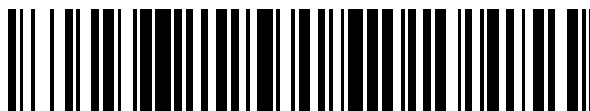


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 798 289**

51 Int. Cl.:

C07D 241/04 (2006.01) **A61K 31/4985** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) **A61K 31/496** (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 243/08 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.01.2013 PCT/AU2013/000061**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.08.2013 WO13110134**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2013 E 13741446 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020 EP 2807153**

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

30 Prioridad:

25.01.2012 AU 2012900286

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

10.12.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MCCARTHY, THOMAS DAVID y
NAYLOR, ALAN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 798 289 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos y métodos para su uso

5 Campos de la invención

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

10 Antecedentes de la invención

Aunque el receptor AT₂ se conoce desde la década de 1980, el conocimiento sobre su función biológica es mucho más limitado que el del receptor de tipo 1 de la angiotensina II (AT₁), que ha sido objeto de estudio por sus efectos funcionales sobre la vasoconstricción, la liberación de la aldosterona y el crecimiento cardiovascular [Wexler *et al.*, 1996]. Sin embargo, más recientemente el receptor AT₂ se ha vinculado con la diferenciación y la regeneración del tejido neuronal [Steckelings *et al.*, 2005; Chakrabarty *et al.*, 2008], la proliferación celular y la angiogénesis [Clere *et al.*, 2010], y el mantenimiento de la masa ósea [Izu *et al.*, 2009]. Se ha demostrado que derivados de 1,4-diacilpiperazina tienen actividad antagonista del receptor AT₂ [M.T. WU *et al.*, 1993].

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

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

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

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

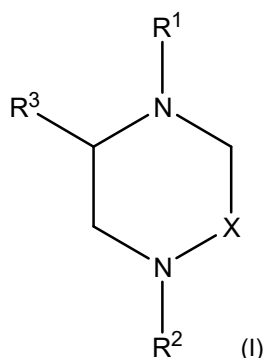
El papel del receptor AT₂ en la modulación de la excrecencia neuronal y efectos asociados de los antagonistas del receptor AT₂ sobre la reducción de la excrecencia neuronal, indica que los antagonistas del receptor AT₂ pueden ser agentes terapéuticos útiles en enfermedades caracterizadas por una regeneración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

La presente invención se basa en parte en el descubrimiento de compuestos de azetidina y pirrolidina heterocíclicos que tienen actividad antagonista del receptor AT₂.

55 Sumario de la invención

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

60



donde

X es $-\text{CHR}^4-$, $-\text{CH}_2\text{CHR}^4-$ o $-\text{C}(=\text{O})-$;

5 R^1 es $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{fenil})(\text{fenilo})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{fenil})(\text{ciclohexil})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{ciclohexil})(\text{ciclohexilo})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{fenil})(\text{fenilo})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{fenil})(\text{ciclohexilo})$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{ciclohexil})(\text{ciclohexilo})$ donde cada fenilo o ciclohexilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de $-\text{alquilo C}_{1-3}$, $-\text{Oalquilo C}_{1-3}$ y halo;

R^2 es $-\text{W}$ -heteroarilo;

10 R^3 es $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{fenilo}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{SO}_3\text{H}$ o $-\text{PO}_3\text{H}_2$;

R^4 es hidrógeno;

R^7 es hidrógeno, $-\text{alquilo C}_{1-6}$, arilo o $-(\text{alquilen C}_{1-6})\text{arilo}$;

15 W es un enlace covalente, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{alquilen C}_{1-4}-$, $-\text{alquilen C}_{2-4}-$, $-\text{alquilen C}_{2-4}-$, $-(\text{alquilen C}_{1-3})\text{Q}(\text{alquilen C}_{1-3})-$, $-(\text{alquilen C}_{1-4})\text{Q}-$, $-(\text{alquilen C}_{2-4})\text{Q}-$ o $-(\text{alquilen C}_{2-4})\text{Q}-$;

y

Q es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$ $-\text{N}(\text{R}^7)-$;

donde cada arilo, heterocicilo y heteroarilo está sustituido opcionalmente; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Descripción de la invención

Definiciones

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado con el que los entienden normalmente los expertos en la técnica a la que pertenece la invención. Aunque se

pueden utilizar cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente en la puesta en práctica o evaluación de la presente invención, se describen los métodos y materiales preferidos. A los efectos de la presente invención, a continuación se definen los siguientes términos.

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

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

15 Tal como se utiliza en la presente, el término «receptor AT₂» significa un polipéptido receptor de tipo 2 de la angiotensina II (AT₂) que puede unirse a la angiotensina II y/o uno o más ligandos diferentes. El término «receptor AT₂» engloba homólogos vertebrados de miembros de la familia del receptor AT₂, que incluyen, pero no se limitan a, homólogos aviares, de mamífero y reptil. Los homólogos de mamífero representativos de miembros de la familia del receptor AT₂ incluyen, pero no se limitan a, homólogos murinos y humanos.

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

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

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

35 El término «antialodinia» se utiliza en la presente para describir estados de percepción reducida del dolor, que incluyen la ausencia de sensaciones de dolor, así como estados de sensibilidad reducida o ausente a estímulos no nocivos. Tales estados de percepción reducida o ausente del dolor se inducen mediante la administración de un agente o agentes que controlan el dolor y cursan sin pérdida de consciencia, tal como se entiende normalmente en la técnica.

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

45 Por «síndromes de dolor regional complejo» se entiende el dolor que incluye, pero no se limita a, distrofia simpática refleja, causalgia, dolor mantenido simpáticamente y similares.

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

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

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

60 Por «hiperalgesia» se entiende una hiperrespuesta a un estímulo que normalmente es doloroso. Una afección hiperalgésica es aquella que se asocia con el dolor provocado por un estímulo que normalmente no es doloroso.

