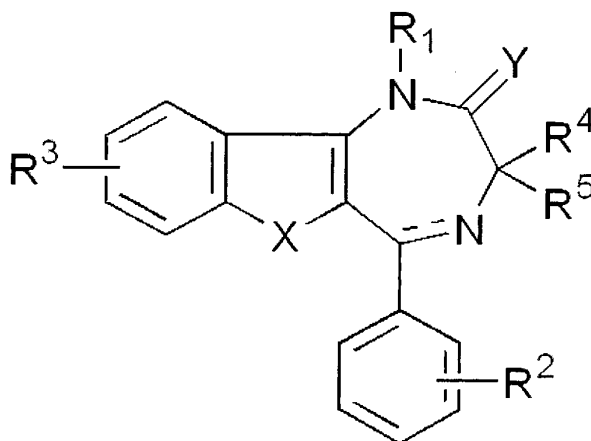
15 en la que R<sup>1</sup> es un átomo de halógeno; y  
R<sup>2</sup> es hidrógeno, un átomo de halógeno, nitro, ciano, -C(O)-OR<sup>3</sup>, -C(O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>-OR<sup>3</sup>, o -SO<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en el que cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>; o alternativamente  
R<sup>1</sup> es hidrógeno; y  
R<sup>2</sup> es un átomo de halógeno, nitro, ciano, -C(O)-OR<sup>3</sup>, -C(O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>-OR<sup>3</sup>, o -SO<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en el que cada uno  
20 de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>.

La invención se refiere además a un compuesto que tiene la siguiente fórmula (Ia) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o tratamiento del dolor neuropático asociado al síndrome de Guillain-Barré:



en la que R<sup>1</sup> es cloro o bromo; y  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno, cloro, bromo, nitro o ciano; o alternativamente  
 R<sup>1</sup> es hidrógeno; y  
 R<sup>2</sup> es cloro, bromo, nitro o ciano.

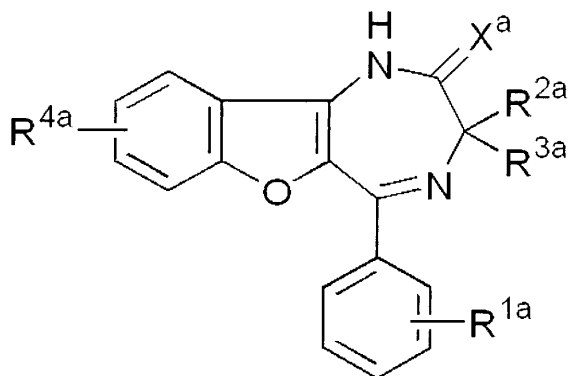
- 5 La invención también se refiere a un compuesto que tiene la siguiente fórmula (III) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o tratamiento del dolor neuropático asociado al síndrome de Guillain-Barré:



( III )

- 10 en la que X es S o CH<sub>2</sub>;  
 Y es O, S, o NH;  
 R<sup>1</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene uno o más átomos de halógeno, un grupo aralquilo que comprende un resto alquilo C<sub>1-6</sub> y un resto arilo C<sub>6-10</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2-8</sub>, carboximetilo o un grupo alcoxycarbonilmetilo que comprende un resto alcoxi C<sub>1-8</sub>;  
 15 cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> independientemente es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene uno o más átomos de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub> que tiene uno o más átomos de halógeno, un átomo de halógeno, amino, carboxilo, hidroxilo, nitro, ciano, un grupo acilo C<sub>2-8</sub>, un grupo arilo C<sub>6-10</sub>, o un grupo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros;  
 cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> independientemente es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene uno o más átomos de halógeno; y  
 20 la línea doble, que consiste en una línea discontinua y una línea sólida, es un enlace sencillo o un enlace doble.

La invención se refiere además a un compuesto que tiene la siguiente fórmula (IV) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o tratamiento del dolor neuropático asociado al síndrome de Guillain-Barré:



( IV )

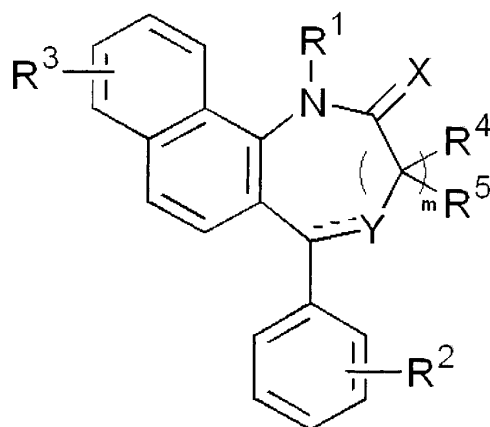
- 25 en la que X<sup>a</sup> es O, S o NH;  
 R<sup>1a</sup> es hidroxilo, tetrazolilo, N(R<sup>5a</sup>)(R<sup>6a</sup>), un grupo alquenilo C<sub>2-8</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2-8</sub> un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que

tiene uno o más átomos de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub> que tiene uno o más átomos de halógeno, o un grupo arilo C<sub>6-10</sub>, en el que R<sup>5a</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, y R<sup>6a</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, o un grupo acilo C<sub>2-8</sub>;

5 cada uno de R<sup>2a</sup> y R<sup>3a</sup> independientemente es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene uno o más átomos de halógeno; y

R<sup>4a</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene uno o más átomos de halógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, amino, carboxilo, tetrazolilo, ciano, un grupo arilo C<sub>6-10</sub>, o un grupo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros.

10 La invención también se refiere a un compuesto que tiene la siguiente fórmula (V) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o tratamiento del dolor neuropático asociado al síndrome de Guillain-Barré:



(V)

en la que X es O, S o NH;

Y es N o NR<sup>6</sup>, en el que R<sup>6</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>;

15 R<sup>1</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, o un grupo alquilo que tiene fenilo;

R<sup>2</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, hidroxilo, nitro, amino, carboxilo, tetrazolilo o ciano;

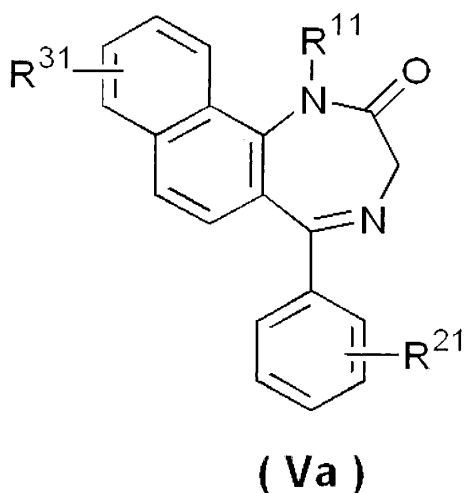
20 R<sup>3</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, amino, carboxilo, tetrazolilo o ciano;

cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> independientemente es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno o tres átomos;

m es 1 o 2;

25 cuando Y es N, la línea doble, que consiste en una línea sólida y una línea discontinua, es un enlace doble; y cuando Y es NR<sup>6</sup>, la línea doble consiste en una línea sólida y una línea discontinua es un enlace único.