65 Por «dolor neuropático» se entiende cualquier síndrome de dolor iniciado o provocado por una disfunción o lesión primaria en el sistema nervioso central o periférico. Los ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a, hiperalgésica térmica o mecánica, alodinia térmica o mecánica, dolor diabético, dolor compresivo y similares.

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

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

Al término «dolor», tal como se utiliza en la presente, se le otorga su sentido más amplio e incluye una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con el daño tisular real o potencial, o se describe en términos de tal daño e incluye la sensación más o menos localizada de malestar, desasosiego o angustia, como resultado de la estimulación de
15 terminaciones nerviosas especializadas. Hay muchos tipos de dolor, que incluyen, pero no se limitan a, dolores fulgurantes, dolores de miembro fantasma, dolores lancinantes, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor regional complejo, neuralgia, neuropatía y similares (*Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, 28.^a Edición, W. B. Saunders Company, Filadelfia, Pa.). El objetivo del tratamiento del dolor es reducir el grado de intensidad del dolor percibido por un sujeto tratado.

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

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

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

50 Tal como se utiliza en la presente, el término «alquilo» se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificado saturado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Cuando proceda, el grupo alquilo puede tener un número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ que incluye grupos alquilo que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 4-metilbutilo, *n*-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 5-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

55 Tal como se utiliza en la presente, el término «alqueno» se refiere a un grupo hidrocarbonado ramificado o de cadena lineal que tiene uno o más dobles enlaces entre átomos de carbono y que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Cuando proceda, el grupo alqueno puede tener un número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, C₂-C₆ como en «alqueno C₂-C₆» incluye grupos que tienen 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alqueno adecuados incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, butadienilo, pentenilo, pentadienilo, hexenilo, hexadienilo, heptenilo, octenilo, nonenilo y decenilo.

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

que tienen 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alquínico adecuados incluyen, pero no se limitan a, etínico, propínico, butínico, pentínico y hexínico.

5 Tal como se utiliza en la presente, el término «cicloalquilo» se refiere a un hidrocarburo cíclico saturado. El anillo cicloalquilo puede incluir un número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo de 3 a 8 miembros incluye 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

10 Tal como se utiliza en la presente, el término «cicloalqueno» se refiere a un hidrocarburo cíclico insaturado. El anillo cicloalqueno puede incluir un número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalqueno de 5 a 8 miembros incluye 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. El grupo cicloalqueno tiene uno o más dobles enlaces y cuando hay más de un doble enlace presente, los dobles enlaces pueden estar conjugados o no conjugados, sin embargo, el grupo cicloalqueno no es aromático. Los ejemplos de grupos cicloalqueno adecuados incluyen, pero no se limitan a, anillos de ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohexadieno, ciclohepteno, cicloheptadieno, cicloheptatrieno, cicloocteno, ciclooctadieno y ciclooctatrieno.

20 Tal como se utiliza en la presente, el término «arilo» se pretende que signifique cualquier sistema anular carbonado monocíclico, bicíclico o tricíclico, estable de hasta 7 átomos en cada anillo, donde al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de tales grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, fluorenilo, fenantrenilo, bifenilo y binaftilo.

25 Tal como se utiliza en la presente, el término «alqueno» se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada divalente que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Cuando proceda, el grupo alqueno puede tener un número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, alqueno C₁₋₆ incluye grupos alqueno que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en una disposición lineal. Los ejemplos de grupos alqueno adecuados incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-.

30 Tal como se utiliza en la presente, el término «alquénico» se refiere a una cadena hidrocarbonada insaturada divalente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un doble enlace. Cuando proceda, el grupo alquénico puede tener un número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, alquénico C₂₋₆ incluye grupos alquénico que tienen 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en una disposición lineal. Los dobles enlaces pueden estar en ya sea la configuración *E* o *Z*. Los ejemplos de grupos alquénico adecuados incluyen, pero no se limitan a, -CH=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH₂CH=CH-, -CH=CHCH₂CH₂-, -CH₂CH=CHCH₂-, -CH₂CH₂CH=CH-, -CH=CHCH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH=CHCH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH=CHCH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH=CH-, -CH=CHCH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH=CHCH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH=CHCH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH=CHCH₂- y -CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH-.

40 Tal como se utiliza en la presente, el término «alquínico» se refiere a una cadena hidrocarbonada insaturada divalente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un triple enlace. Cuando proceda, el grupo alquínico puede tener un número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, alquínico C₂₋₆ incluye grupos alquínico que tienen 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en una disposición lineal. Los ejemplos de grupos alquínico adecuados incluyen, pero no se limitan a, -C≡C-, -C≡CCH₂-, -CH₂C≡C-, -C≡CCH₂CH₂-, -CH₂C≡CCH₂-, -CH₂CH₂C≡C-, -C≡CCH₂CH₂CH₂-, -CH₂C≡CCH₂CH₂-, -CH₂CH₂C≡CCH₂-, -CH₂CH₂CH₂C≡C-, -C≡CCH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂C≡CCH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂C≡CCH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂CH₂C≡C-.

45 En algunas realizaciones, uno o más grupos «-CH₂-» en un grupo alqueno, alquénico o alquínico se pueden reemplazar por un heteroátomo o un grupo que contiene un heteroátomo que incluye -O-, -S-, -NH-, -NR-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(=O)-, -C(=O)NH- y -NHC(=O)-.

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

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

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

65 El término «heteroarilo», tal como se utiliza en la presente, representa un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable de hasta 7 átomos en cada anillo, donde al menos un anillo es aromático y al menos un anillo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Los grupos heteroarilo dentro del alcance de esta

5 definición incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, 1H,3H-1-oxoisoindolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, tiofenilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzodioxano, benzodioxina, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,4,5-tetrazinilo y tetrazolilo. Los grupos heteroarilo particulares tienen anillos de 5 o 6 miembros, tales como pirazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, indolilo, isoindolilo, 1H,3H-1-oxoisoindolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,2,4-oxadiazolilo, y 1,2,4-tiadiazolilo.