La invención se refiere además a un compuesto que tiene la siguiente fórmula (Va) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o tratamiento del dolor neuropático asociado al síndrome de Guillain-Barré:

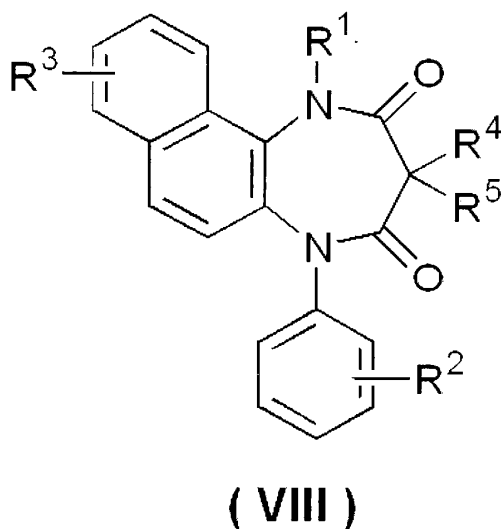


en la que R<sup>11</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>;

R<sup>21</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, o hidroxilo; y

5 R<sup>31</sup> es hidrógeno o un átomo de halógeno.

La invención se refiere además a un compuesto que tiene la siguiente fórmula (VIII) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o tratamiento del dolor neuropático asociado al síndrome de Guillain-Barré:



10 en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> que tiene fenilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno o tres átomos de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, un grupo alquilamino C<sub>1-8</sub>, un grupo dialquilamino C<sub>2-8</sub>, un grupo acilamino C<sub>2-8</sub>, un grupo acilamino C<sub>2-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, un grupo alquilsulfonilamino C<sub>1-8</sub>, carboxilo, un grupo acilo C<sub>2-8</sub>, un grupo alcoxycarbonilo que comprende un resto de alcoxi C<sub>1-8</sub>, carbamoilo, un grupo alquiltio C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilsulfinilo C<sub>1-8</sub> un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-8</sub>, o sulfamoilo;

15 R<sup>3</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano amino, carboxilo, un grupo acilo C<sub>2-8</sub>, o un grupo alcoxycarbonilo que comprende un resto de alcoxi C<sub>1-8</sub>; y

20 cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> independientemente es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno o tres átomos de halógeno.

25 La invención se refiere además a una sal de potasio de 5-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona para su uso en la prevención o tratamiento del dolor neuropático asociado al síndrome de Guillain-Barré.

**Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 muestra imágenes de inmunotinción de señales de células positivas Iba1 (figuras superiores) o - señales positivas del receptor P2X<sub>4</sub> (figuras inferiores). Las figuras de la izquierda muestran controles, y las figuras de la derecha muestran modelos EAN.

5 La Figura 2 muestra la influencia de la administración preventiva del compuesto A sobre el umbral de dolor del modelo de rata EAN.

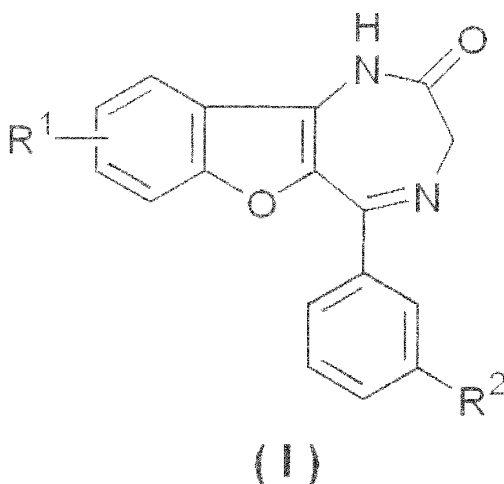
La Figura 3 muestra la influencia de la administración terapéutica del compuesto A sobre el umbral de dolor del modelo de rata EAN.

Las realizaciones de la invención

10 La presente invención se describe a continuación con mayor detalle.

Los compuestos para su uso en la prevención o tratamiento del dolor neuropático asociado al síndrome de Guillain-Barré de acuerdo con la invención incluyen los siguientes compuestos.

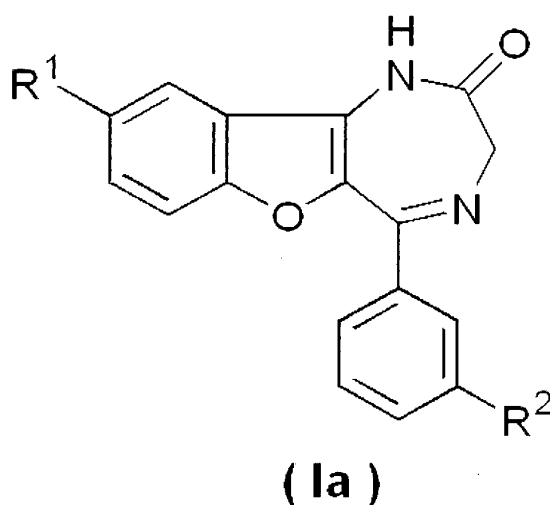
(2) Un compuesto que tiene la siguiente fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



15 en la que R<sup>1</sup> es un átomo halógeno; y  
R<sup>2</sup> es hidrógeno, un átomo de halógeno, nitro, ciano, -C(O)-OR<sup>3</sup>, -C(O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>-OR<sup>3</sup>, o -SO<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en el que cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>; o alternativamente  
R<sup>1</sup> es un hidrógeno; y  
R<sup>2</sup> es un átomo de halógeno, nitro, ciano, -C(O)-OR<sup>3</sup>, -C(O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>-OR<sup>3</sup>, o -SO<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> en el que cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>.

20 (3) Un compuesto que tiene la fórmula (I) descrita en (2) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:  
en la que R<sup>1</sup> es cloro o bromo; y  
R<sup>2</sup> es hidrógeno, cloro, bromo, nitro, ciano, -C(O)-OR<sup>3</sup>, o -C(O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en el que cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>; o alternativamente  
25 R<sup>1</sup> es hidrógeno; y  
R<sup>2</sup> es cloro, bromo, nitro, ciano, -C(O)-OR<sup>3</sup> o -C(O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en el que cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>.

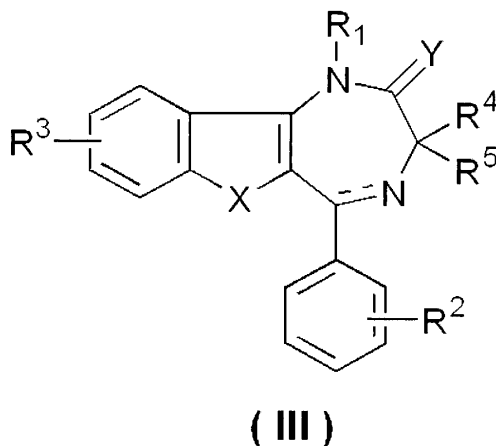
(4) Un compuesto que tiene la siguiente fórmula (Ia) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



en el que R<sup>1</sup> es cloro o bromo; y  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno, cloro, bromo, nitro o ciano; o alternativamente  
 R<sup>1</sup> es hidrógeno; y  
 R<sup>2</sup> es cloro, bromo, nitro o ciano.

5

(8) Un compuesto que tiene la siguiente fórmula (III) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



en el que X es S o CH<sub>2</sub>;

Y es O, S, o NH;

10 R<sup>1</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene uno o más átomos de halógeno, un grupo aralquilo que comprende un resto alquilo C<sub>1-6</sub> y un resto arilo C<sub>6-10</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-8</sub>, carboximetilo o un grupo alcoxycarbonilmetilo que comprende un resto alcoxi C<sub>1-8</sub>;

15 cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> independientemente es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene uno o más átomos de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub> que tiene uno o más átomos de halógeno, un átomo de halógeno, amino, carboxilo, hidroxilo, nitro, ciano, un grupo acilo C<sub>2-8</sub>, un grupo arilo C<sub>6-10</sub>, o un grupo de cinco miembros o seis miembros de grupo heterocíclico;

20 cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> independientemente es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno o más átomos halógenos;

la línea doble que consiste en una línea discontinua y una línea sólida es un enlace sencillo o un enlace doble.