10 Cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo ya sea una entidad individual o como parte de una entidad más grande puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes opcionales seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, oxo (=O), -OH, -SH, (alquil C₁₋₆)O-, (alquenil C₂₋₆)O-, (cicloalquil C₃₋₆)O-, (alquil C₁₋₆)S-, (alquenil C₂₋₆)S-, (cicloalquil C₃₋₆)S-, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(fenilo), -N(fenilo)₂, oxo, -CN, -NO₂, -halógeno, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -CHF₂, -OCHF₂, -SCHF₂, -fenilo, -heterociclilo, -heteroarilo, -Oheteroarilo, -Oheterociclilo, -Ofenilo, -C(=O)fenilo, -C(=O)alquilo C₁₋₆. Los ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, vinilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, -CO₂H, -CO₂CH₃, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, difluorometilo, difluorometoxi, difluorometiltio, morfolino, amino, metilamino, dimetilamino, fenilo, fenoxi, fenilcarbonilo, bencilo y acetilo.

25 El término «bioisómero de ácido carboxílico» se refiere a un grupo que es fisicoquímicamente o topológicamente similar al grupo ácido carboxílico o carboxilato. Los ejemplos de isómeros de ácido carboxílico o carboxilato adecuados incluyen, pero no se limitan a, tetrazol, tetrazolato, -CONH-tetrazol, oxadiazol, fosfato (-PO₃H₂), -C(OH)(CF₃)₂, *N*-(aril o heteroaril)-sulfonamidas, acilsulfonamidas y ácido sulfónico (-SO₃H) [Véase Patani y LaVoie, 1996]. Los ejemplos de equivalentes isostéricos sulfonamídicos de grupos carboxi incluyen -C(=O)NHSO₂R^a, -C(=O)NHSO₂N(R^a)₂, -C(=O)NHSO₂NH(R^a), -SO₂NHC(=O)R^a, -SO₂NHC(=O)NHR^a, -SO₂NHR^a y -NHSO₂R^a, donde R^a se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heterociclilo, heteroarilo y -CF₃.

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

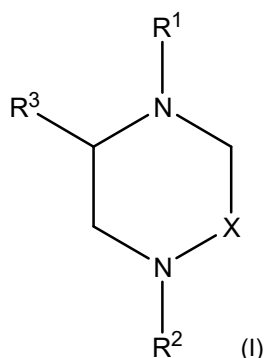
40 Las sales de bases incluyen, pero no se limitan a, las formadas con cationes farmacéuticamente aceptables, tales como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, amonio y alquilamonio.

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

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

55 Compuestos de la invención

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



donde

X es $-\text{CHR}^4-$, $-\text{CH}_2\text{CHR}^4-$ o $-\text{C}(=\text{O})-$;

5 R^1 es $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{fenil})(\text{fenilo})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{fenil})(\text{ciclohexil})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{ciclohexil})(\text{ciclohexilo})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{fenil})(\text{fenilo})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{fenil})(\text{ciclohexilo})$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{ciclohexil})(\text{ciclohexilo})$ donde cada fenilo o ciclohexilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de $-\text{alquilo C}_{1-3}$, $-\text{Oalquilo C}_{1-3}$ y halo;

R^2 es $-\text{W}$ -heteroarilo;

10 R^3 es $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{fenilo}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{SO}_3\text{H}$ o $-\text{PO}_3\text{H}_2$;

R^4 es hidrógeno;

R^7 es hidrógeno, $-\text{alquilo C}_{1-6}$, arilo o $-(\text{alquilen C}_{1-6})\text{arilo}$;

W es un enlace covalente, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{alquilen C}_{1-4}-$, $-\text{alquenilen C}_{2-4}-$, $-\text{alquinilen C}_{2-4}-$, $-(\text{alquilen C}_{1-3})\text{Q}(\text{alquilen C}_{1-3})-$, $-(\text{alquilen C}_{1-4})\text{Q}-$, $-(\text{alquenilen C}_{2-4})\text{Q}-$ o $-(\text{alquinilen C}_{2-4})\text{Q}-$;

15 y

Q es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$ $-\text{N}(\text{R}^7)-$;

donde cada arilo, heterocicilo y heteroarilo está sustituido opcionalmente;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

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

X es $-\text{CHR}^4-$, especialmente $-\text{CH}_2-$;

25 R^1 es incluso más especialmente $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{fenil})(\text{fenilo})$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{fenil})(\text{fenilo})$, de la forma más especial $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{fenil})(\text{fenilo})$;

30 R^2 es heteroarilo, $-(\text{alquilen C}_{1-4})\text{heteroarilo}$, $-(\text{alquenilen C}_{2-4})\text{heteroarilo}$, $-(\text{alquinilen C}_{2-4})\text{heteroarilo}$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2(\text{alquilen C}_{1-3})\text{heteroarilo}$ o $-\text{CH}_2\text{O}(\text{alquilen C}_{1-3})\text{heteroarilo}$; especialmente $-\text{heteroarilo}$, $-(\text{alquilen C}_{1-4})\text{heteroarilo}$, $-(\text{alquenilen C}_{2-4})\text{heteroarilo}$, donde cada heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de $-\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{O}(\text{alquilo C}_{1-6})$ o $-\text{halo}$; especialmente donde R^2 es fenilo, bencilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{fenilo}$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -fenilo, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ -fenilo, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ -4-fluorofenilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ -fenilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ -4-fluorofenilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{fenilo}$, -2 -metilbutilo, -5 -(3-metil-1-fenilpirazol), -3 -(1,5-difenilpirazol), -3 -(5-fenilpirazol), -3 -(5-metil-1-fenilpirazol), 3 -(5-(1-metiletil)-1-fenilpirazol), -2 -(5-feniloxazol), -5 -(5-benciloxazol), -5 -(1-bencil-3-metilpirazol), -3 -(1-bencil-5-metilpirazol), $-\text{CH}_2$ -4-(2-feniloxazol), -5 -(1-bencil)-3-trifluorometilpirazol y -5 -(1-bencil-3-metilpirazol);

35

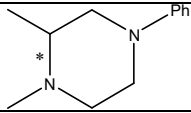
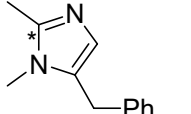
R^3 es más especialmente $-\text{CO}_2\text{H}$;

R^7 es hidrógeno, metilo, etilo o fenilo.

40 En algunas realizaciones, R^3 tiene una estereoquímica S.

Son compuestos particulares de fórmula (I):

Compuest o	X	R ¹	R ²	R ³	R ₄	R ² /R ⁴
1 (Referencia)	-CHR ⁴ -	- C(O)CH(fenilo) 2	-	-CO ₂ H (S)	-	
2 (Referencia)	-CHR ⁴ -	- C(O)CH(fenilo) 2	-	-CO ₂ H (S)	-	
3 (Referencia)	-CHR ⁴ -	- C(O)CH(fenilo) 2	-	-CO ₂ H (S)	-	
4 (Ej. de referencia 1)	-CHR ⁴ -	- C(O)CH(fenilo) 2	-fenilo	-CO ₂ H (S)	H	-
5 (Ej. de referencia 2)	-CHR ⁴ -	- C(O)CH(fenilo) 2	-CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	H	-
6 (Ejemplo 3)	-CHR ⁴ -	- C(O)CH(fenilo) 2	-3-(1,5-difenilpirazol)	-CO ₂ H (S)	H	-
7 (Ejemplo 4)	-CHR ⁴ -	- C(O)CH(fenilo) 2	-5-(3-metil-1- fenilpirazol)	-CO ₂ H (S)	H	-
8 (Ej. de referencia 8)	-CHR ⁴ -	- C(O)CH(fenilo) 2	-CH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	H	-
9 (Ej. de referencia 6)	-CHR ⁴ -	- C(O)CH(fenilo) 2	-CH ₂ CH=CHfenilo	-CO ₂ H (S)	H	-
10 (Ej. de referencia 7)	-CHR ⁴ -	- C(O)CH(fenilo) 2	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	H	-
11 (Referencia)	-CHR ⁴ -	- C(O)CH(fenilo) 2	-3-(1-fenilpirazol)	-CO ₂ H (S)	H	-
12 (Referencia)	-CHR ⁴ -	- C(O)CH(fenilo) 2	-3-(5-metil-1- fenilpirazol)	-CO ₂ H (S)	H	-
13 (Referencia)	-CHR ⁴ -	- C(O)CH(fenilo) 2	-3-(5-(1-metiletil)-1- fenilpirazol)	-CO ₂ H (S)	H	-
14 (Referencia)	-CHR ⁴ -	- C(O)CH(fenilo) 2	-2-(5-fenil-1,3- oxazol)	-CO ₂ H (S)	H	-
15 (Referencia)	-CHR ⁴ -	- C(O)CH(fenilo) 2	-2-(5-bencil-1,3- oxazol)	-CO ₂ H (S)	H	-
16 (Ejemplo 8)	-CHR ⁴ -	- C(O)CH(fenilo) 2	-5-(1-bencil-3- metilpirazol)	-CO ₂ H (S)	H	-
17 (Ej. de referencia 9)	-CHR ⁴ -	- C(O)CH(fenilo) 2	-3-(1-bencil-5- metilpirazol)	-CO ₂ H (S)	H	-

Compuesto	X	R ¹	R ²	R ³	R ₄	R ² /R ⁴
18 (Referencia)	-CHR ⁴ -	- C(O)CH(fenilo) ₂	-2-metilbutilo	-CO ₂ H (S)	H	-
19 (Referencia)	-CHR ⁴ -	- C(O)CH(fenilo) ₂	-CH ₂ -4-(2-fenil-1,3-oxazol)	-CO ₂ H (S)	H	-
20 (Referencia)	- CH ₂ CHR ⁴	- C(O)CH(fenilo) ₂	-CH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	H	-
21 (Referencia)	- CH ₂ CHR ⁴	- C(O)CH(fenilo) ₂	-	-CO ₂ H (S)	-	
22 (Referencia)	-CHR ⁴ -	- C(O)CH(fenilo) ₂	-	-CO ₂ H (S)	-	
23 (Ejemplo 10)	-CHR ⁴ -	- C(O)CH(fenilo) ₂	-5-(1-bencil)-3-trifluorometilpirazolilo	-CO ₂ H (S)	H	-
24 (Ej. de referencia 11)	-CHR ⁴ -	- C(O)CH(fenilo) ₂	-CH ₂ C≡C-fenilo	-CO ₂ H (S)	H	-
25 (Ej. de referencia 12)	-CHR ⁴ -	- C(O)CH(fenilo) ₂	-CH ₂ C≡C-4-fluorofenilo	-CO ₂ H (S)	H	-
26 (Ej. de referencia 13)	-CHR ⁴ -	- C(O)CH(fenilo) ₂	-CH ₂ CH ₂ C≡C-fenilo	-CO ₂ H (S)	H	-
27 (Ej. de referencia 14)	-CHR ⁴ -	- C(O)CH(fenilo) ₂	-CH ₂ CH ₂ C≡C-4-fluorofenilo	-CO ₂ H (S)	H	-
28 (Ej. de referencia 15)	-CHR ⁴ -	- C(O)CH(fenilo) ₂	-5-(1-bencil)-3-metilpirazolilo	- CONHSO ₂ N(CH ₃) ₂	H	-

* indica el enlace compartido entre el anillo fusionado y el anillo de piperazina.

Los compuestos particulares de fórmula (I) incluyen los compuestos 6, 7, 16 y 23, especialmente los compuestos 7, 16 y 23.