(9) Un compuesto que tiene la fórmula (III) descrita en (8) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que X es S.

(10) Un compuesto que tiene la fórmula (III) descrita en (8) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que Y es O.

25 (11) Un compuesto que tiene la fórmula (III) descrita en (8) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>.

(12) Un compuesto que tiene la fórmula (III) descrita en (8) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,



en el que cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  independientemente es hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-8}$ , un grupo alcoxi  $C_{1-9}$ , un grupo alquilo  $C_{1-8}$  que tiene uno o más átomos de halógeno, un grupo alcoxi  $C_{1-8}$  que tiene uno o más átomos de halógeno, un átomo de halógeno, amino, carboxilo, hidroxilo, nitro o ciano.

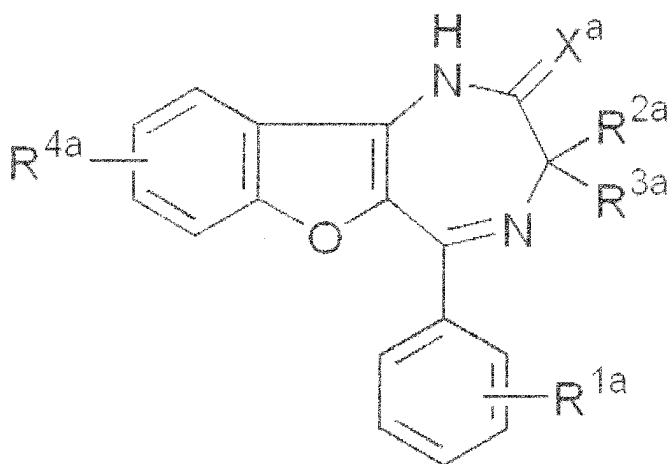
5 (13) Un compuesto que tiene la fórmula (III) descrita en (8) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que  $R^3$  es hidrógeno; y  $R^2$  es un átomo de halógeno o hidroxilo.

(14) Un compuesto que tiene la fórmula (III) descrita en (8) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que  $R^2$  se sustituye en posición meta.

(15) Un compuesto que tiene la fórmula (III) descrita en (8) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que cada uno de  $R^4$  y  $R^5$  es hidrógeno.

10 (16) Un compuesto que tiene la fórmula (III) descrita en (8) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que la línea doble que consiste en una línea discontinua y una línea sólida es un enlace doble.

(17) Un compuesto que tiene la siguiente fórmula (IV) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



(IV)

en la que  $X^a$  es O, S o NH;

15  $R^{1a}$  es hidroxilo, tetrazolilo,  $N(R^{5a})$  ( $R^{6a}$ ), un grupo alquenoilo  $C_{2-8}$ , un grupo alquinoilo  $C_{2-8}$  un grupo alquilo  $C_{1-8}$  que tiene uno o más átomos de halógeno, un grupo alcoxi  $C_{1-8}$  que tiene uno o más átomos de halógeno, o un grupo arilo  $C_{6-10}$ , en el que  $R^{5a}$  es hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-8}$  y  $R^{6a}$  es hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-8}$ , o un grupo acilo  $C_{2-8}$ ;

20 cada uno de  $R^{2a}$  y  $R^{3a}$  independientemente es hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-8}$  o un grupo alquilo  $C_{1-8}$  que tiene uno o más átomos de halógeno, y

y  $R^{4a}$  es hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-8}$ , un grupo alcoxi  $C_{1-8}$ , un grupo alquilo  $C_{1-8}$  que tiene uno o más átomos de halógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, amino, carboxilo, tetrazolilo, ciano, un grupo arilo  $C_{6-10}$ , o un grupo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros.

25 (18) Un compuesto que tiene la fórmula (IV) descrita en (17) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que  $X^a$  es O.

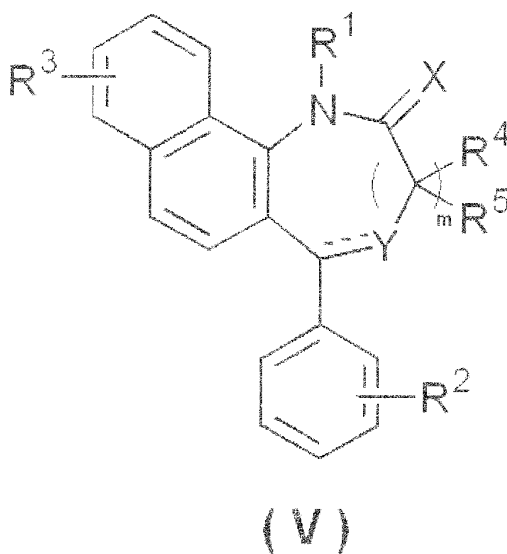
(19) Un compuesto que tiene la fórmula (IV) descrita en (17) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que  $R^{1a}$  es hidroxilo, amino, un grupo alquilamino  $C_{1-8}$ , un grupo dialquilamino  $C_{2-12}$ , un grupo alquilo  $C_{1-8}$  que tiene uno o más átomos de halógeno o fenilo.

30 (20) Un compuesto que tiene la fórmula (IV) descrita en (17) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que  $R^{1a}$  se sustituye en posición meta.

(21) Un compuesto que tiene la fórmula (IV) descrita en (17) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que cada uno de  $R^{2a}$  y  $R^{3a}$  es hidrógeno.

(22) Un compuesto que tiene la fórmula (IV) descrita en (17) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que  $R^{4a}$  es hidrógeno.

(37) Un compuesto que tiene la siguiente fórmula (V) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



en la que X es O, S o NH;

Y es N o NR<sup>6</sup>, en el que R<sup>6</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>;

5 R<sup>1</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, o un grupo alquilo que tiene fenilo;

R<sup>2</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, hidroxilo, nitro, amino, carboxilo, tetrazolilo o ciano;

10 R<sup>3</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, amino, carboxilo, tetrazolilo o ciano;

cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> independientemente es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno o tres átomos de halógeno;

m es 1 o 2;

15 cuando Y es N, la línea doble que consiste en una línea sólida y una línea discontinua es un enlace doble; y cuando Y es NR<sup>6</sup>, la línea doble que consiste en una línea sólida y una línea discontinua es un enlace único.

(38) Un compuesto que tiene la fórmula (V) descrita en (37) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que m es 1.

(39) Un compuesto que tiene la fórmula (V) descrita en (37) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que X es O.

20 (40) Un compuesto que tiene la fórmula (V) descrita en (37) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que Y es N.

(41) Un compuesto que tiene la fórmula (V) descrita en (37) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>;

25 (42) Un compuesto que tiene la fórmula (V) descrita en (37) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno.

(43) Un compuesto que tiene la fórmula (V) descrita en (37) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es hidrógeno.

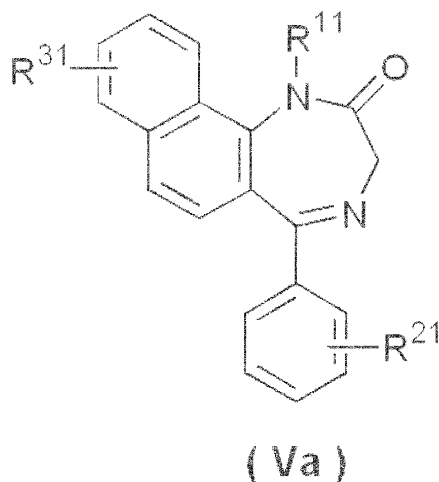
30 (44) Un compuesto que tiene la fórmula (V) descrita en (37) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno o tres átomos de halógeno, o hidroxilo.