5 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son antagonistas selectivos del receptor AT₂. En realizaciones particulares, los antagonistas selectivos del receptor AT₂ tienen una CI₅₀ en el receptor AT₂ de ≤ 100 nM y una CI₅₀ en el receptor AT₁ de >100 000 nM (10 μM) utilizando las metodologías de ensayo descritas en los Ejemplos biológicos 1 y 2.

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

15 Para la preparación de los compuestos de piperazina, un material de partida adecuado es el ácido piperazin-2-carboxílico protegido en N1 o su éster metílico, cuyos enantiómeros se comercializan.

20 R¹ se puede introducir ya sea antes de la introducción de R² o después de la introducción de R², o después de la formación del anillo heterociclilo o heteroarilo fusionado. Si R² se introduce antes de la introducción de R¹, puede ser necesario proteger el nitrógeno anular durante la reacción de alquilación. En la técnica se conocen los grupos protectores de nitrógeno adecuados, por ejemplo, en *Greene y Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, John Wiley & Sons, 1999. Un grupo protector de nitrógeno adecuado es *t*-butoxicarbonilo (Boc).

25 R¹ se puede introducir mediante la formación de una amida con un ácido carboxílico adecuado y el nitrógeno anular. La formación de amida es muy conocida en la técnica y puede implicar la activación del ácido carboxílico, por ejemplo, el grupo carboxi se activa mediante la formación de un cloruro de acilo, carbodiimida, triazol o una sal de uronio o fosfonio de un anión no nucleófilo. En la técnica se conocen los grupos activantes adecuados que incluyen diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), etil-2-ciano-2-ciano-2-(hidroxiimino)acetato (Oxyma Pure), hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), tetrafluorofosfato de *O*-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HCTU), tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinfosfonio (PyBOP); hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris-(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminoxil)dimetilaminomorfolinocarbenio (COMU) y tetrafluoroborato de *O*-[(etoxicarbonil)cianometilamino]-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TOTU).

30 R² se puede introducir mediante reacciones de alquilación o arilación como las conocidas en la técnica. Por ejemplo, se puede utilizar un haluro de alquilo o haluro de arilalquilo para alquilar el átomo de nitrógeno de la piperazina no protegido. Un grupo arilo se puede enlazar directamente al nitrógeno de la piperazina no protegido, por ejemplo, mediante arilación catalizada por cobre utilizando un ácido arilborónico en presencia de un catalizador de cobre tal como diacetato de cobre (Cu(OAc)₂).

35 Cuando R² es un grupo heteroarilo o heterociclilo se puede introducir directamente por medio de un haluro o ácido heteroarilborónico apropiado, o se puede preparar *in situ*. Por ejemplo, el nitrógeno de la piperazina no protegido se puede alquilar con un grupo alquilo o alquilarlo funcionalizado de la forma adecuada, por ejemplo, para proporcionar un sustituyente 1,3-dicetobutilo o un sustituyente 3-fenil-3-ceto-1-tiometil-1-propenilo. La adición de una hidrazina o una hidrazina sustituida proporciona un sustituyente pirazol como R².

40 También se pueden preparar fácilmente sistemas anulares fusionados mediante procedimientos de la bibliografía. Por ejemplo, se pueden preparar ácidos imidazo[1,2-*a*]piperazincarboxílicos y ácidos triazol[4,3-*a*]piperazincarboxílicos a partir de éteres imínicos de ácido piperazincarboxílico protegido en N adecuados por reacción con propargilamina o etinilamina, o hidrazida acética o aroilhidrazida sustituidas o no sustituidas, respectivamente [McCort & Pascal, *Tet. Lett.*, 1992, **33**(31):4443-4446 y el documento WO 2009/158394].

45 Como alternativa, se puede hacer reaccionar una 2-(aminometil)piperazina con un cloruro de aroilo tal como PhCOCl para proporcionar una amida arílica que se cicla posteriormente con POCl₃ para dar un sistema anular de imidazo[1,2-*a*]piperazina sustituido con arilo, que se puede reducir posteriormente con H₂ para dar un sistema anular de imidazo[1,2-*a*]piperazina [documento WO 2009/158394].

50 Otra estrategia incluye la alquilación de un imidazol-2-aldehído con una 2-hidroxi-etilamina protegida en N adecuada. El grupo hidroxil del 5-(2-hidroxi-etilaminometil)imidazol resultante es desplazado por cloruro utilizando cloruro de tionilo y se produce la ciclación del anillo para producir un sistema anular de imidazo[1,2-*a*]piperazina [documento WO 2009/158394].

55 Cuando R² o sustituyentes en el anillo formado por R² y R⁴ contienen grupos funcionales reactivos tales como dobles o triples enlaces, grupos hidroxil, aminas y ácidos carboxílicos, estos grupos se pueden manipular mediante métodos conocidos en la técnica tales como oxidación, reducción, alquilación, halogenación y similares. Por ejemplo, los dobles enlaces se pueden reducir a grupos alquilo u oxidar, por ejemplo, con ácido *meta*-cloroperoxisbenzoico (MCPBA) para proporcionar un epóxido. Los triples enlaces se pueden reducir estereoselectivamente para dar dobles enlaces con una estereoquímica *cis* o *trans* deseada. Los grupos hidroxil se pueden oxidar a cetonas, aldehídos o ácidos carboxílicos.

Se pueden realizar reacciones similares utilizando diazepinas comercializadas tales como el éster metílico del ácido *R*- o *S*-hexahidro-4-[(4-metilfenilsulfonil)-2-oxo-1*H*-1,4-diazepin-5-carboxílico, ácido 2-Cbz-8-Boc-decahidropirazino[1,2-g][1,4]diazepin-7-carboxílico y ácido 2-Cbz-decahidropirazino[1,2-g][1,4]diazepin-7-carboxílico.

Usos de la invención

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

Los compuestos de fórmula (I) son eficaces en la prevención o atenuación de los síntomas de afecciones neuropáticas que incluyen afecciones neuropáticas primarias y secundarias. De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula (I) pueden actuar para tratar, prevenir o atenuar uno o más síntomas asociados con afecciones neuropáticas que incluyen, pero no se limitan a, hiperestesia, hiperalgesia, alodinia y/o dolor urente espontáneo. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se utiliza para prevenir o atenuar uno o más síntomas asociados con afecciones neuropáticas periféricas, cuyos ejemplos ilustrativos incluyen entumecimiento, debilidad, dolor urente, dolor lancinante y pérdida de reflejos. El dolor puede ser intenso e incapacitante. En algunas realizaciones, el síntoma, que es el objeto de la prevención y/o atenuación, es el dolor neuropático. Por consiguiente, en un aspecto relacionado, la invención proporciona una cantidad eficaz para prevenir o atenuar el dolor de un antagonista del receptor AT₂, que está convenientemente en forma de una composición farmacéutica, para su uso en la prevención y/o atenuación del dolor neuropático.

Hay muchas causas posibles de la neuropatía y el dolor neuropático, y se comprenderá que la presente invención contempla el uso en el tratamiento o la prevención de síntomas de cualquier afección neuropática independientemente de la causa. En algunas realizaciones, las afecciones neuropáticas son el resultado de enfermedades de los nervios (neuropatía primaria) y neuropatía que es provocada por una enfermedad sistémica (neuropatía secundaria) tal como, pero no se limita a: neuropatía diabética; neuropatía asociada con el herpes zóster; neuropatía asociada con la insuficiencia renal crónica; neuropatía amiloidea; neuropatías sensitivas asociadas al VIH; neuropatías hereditarias sensitivas y motoras (HMSN, por sus siglas en inglés); neuropatías hereditarias sensitivas (HSN, por sus siglas en inglés); neuropatías hereditarias sensitivas y neurovegetativas; neuropatías hereditarias con ulceromutilación; neuropatía por nitrofurantoína; neuropatía tomacular; neuropatía provocada por una carencia alimenticia, neuropatía provocada por una insuficiencia renal y el síndrome de dolor regional complejo. Otras causas incluyen actividades repetitivas tales como mecanografiar o trabajar en una cadena de montaje, medicaciones que se sabe que provocan neuropatía periférica tales como varios antirretrovíricos (ddC (zalcitabina) y ddl (didanosina), antibióticos (metronidazol, un antibiótico utilizado para la enfermedad de Crohn, isoniazida utilizado para la tuberculosis), compuestos áuricos (utilizados para la artritis reumatoide), algunos antineoplásicos (tales como vincristina y otros) y muchos otros. También hay constancia de compuestos químicos que provocan neuropatía periférica que incluyen alcohol, plomo, arsénico, mercurio y plaguicidas organofosforados. Algunas neuropatías periféricas se asocian con procesos infecciosos (tales como el síndrome de Guillain-Barré). En ciertas realizaciones, la afección neuropática es una afección neuropática periférica, que es convenientemente dolor a consecuencia de una lesión nerviosa mecánica o neuropatía diabética dolorosa (PDN, por sus siglas en inglés) o una afección relacionada.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

55 Los sujetos, individuos o pacientes que se van tratar son sujetos mamíferos que incluyen, pero no se limitan a, seres humanos, primates, animales de ganadería tales como ovejas, vacas, cerdos, caballos, burros y cabras; animales de experimentación tales como ratones, ratas, conejos y cobayas; animales de compañía tales como gatos y perros o animales salvajes en cautividad tales como los cautivos en zoológicos. En una realización particular, el sujeto es un ser humano.

60 Una «cantidad eficaz» significa una cantidad necesaria para conseguir la respuesta deseada al menos parcialmente, o para retrasar el inicio o inhibir la evolución o detener por completo, el inicio o la evolución de una afección particular que se esté tratando. La cantidad varía dependiendo de la salud y el estado físico del individuo que se vaya a tratar, el grupo taxonómico del individuo que se vaya a tratar, el grado de protección deseado, la formulación de la composición, la evaluación de la situación médica y otros factores relevantes. Cabe esperar que la cantidad entre dentro de un intervalo

relativamente amplio que se puede determinar a través de ensayos rutinarios. Una cantidad eficaz en relación con un paciente humano, por ejemplo, puede entrar en el intervalo de aproximadamente 0,1 ng por kg de peso corporal a 1 g por kg de peso corporal por dosificación. La dosificación está preferentemente en el intervalo de 1 µg a 1 g por kg de peso corporal por dosificación, tal como en el intervalo de 1 mg a 1 g por kg de peso corporal por dosificación. En una realización, la dosificación está en el intervalo de 1 mg a 500 mg por kg de peso corporal por dosificación. En otra realización, la dosificación está en el intervalo de 1 mg a 250 mg por kg de peso corporal por dosificación. En otra realización más, la dosificación está en el intervalo de 1 mg a 100 mg por kg de peso corporal por dosificación, tal como hasta 50 mg por kg de peso corporal por dosificación. En otra realización más, la dosificación está en el intervalo de 1 µg a 1 mg por kg de peso corporal por dosificación. Las pautas posológicas se pueden ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, se pueden administrar varias dosis divididas a diario, semanalmente, mensualmente u otros intervalos de tiempo adecuados, o la dosis se puede reducir proporcionalmente según indiquen las exigencias de la situación.

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

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

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

Los fármacos adicionales adecuados para tratar el dolor incluyen opiáceos tales como morfina, codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, acetildihidrocodeína, oxicodona, oximorfona y buprenorfina, y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, acetaminofeno, diflunisal, salsalato, fenacetina, fenoprofeno, cetoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, loxoprofeno, indometacina, sulindaco, etodolaco, cetorolaco, diclofenaco, nabumetona, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, celecoxib, parecoxib, lumiracoxib, etoricoxib, firocoxib, rimesulida y licofelona.