(45) Un compuesto que tiene la fórmula (V) descrita en (37) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub> o hidroxilo.

(46) Un compuesto que tiene la fórmula (V) descrita en (37) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno o un átomo de halógeno.

35 (47) Un compuesto que tiene la fórmula (V) descrita en (37) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno.

(48) Un compuesto que tiene la siguiente fórmula (Va) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



5 en la que R<sup>11</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>;  
 R<sup>21</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno o tres átomos de halógeno, o hidroxilo;  
 y  
 R<sup>31</sup> es hidrógeno o un átomo de halógeno.

(49) Un compuesto que tiene la fórmula (Va) descrita en (48) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>11</sup> es hidrógeno.

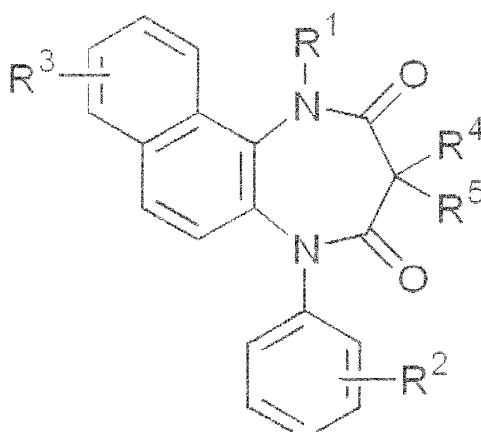
10 (50) Un compuesto que tiene la fórmula (Va) descrita en (48) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>21</sup> es un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, o hidroxilo.

(51) Un compuesto que tiene la fórmula (Va) descrita en (48) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>31</sup> es hidrógeno.

15 5-(3-metoxifenil)-1,3-dihidro-2H-nafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona  
 5-(3-hidroxifenil)-1,3-dihidro-2H-nafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona  
 5-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-2H-nafto [1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona,  
 5-(4-hidroxifenil)-1,3-dihidro-2H-nafto [1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona,  
 5-(4-metilfenil)-1,3-dihidro-2H-nafto [1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona,  
 20 5-(2-metoxifenil)-1,3-dihidro-2H-nafto [1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona,  
 5-(2-hidroxifenil)-1,3-dihidro-2H-nafto [1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona,  
 5-(3,4-dimetoxifenil)-1,3-dihidro-2H-nafto [1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona,  
 5-(3,4-dihidroxifenil)-1,3-dihidro-2H-nafto [1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(95) Un compuesto que tiene la siguiente fórmula (VIII) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

25



( VIII )

en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> que tiene fenilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno o tres átomos de halógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, un grupo alquilamino C<sub>1-8</sub>, un grupo dialquilamino C<sub>2-8</sub>, un grupo acilamino C<sub>2-8</sub>, un grupo acilamino C<sub>2-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, un grupo alquilsulfonilamino C<sub>1-8</sub>, carboxilo, un grupo acilo C<sub>2-8</sub>, un grupo alcoxicarbonilo que comprende un resto de alcoxi C<sub>1-8</sub>, carbamoilo, un grupo alquiltio C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilsulfinilo C<sub>1-8</sub> un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-8</sub>, o sulfamoilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene uno o más átomos de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub> que tiene uno o más átomos de halógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, amino, carboxilo, un grupo acilo C<sub>2-8</sub>, o un grupo alcoxicarbonilo que comprende un resto alcoxi C<sub>1-8</sub>; y cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> independientemente es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno o tres átomos de halógeno.

(96) Un compuesto que tiene la fórmula (VIII) descrita en (95) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>;

(97) Un compuesto que tiene la fórmula (VIII) descrita en (95) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno.

(98) Un compuesto que tiene la fórmula (VIII) descrita en (95) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>4</sup> es hidrógeno y R<sup>5</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>;

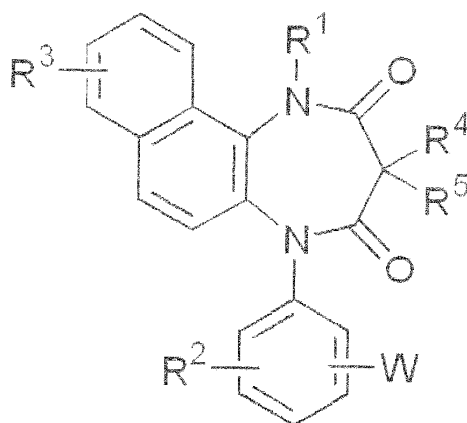
(99) Un compuesto que tiene la fórmula (VIII) descrita en (95) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es hidrógeno.

(100) Un compuesto que tiene la fórmula (VIII) descrita en (95) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde R<sup>2</sup> es un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, o hidroxilo, carboxilo, ciano, o un grupo alcoxicarbonilo que comprende un resto alcoxi C<sub>1-8</sub>.

(101) Un compuesto que tiene la fórmula (VIII) descrita en (95) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, o hidroxilo.

(102) Un compuesto que tiene la fórmula (VIII) descrita en (95) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno.

(103) Un compuesto que tiene la siguiente fórmula (IX) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



(IX)

- en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alquenoilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> que tiene fenilo; cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> independientemente es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, un grupo alquilamino C<sub>1-8</sub>, un grupo dialquilamino C<sub>2-8</sub>, un grupo acilamino C<sub>2-8</sub>, un grupo acilamino C<sub>2-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, un grupo alquilsulfonilamino C<sub>1-8</sub>, carboxilo, un grupo acilo C<sub>2-8</sub>, un grupo alcoxycarbonilo que comprende un resto de alcoxi C<sub>1-8</sub>, carbamoilo, un grupo alquiltio C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilsulfinilo C<sub>1-8</sub> un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-8</sub>, o sulfamoilo; cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> independientemente es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno o tres átomos de halógeno; o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> que tiene fenilo; y W es un anillo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes y que comprende de uno a cuatro átomos de nitrógeno como miembros del anillo.
- 5 (104) Un compuesto que tiene la fórmula (IX) descrita en (103) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que W es tetrazol 1,2,4-triazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-oxadiazol, pirazol o imidazol, cada uno de los cuales tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, un átomo de halógeno, ciano, oxo y tioxo.
- 10 (105) Un compuesto que tiene la fórmula (IX) descrita en (103) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que W es tetrazol 1,2,4-triazol, o 1,2,3-triazol, cada uno de los cuales tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, un átomo de halógeno y ciano.
- 15 (106) Un compuesto que tiene la fórmula (IX) descrita en (103) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que W es 5-oxo-1,2,4-oxadiazol o 5-tioxo-1,2,4-oxadiazol.
- 20 (107) Un compuesto que tiene la fórmula (IX) descrita en (103) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que W es tetrazol.
- 25 (108) Un compuesto que tiene la fórmula (IX) descrita en (103) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>;
- 30 (109) Un compuesto que tiene la fórmula (IX) descrita en (103) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno.
- (110) Un compuesto que tiene la fórmula (IX) descrita en (103) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>4</sup> es hidrógeno y R<sup>5</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>;
- (111) Un compuesto que tiene la fórmula (IX) descrita en (103) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es hidrógeno.
- 35 (112) Un compuesto que tiene la fórmula (IX) descrita en (103) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene uno o más átomos de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub> que tiene uno o más átomos de halógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carboxilo, un grupo acilo C<sub>2-8</sub>, o un grupo alcoxycarbonilo que comprende un resto alcoxi C-18.