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

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

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

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

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

Composiciones de la invención

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

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

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

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

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Los preparados en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, pastillas, cápsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables.

Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material encapsulante.

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

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

Los polvos y comprimidos contienen preferentemente de un cinco o diez a aproximadamente un setenta por ciento del compuesto activo. Los portadores adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término «preparado» se pretende que incluya la formulación del compuesto activo con material encapsulante como portador que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin portadores, está rodeado por un portador, que, por tanto, está asociado con él. De forma similar, se incluyen obleas y grageas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, pastillas, obleas y grageas se pueden utilizar como formas sólidas adecuadas para la administración oral.

Para preparar supositorios, se funde primero una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa en ella de forma homogénea, tal como agitando. La mezcla homogénea fundida se vierte entonces en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y de este modo solidificar.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal se pueden presentar como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o espráis que contienen además del principio activo tales portadores como los conocidos en la técnica como apropiados.

Los preparados en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, disoluciones acuosas o de agua-propilenglicol. Por ejemplo, los preparados líquidos de inyección parenteral se pueden formular como disoluciones en disolución acuosa de polietilenglicol.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden formular, por tanto, para la administración parenteral (p. ej., mediante inyección, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua) y se pueden presentar en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de bajo volumen o en recipientes multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar tales formas como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo, obtenido mediante aislamiento aséptico de sólido estéril o mediante la liofilización en disolución, para su constitución con un vehículo adecuado, p. ej., agua estéril sin pirógenos, antes de su uso.

Se pueden preparar disoluciones acuosas adecuadas para el uso oral disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, saborizantes, agentes estabilizantes y espesantes adecuados, según se desee.

5 Las suspensiones acuosas adecuadas para el uso oral se pueden preparar dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica u otros agentes de suspensión muy conocidos.

10 También se incluyen preparados en forma sólida que están diseñados para convertirlos, poco antes de su uso, en preparados en forma líquida para la administración oral. Tales formas líquidas incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones. Estos preparados pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

15 Para la administración tópica a la epidermis, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Las pomadas y cremas se pueden formular, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa, y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes.

20 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden el agente activo en una base con sabor, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga; y colutorios que comprenden el principio activo en un portador líquido adecuado.

25 Las disoluciones o suspensiones se aplican directamente en las fosas nasales por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, pipeta o espray. Las formulaciones se pueden proporcionar en forma de monodosis o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, el paciente puede conseguir esto administrando un volumen predeterminado, apropiado de la disolución o suspensión. En el caso de un espray, esto se puede conseguir, por ejemplo, por medio de una bomba dosificadora de espray atomizante. Para mejorar el suministro y la retención nasales, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden encapsular con ciclodextrinas o formular con sus agentes que se espera que mejoren el suministro y la retención en la mucosa nasal.

30 La administración al aparato respiratorio también se puede conseguir por medio de una formulación en aerosol en la que el principio activo se proporciona en un envase presurizado con un propulsor adecuado tal como un clorofluorocarburo (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol también puede contener convenientemente un tensioactivo tal como lecitina. La dosis de fármaco se puede controlar proporcionando una válvula dosificadora.

35 Como alternativa, los principios activos se pueden proporcionar en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto en una base de polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados amiláceos tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP).

Convenientemente, el portador de polvo formará un gel en las fosas nasales. La composición de polvo se puede presentar en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, p. ej., gelatina, o en blísteres a partir de los cuales se puede administrar el polvo por medio de un inhalador.

40 En formulaciones diseñadas para la administración al aparato respiratorio, incluidas las formulaciones intranasales, el compuesto generalmente tendrá un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, del orden de 1 a 10 micrómetros o menos. Un tamaño de partícula de este tipo se puede obtener por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante micronización.

45 Cuando se desee, se pueden emplear formulaciones adaptadas para proporcionar una liberación sostenida del principio activo.

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

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

La invención se describirá ahora haciendo referencia a los siguientes Ejemplos que ilustran algunos aspectos preferidos de la presente invención. Sin embargo, se ha de entender que la particularidad de la siguiente descripción de la invención no ha de reemplazar la generalidad de la descripción precedente de la invención.

5 Ejemplos

Abreviaturas:

DCM	diclorometano
DBAD	azodicarboxilato de dibencilo
TA	temperatura ambiente
PE	éter de petróleo
EA o EtOAc	acetato de etilo
THF	tetrahidrofurano
Et ₂ O	éter dietílico
MeOH	metanol
Et ₃ N	trietilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
Bn	bencilo
Bz	benzoilo
TLC	cromatografía de capa fina
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DMF	dimetilformamida
LR	reactivo de Lawesson
TFA	ácido trifluoroacético
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Py	Piridina
EtOH	etanol
Boc	<i>t</i> -butiloxycarbonilo
IPA	alcohol isopropílico

10 Métodos generales utilizados en los ejemplos de síntesis

LC-MS (Agilent):

1. LC: serie 1200 de Agilent Technologies, Bomba binaria, Detector de haz de diodos. Columna Ultimate AQ-C18, 3 µm, 2,1×50 mm. Fase móvil: B (MeOH) y A (disolución acuosa de HCOOH al 0,07%). Tasa de flujo: 0,4 mL/min a 25°C. Detector: 214 nm, 254 nm. Tiempo de parada del gradiente, 5 min. Programa:

T (min)	B(%)	A(%)
0	10	90
0,2	10	90
1,2	95	5
2,8	95	5
3	10	90
5	10	90

2. MS: G6110A, LC/MS de cuadrupolo, Fuente de iones: ES-API, TIC: 50~900 m/z, Fragmentador: 60, Flujo del gas de secado: 10 L/min, Presión del nebulizador: 35 psi, Temperatura del gas de secado: 350°C, Vcap: 3500V.