(113) Un compuesto que tiene la fórmula (IX) descrita en (103) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es hidrógeno.

5 (114) Un compuesto que tiene la fórmula (IX) descrita en (103) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene uno o más átomos de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub> que tiene uno o más átomos de halógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carboxilo, un grupo acilo C<sub>2-8</sub>, o un grupo alcóxicarbonilo que comprende un resto alcoxi C<sub>1-8</sub>.

(115) Un compuesto que tiene la fórmula (IX) descrita en (103) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno.

10 (116) Sal potásica de 5-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona.

15 Los compuestos anteriormente mencionados pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos. Por ejemplo, los compuestos descritos en (2) a (4) pueden prepararse de acuerdo con un procedimiento descrito en el Documento WO 2004/085440. Los compuestos descritos en (8) a (16) pueden prepararse de acuerdo con un procedimiento descrito en el Documento WO 2007/072974. Los compuestos descritos en (17) a (22) pueden prepararse de acuerdo con un procedimiento descrito en el Documento WO 2007/074970. Los compuestos descritos en (37) a (52) pueden prepararse de acuerdo con un procedimiento descrito en el Documento WO 2008/023847. Los compuestos descritos en (95) a (102) pueden prepararse de acuerdo con un procedimiento descrito en el Documento WO 2010/090300. Los compuestos descritos en (103) a (116) pueden prepararse de acuerdo con un procedimiento descrito en el Documento WO 2010/093061.

20 Los anteriormente mencionados Documentos WO 2004/085440, WO 2007/072974, WO 2007/074970, WO 2008/023847, WO2010/090300, WO 2010/093061, WO 2007/049825 y WO 2008/020651 describen que los compuestos descritos en (2) a (116) tienen antagonista del receptor P2X<sub>4</sub>.

25 Las sales farmacológicamente aceptables en los principios activos utilizados en la presente invención incluyen una sal con un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido acético ácido benzoico, ácido fumárico, ácido besílico), un metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio, litio) o una amina.

Los principios activos utilizados en la presente invención pueden ser un isómero geométrico (cis-trans) o un isómero óptico tal como una sustancia ópticamente activa y modificación racémica, cada uno de los cuales está incluido dentro del ámbito de la invención.

También pueden usarse hidratos como ingredientes activos de la presente invención.

30 Se describen a continuación los experimentos farmacológicos.

Se examinó el efecto del antagonista del receptor P2X<sub>4</sub> sobre el dolor neuropático usando un modelo de rata con neuritis autoinmune experimental (EAN) (Ejemplos 3 y 4) que se ha usado como modelo experimental para el Síndrome de Guillain-Barré (GBS).

35 Los resultados de los Ejemplos 3 y 4 así como las Figuras 2 y 3 muestran actividades analgésicas del compuesto A que tiene antagonismo del receptor P2X<sub>4</sub>, en dolor neuropático originado a partir de EAN. Los resultados sugieren que el receptor P2X<sub>4</sub> desempeña un papel importante en el dolor neuropático asociado al síndrome de Guillain-Barré.

40 Además, se sugiere usar el modelo de rata EAN en la fase aguda de neuritis autoinmune que proliferan las células microgliales espinales y la proliferación y activación de la expresión del receptor P2X<sub>4</sub> juega papeles importantes en la causa del dolor neuropático del GBS. Por lo tanto, se indica además que el antagonista del receptor P2X<sub>4</sub> puede ser un agente terapéutico eficaz para el dolor neuropático del GBS.

El agente preventivo o terapéutico usado en la presente invención se puede administrar a seres humanos por procedimientos de administración ordinaria tales como administración oral o administración parenteral.

45 El compuesto puede granularse de maneras ordinarias para la preparación de productos farmacéuticos. Por ejemplo, el compuesto puede procesarse para dar comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas, suspensión, inyección, supositorio y similares.

50 Los aditivos ordinarios tales como vehículos, desintegradores, aglutinantes, lubricantes y tintes se usan para la preparación de estos productos farmacéuticos tales como comprimidos. Como vehículos, pueden mencionarse lactosa, D-manitol, celulosa cristalina y glucosa. Además, puede mencionarse almidón y carboximetilcelulosa cálcica (CMC-Ca) como agentes de disociación, estearato de magnesio y talco como lubricantes e hidroxilpropilcelulosa (HPC), gelatina y polivinilpirrolidona (PVP) como aglutinantes. La preparación de una inyección se puede preparar usando disolventes, estabilizantes agentes de disolución, suspensiones, emulsionantes, agentes calmantes, tampones, o conservantes.

El compuesto usado en la invención puede administrarse a un adulto generalmente en una cantidad de aproximadamente 0,01 mg a 100 mg al día mediante administración parenteral y de 1 mg a 2.000 mg a día mediante administración oral. La dosificación se puede ajustar en consideración a la edad y las condiciones del paciente.

### **Ejemplos**

#### 5 **[Ejemplo]**

(Procedimiento experimental)

Los antagonistas del receptor P2X<sub>4</sub> del compuesto a (5-[3-(1H-tetrazol-5-yl)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona y paroxetina (compuesto de referencia) se midieron como se describe a continuación.

10 Se introdujeron receptores de ATP (P2X<sub>4</sub> humano) en células 1321N1, y se usaron como un sistema de expresión de receptor de ATP estable. Las células 1321N1 obtenidas que expresan P2X<sub>9</sub> se sembraron en una placa de ensayo de 96 pocillos y se cultivaron durante 24 horas a 37 °C en una atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5 % para el ensayo de calcio. El indicador fluorescente de calcio Fura-2 AM se disolvió en una solución extracelular para la obtención de imágenes de calcio. La solución obtenida se cargó sobre las células revestidas y se colocó a temperatura ambiente durante 45 minutos para introducir Fura-2 AM en las células. La fluorescencia se detectó mediante un lector de microplaca (PerkinElmer). Las células se iluminaron alternativamente con dos longitudes de onda de excitación (luces a través de filtros de 340 nm y 380 nm) a través de una lámpara de xenón, y la fluorescencia emitida se midió a 510 nm. Los cambios de fluorescencia se monitorizaron para determinar la relación de fluorescencia (F340/F380) como el índice del cambio de calcio intracelular. Las mediciones se realizaron añadiendo ATP 1 μM a cada pocillo, y supervisando las respuestas de calcio intracelular inducidas por ATP con el paso de tiempo. Los compuestos sometidos a ensayo se trataron para células 15 minutos antes de la adición de ATP y las actividades inhibitoras de los compuestos se calcularon comparando la respuesta de calcio con control en ausencia de compuesto sometido a ensayo.

(Resultados experimentales)

TABLA 1

Compuesto de ensayo	IC50 (μM)
Paroxetina (compuesto de referencia)	4,6
Compuesto A	0,27

25

#### **[Ejemplo 2]**

La proliferación de las células microgliales espinales y el aumento de la expresión del receptor P2X<sub>4</sub> en la fase aguda de neuritis autoinmune se investigaron mediante análisis inmunohistológico usando la rata con EAN (Beiter et al: J Neuro-immunol. 2005 Mar; 160 (1 -2):25 -31)

30 (Procedimiento experimental)

Se anestesió una rata LEW/CrIcrIj macho de nueve semanas con isoflurano y se administró un adyuvante o una solución de péptido P2-adyuvante por inyección intradérmica en la base de la cola en una cantidad de 80 μg/80 μl/rata para obtener el modelo de rata con EAN. La solución del péptido P2-adyuvante se preparó disolviendo el péptido P2 neurogénico de la mielina periférica (aminoácidos 53 -78: TESPfKNTEISFKLGQETATTADNR) en PBS, y mezclando la solución obtenida de 2 mg/ml con adyuvante de Freund completo que contiene 2 mg/ml (la misma concentración) de *Mycobacterium tuberculosis*.

35 Dieciocho días después de la inmunización, se recogió la médula espinal después de la perfusión de un 4 % de para-formaldehído tamponado neutro embebido con parafina para preparar en rebanadas. Se preparó una muestra en sección transversal en el quinto nivel lumbar (L5) de la médula espinal y se sometió a una tinción inmunohistológica usando el anticuerpo Iba1 que se ha usado ampliamente como marcador de microglía, y anticuerpo del receptor P2X<sub>4</sub>.

40 (Resultados experimentales)

Las imágenes de inmunotinción obtenidas se muestran en la Figura 1. Se observa que las señales de las células positivas (figuras superiores) de Iba1 (antígeno específico a microglía) y las señales del receptor P2X<sub>4</sub> positivas (figuras inferiores) aumentan dentro de la L5 o la médula espinal, en comparación con los lados administrados con solo adyuvante.

#### **[Ejemplo 3]**

(Procedimiento experimental)

5 Se aclimató una rata LEW/Crj macho de seis semanas durante aproximadamente una semana y un catéter de poliestireno permanente con un diámetro exterior de 0,30 mm se colocó en el espacio subaracnoide. Tres días o más después de la permanencia del catéter para la administración en el espacio subaracnoide, la rata se anestesió con isoflurano y se administró una solución adyuvante o de péptido P2 mediante inyección de base intradérmica en una cantidad de 80 mg/80 ml/rata. El compuesto A se administró de forma continua por medio de una bomba de Microinfusión (Primetech). La bomba se colocó al mismo tiempo de la administración del péptido P2-adyuvante. Se inició la administración del compuesto a mientras se colocaba la bomba. Después de la inmunización, se observó un cambio del umbral del dolor con el paso del tiempo.

(Resultados experimentales)

10 La Figura 2 muestra la influencia de la administración terapéutica del compuesto A sobre el umbral de dolor del modelo de rata EAN. El animal se administró con el péptido P2, y se observó neuritis asociada con la paresia de las patas traseras aproximadamente diez días después de la inmunización. Además, se observó simultáneamente alodinia. Después, se continuó la alodinia durante aproximadamente 50 días. El modelo animal se administró de manera preventiva con el compuesto A para suprimir dolores en manifestaciones iniciales y posteriores de la enfermedad.

**[Ejemplo 4]**

(Procedimiento experimental)

20 Se aclimató una rata LEW/Crj macho de seis semanas durante aproximadamente una semana y un catéter de poliestireno permanente con un diámetro exterior de 0,30 mm se colocó en el espacio subaracnoide. Tres días o más después de la permanencia del catéter para la administración en el espacio subaracnoide, la rata se anestesió con isoflurano y se administró una solución adyuvante o de péptido P2 mediante inyección de base intradérmica en una cantidad de 80 mg/80 ml/rata. Se colocó simultáneamente una bomba de microinfusión en la parte posterior de la rata, y se inició la administración del vehículo en el espacio subaracnoide. Después de la inmunización, se observó el síntoma (Tabla 2), y se observó un cambio del umbral del dolor. Trece días después de la inmunización, la media de las puntuaciones de manifestación se elevó hasta 2 o más y se dividieron en grupos para observar la influencia de la administración terapéutica del compuesto A sobre el umbral del dolor.

(Resultados experimentales)

La Figura 3 muestra la influencia de la administración terapéutica del compuesto A sobre el umbral de dolor del modelo de rata EAN.

30 Se observó un efecto analgésico significativo sobre el dolor en la manifestación posterior de la enfermedad en la administración terapéutica de administración, así como en la administración preventiva.

TABLA 2

Puntuación de observación del síntoma	
Puntuación 0	Normal
Puntuación 1	Tono reducido de la cola
Puntuación 2	Cola débil
Puntuación 3	Ataxia de salida
Puntuación 4	Hemiplejia de la pata trasera
Puntuación 5	Paraplejia de las patas traseras
Puntuación 6	Tetraparesia
Puntuación 7	Moribundo
Puntuación 8	Muerte

LISTADO DE SECUENCIAS

- 35 <110> KYUSHU UNIVERSITY NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.
- <120> AGENTE PROFILÁCTICO O TERAPÉUTICO PARA DOLOR NEUROPÁTICO ASOCIADO AL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ
- <130> 26533EP
- <140> EP 12 789 670.2



<141> 2012-05-25

<150> JP 2011-116965

<151> 25/05/2011

<160> 1

5 <170> Versión PatentIn 3.5

<210> 1

<211>26

<212>PRT

<213>Bos taurus

10 <400>1

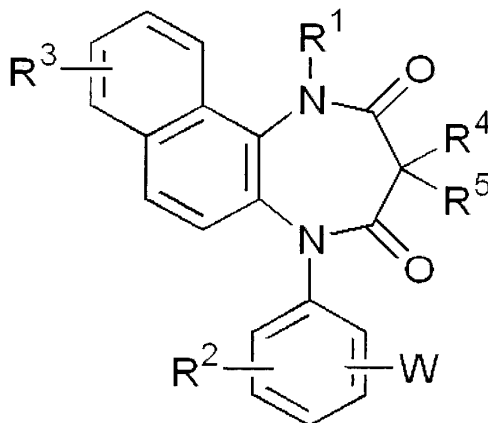
Thr Glu Ser Pro Phe Lys Asn Thr Glu Ile Ser Phe Lys Leu Gly Gln  
1 5 10 15

Glu Phe Glu Glu Thr Thr Ala Asp Asn Arg  
20 25

15

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula (IX) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o tratamiento de dolor neuropático asociado al síndrome de Guillain-Barré:



( IX )

- 5 en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> que tiene fenilo;  
 cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> independientemente es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, un grupo alquilamino C<sub>1-8</sub>, un grupo dialquilamino C<sub>2-8</sub>, un grupo acilamino C<sub>2-8</sub>, un grupo acilamino C<sub>2-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, un grupo alquilsulfonilamino C<sub>1-8</sub>, carboxilo, un grupo acilo C<sub>2-8</sub>, un grupo alcoxycarbonilo que comprende un resto de alcoxi C<sub>1-8</sub>, carbamoilo, un grupo alquiltio C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilsulfino C<sub>1-8</sub> un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-8</sub>, o sulfamoilo;  
 cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> independientemente es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno o tres átomos de halógeno; o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> que tiene fenilo; y  
 15 W es un anillo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes y comprende de uno a cuatro átomos de nitrógeno como miembros del anillo.
2. Un compuesto que tiene la fórmula (IX) descrita en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o tratamiento del dolor neuropático asociado al síndrome de Guillain-Barré,  
 en el que W es tetrazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-oxadiazol, pirazol o imidazol, cada uno de los cuales tiene  
 20 opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, un átomo de halógeno, ciano, oxo y tioxo.
3. Un compuesto que tiene la fórmula (IX) descrita en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o tratamiento del dolor neuropático asociado al síndrome de Guillain-Barré,  
 en el que W es tetrazol.
- 25 4. Un compuesto que tiene la fórmula (IX) descrita en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o tratamiento del dolor neuropático asociado al síndrome de Guillain-Barré,  
 en el que W es tetrazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-oxadiazol, pirazol o imidazol, cada uno de los cuales tiene  
 opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, un átomo de halógeno, ciano, oxo y tioxo; o  
 30 en el que W es tetrazol, 1,2,4-triazol, o 1,2,3-triazol, cada uno de los cuales tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, un átomo de halógeno, y ciano; o  
 en el que W es 5-oxo-1,2,4-oxadiazol o 5-tioxo-1,2,4-oxadiazol;  
 o en el que W es tetrazol; o  
 35 en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1-8</sub>; o en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno; o  
 en el que R<sup>4</sup> es hidrógeno y R<sup>5</sup> es hidrógeno, o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>; o  
 en el que cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es hidrógeno; o  
 en el que R<sup>2</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno o tres átomos de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, un átomo de halógeno,  
 hidroxilo, nitro, ciano amino, carboxilo, un grupo acilo C<sub>2-8</sub>, o un grupo alcoxycarbonilo que comprende un resto alcoxi  
 40 C<sub>1-8</sub>; y  
 en el que R<sup>2</sup> es hidrógeno; o

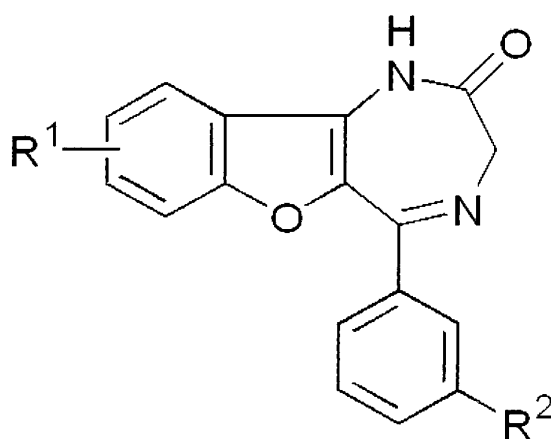
en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno o tres átomos de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano amino, carboxilo, un grupo acilo C<sub>2-8</sub>, o un grupo alcoxycarbonilo que comprende un resto alcoxi C<sub>1-8</sub>; o

5 en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno; o

en el que el compuesto es sal potásica de 5-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona.

5. Un compuesto que tiene la fórmula (IX) se describe en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o tratamiento del dolor neuropático asociado al síndrome de Guillain-Barré, en el que el compuesto es sal potásica de 5-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona.

10 6. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o tratamiento del dolor neuropático asociado al síndrome de Guillain-Barré:



( I )

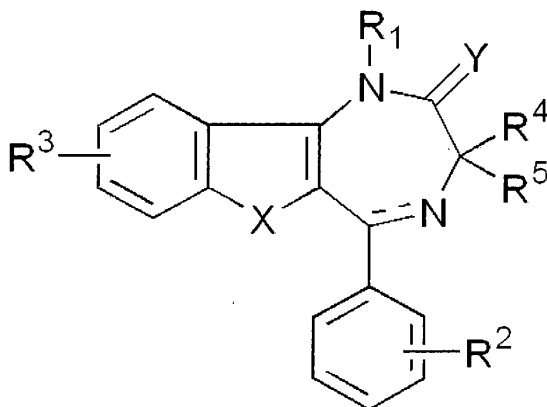
en la que R<sup>1</sup> es un átomo de halógeno; y

15 R<sup>2</sup> es hidrógeno, un átomo de halógeno, nitro, ciano, -C(O)-OR<sup>3</sup>, -C(O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>-OR<sup>3</sup>, o -SO<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> en el que cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>; o alternativamente

R<sup>1</sup> es hidrógeno; y

R<sup>2</sup> es un átomo de halógeno, nitro, ciano, -C(O)-OR<sup>3</sup>, -C(O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>-OR<sup>3</sup>, o -SO<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en el que cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>.

20 7. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula (III) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o tratamiento del dolor neuropático asociado al síndrome de Guillain-Barré:



( III )

en la que X es S o CH<sub>2</sub>;

Y es O, S, o NH;

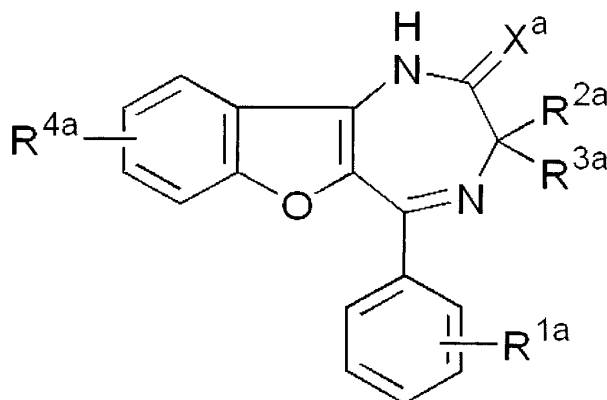
25 R<sup>1</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene uno o más átomos de halógeno, un grupo aralquilo que comprende un resto alquilo C<sub>1-6</sub> y un resto arilo C<sub>6-10</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-8</sub>, carboximetilo o un

grupo alcoxicarbonilmetilo que comprende un resto alcoxi C<sub>1-8</sub>;

cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> independientemente es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene uno o más átomos de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub> que tiene uno o más átomos de halógeno, un átomo de halógeno, amino, carboxilo, hidroxilo, nitro, ciano, un grupo acilo C<sub>2-8</sub>, un grupo arilo C<sub>6-10</sub> o un grupo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros;

5 cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> independientemente es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno o más átomos halógenos; y  
la línea doble, que consiste en una línea discontinua y una línea sólida, es un enlace sencillo o un enlace doble.

10 8. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula (IV) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o tratamiento de dolor neuropático asociado al síndrome de Guillain-Barré:



(IV)

en la que X<sup>a</sup> es O, S o NH;

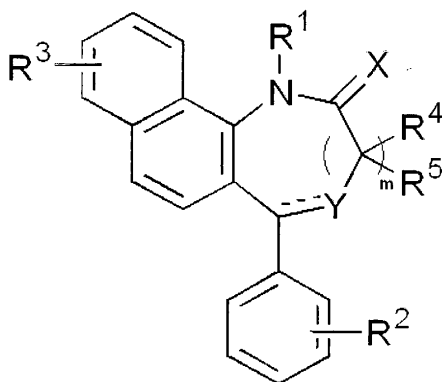
R<sup>1a</sup> es hidroxilo, tetrazolilo, N(R<sup>5a</sup>)(R<sup>6a</sup>), un grupo alqueno C<sub>2-8</sub>, un grupo alquino C<sub>2-8</sub> un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene uno o más átomos de halógeno, un grupo alcoxi de C<sub>1-8</sub> que tiene uno o más átomos de halógeno, o un grupo arilo de C<sub>6-10</sub>,

15 en el que R<sup>5a</sup> es hidrógeno, o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, y R<sup>6a</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> o un grupo acilo C<sub>2-8</sub>;

cada uno de R<sup>2a</sup> y R<sup>3a</sup> independientemente es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene uno o más átomos de halógeno, y

20 R<sup>4a</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene uno o más átomos de halógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, amino, carboxilo, tetrazolilo, ciano, un grupo arilo C<sub>6-10</sub>, o un grupo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros.

9. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula (V) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o tratamiento del dolor neuropático asociado al síndrome de Guillain-Barré:



(V)

en la que X es O, S o NH;

Y es N o NR<sup>6</sup>, en el que R<sup>6</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, o un grupo alquilo que tiene fenilo;

R<sup>2</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, hidroxilo, nitro, amino, carboxilo, tetrazolilo o ciano;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, amino, carboxilo, tetrazolilo o ciano;

cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> independientemente es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno o tres átomos de halógeno;

m es 1 o 2;

cuando Y es N, la línea doble que consiste en una línea sólida y una línea discontinua, es un enlace doble; y cuando Y es NR<sup>6</sup>, la línea doble, que consiste en una línea sólida y una línea discontinua, es un enlace único.

10. Un compuesto que tiene la fórmula (V) descrito en la reivindicación 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o tratamiento del dolor neuropático asociado al síndrome de Guillain-Barré, en el que el compuesto se selecciona de un grupo que consiste en:

5-(3-metoxifenil)-1,3-dihidro-2H-nafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona,

5-(3-hidroxifenil)-1,3-dihidro-2H-nafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona,

5-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-2H-nafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona,

5-(4-hidroxifenil)-1,3-dihidro-2H-nafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona,

5-(4-metilfenil)-1,3-dihidro-2H-nafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona,

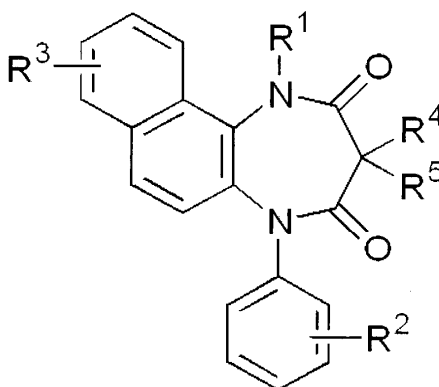
5-(2-metoxifenil)-1,3-dihidro-2H-nafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona,

5-(2-hidroxifenil)-1,3-dihidro-2H-nafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona,

5-(3,4-dimetoxifenil)-1,3-dihidro-2H-nafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona,

5-(3,4-dihidroxifenil)-1,3-dihidro-2H-nafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona.

11. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula (VII) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o tratamiento del dolor neuropático asociado al síndrome de Guillain-Barré:



( VIII )

en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> que tiene fenilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno o tres átomos de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, un grupo alquilamino C<sub>1-8</sub>, un grupo dialquilamino C<sub>2-8</sub> un grupo acilamino C<sub>2-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno, un grupo alquilsulfonilamino C<sub>1-8</sub>, carboxilo un grupo acilo C<sub>2-8</sub>, un grupo alcocarbonilo que comprende una porción de alcoxi C<sub>1-8</sub>, carbamoilo, un grupo alquiltio C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilsulfinilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-8</sub>, o sulfamoilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene uno o más átomos de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub> que tiene uno o más átomos de halógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carboxilo, un grupo acilo C<sub>2-8</sub>, o un grupo alcocarbonilo que comprende un resto alcoxi C<sub>1-8</sub>; y cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> independientemente es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> que tiene de uno a tres átomos de halógeno.

12. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno.

13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11,

en el que  $R^2$  es un grupo acilamino  $C_{2-8}$  que tiene de uno a tres átomos de halógeno.

14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que  $R^3$  es hidrógeno.

5 15. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que cada uno de  $R^4$  y  $R^5$  es hidrógeno.

FIG. 1

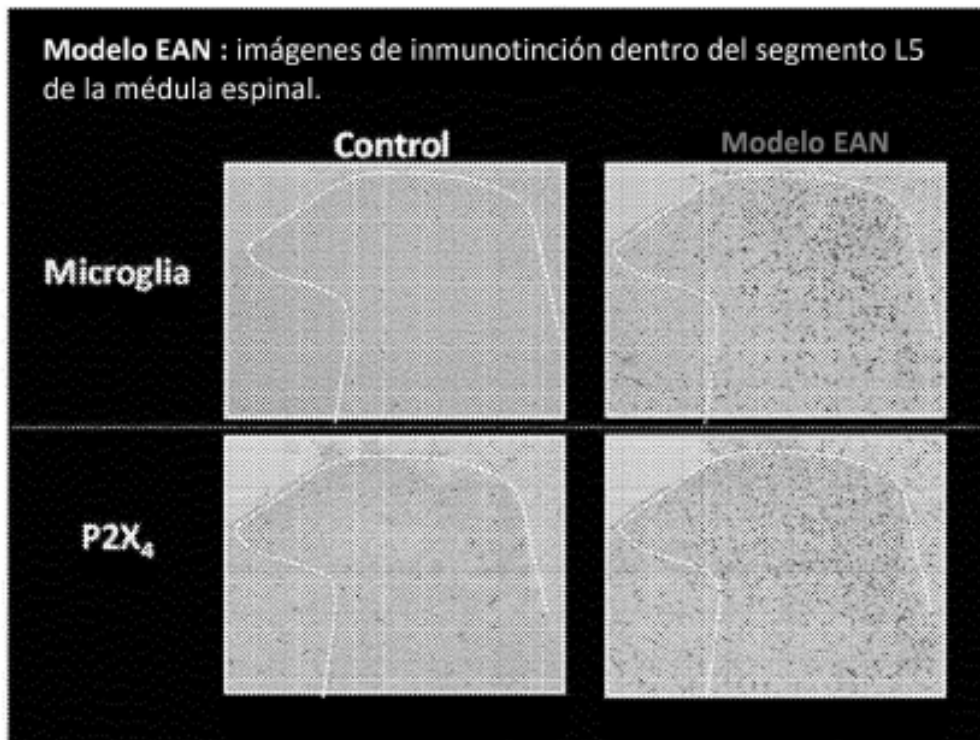


FIG. 2

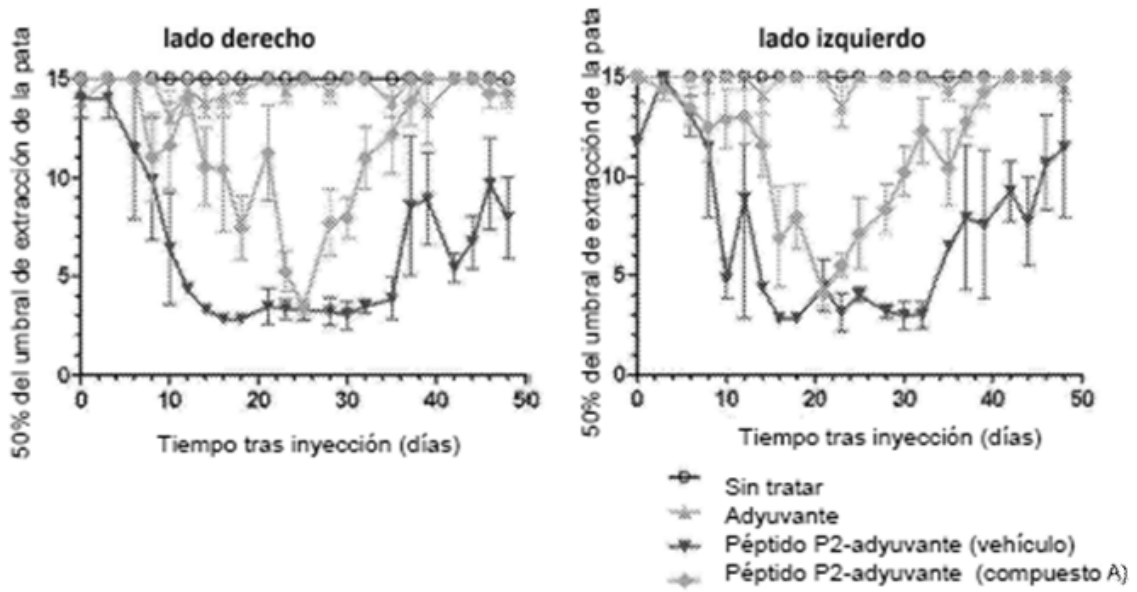


FIG. 3