3. Preparación de las muestras: las muestras se disolvieron en metanol en una concentración de 1~10 µg/mL, después se filtraron a través de una membrana de filtración de 0,22 µm. Volumen de inyección: 1~10 µL.

LC-MS (Waters):

1. LC: 2695 de Waters, Bomba cuaternaria, Detector de haz de fotodiodos 2996 de Waters. Columna Xbridge-C18, 3,5 µm, 2,1×50mm. Fase móvil: B (MeOH) y A (disolución acuosa de HCOOH al 0,07%). Tasa de flujo: 0,3 mL/min a 30°C. Detector: 214 nm, 254 nm. Tiempo de parada del gradiente, 10 min. Programa:

T (min)	B(%)	A(%)
0	10	90
2,5	75	25
5,0	95	5
7,5	95	5

ES 2 798 289 T3

7,6	10	90
10	10	90

2. MS: Micromass QZ, TIC: 100~900 m/z, Fuentes de iones: ES, Capilar: 3kV, Cono: 3V, Extractor: 3V, Flujo del gas de secado: 600 L/h, cono: 50 L/h, Temperatura de desolvatación: 300°C, Temperatura de la fuente: 100°C.

3. Preparación de las muestras: las muestras se disolvieron en metanol en una concentración de 1~10 µg/mL, después se filtraron a través de una membrana de filtración de 0,22 µm. Volumen de inyección: 1~10 µL.

LC-MS (Agilent, P-2) (Modo de iones positivos) o LC-MS (Agilent, N-2) (Modo de iones negativos):

1. LC: serie 1200 de Agilent Technologies, Bomba binaria, Detector de haz de diodos. Columna Xbridge-C18, 2,5 µm, 2,1×30 mm. Fase móvil: B (MeOH) y A (disolución acuosa de HCOOH al 0,07%). Tasa de flujo: 0,5 mL/min a 30 °C. Detector: 214 nm, 254 nm. Tiempo de parada del gradiente, 5 min. Programa:

T (min)	B(%)	A(%)
0	80	20
0,2	80	20
0,8	5	95
2,8	5	95
3	80	20
5	80	20

2. MS: G6110A, LC/MS de cuadrupolo, Fuente de iones: ES-API, TIC: 50~900 m/z, Fragmentador: 60, Flujo del gas de secado: 10 L/min, Presión del nebulizador: 35 psi, Temperatura del gas de secado: 350 °C, Vcap: 3500V.

1. Preparación de las muestras: las muestras se disolvieron en metanol en una concentración de 1~10 µg/mL, después se filtraron a través de una membrana de filtración de 0,22 µm. Volumen de inyección: 1~10 µL.

LC-MS (Agilent, P-1) (Modo de iones positivos) o LC-MS (Agilent, N-1) (Modo de iones negativos) (muestras de polaridad baja):

1. LC: serie 1200 de Agilent Technologies, Bomba binaria, Detector de haz de diodos. Columna Xbridge-C18, 2,5 µm, 2,1×30 mm. Fase móvil: B (MeOH) y A (disolución acuosa de HCOOH al 0,07%). Tasa de flujo: 0,4 mL/min a 30 °C. Detector: 214 nm, 254 nm. Tiempo de parada del gradiente, 6 min. Programa:

T (min)	B(%)	A(%)
0	80	20
0,2	80	20
0,8	5	95
3,8	5	95
4	80	20
6	80	20

2. MS: G6110A, LC/MS de cuadrupolo, Fuente de iones: ES-API, TIC: 50~900 m/z, Fragmentador: 60, Flujo del gas de secado: 10 L/min, Presión del nebulizador: 35 psi, Temperatura del gas de secado: 350 °C, Vcap: 3500V.

3. Preparación de las muestras: las muestras se disolvieron en metanol en una concentración de 1~10 µg/mL, después se filtraron a través de una membrana de filtración de 0,22 µm. Volumen de inyección: 1~10 µL.

HPLC analítica:

1. (Denominado «Aligent») serie 1200 de Agilent Technologies, Bomba cuaternaria, Detector de haz de diodos. Columna Ultimate AQ-C18, 5 µm, 4,6×250 mm. Fase móvil: B (MeOH) y A (disolución acuosa de TFA al 0,07%). Tasa de flujo: 1,00 mL/min a 30°C. Detector: 214 nm, 254 nm. Tiempo de parada del gradiente: 20 min. Programa:

ES 2 798 289 T3

T (min)	B(%)	A(%)
0	40	60
3	40	60
5	60	40
7	80	20
8	95	5
15	95	5
17	40	60
20	40	60

2. Preparación de las muestras: las muestras se disolvieron en metanol en una concentración de ~1 mg/mL, después se filtraron a través de una membrana de filtración de 0,22 µm. Volumen de inyección: 1~10 µL.

5 Denominado «JULY-L» o «SYN-001»

1. Serie 1200 de Agilent Technologies, Bomba cuaternaria, Detector de haz de diodos. Columna Nova-pak C18, 4 µm, 3,9×150 mm de Waters. Fase móvil: C (MeOH) y D (disolución acuosa de TFA al 0,07%). Tasa de flujo: 1,00 mL/min a 30 °C. Detector: 214 nm, 254 nm. Tiempo de parada del gradiente: 15 min. Programas:

10

Nombre del método: **SYN-001** (polaridad alta)

T (min)	C(%)	D(%)
0	5	95
2	5	95
5	12	88
6	40	60
7	95	5
10	95	5
12	60	40
13	5	95
15	5	95

Nombre del método: **JULY-L** (polaridad promedia y baja)

T (min)	C(%)	D(%)
0	20	80
2	20	80
4	40	60
5	70	30
6	95	5
10	95	5
11	70	20
12	20	80
15	20	80

15

2. Preparación de las muestras: las muestras se disolvieron en metanol en una concentración de ~1 mg/mL, después se filtraron a través de una membrana de filtración de 0,22 µm. Volumen de inyección: 1~10 µL.

Denominado «ZSJ-2»

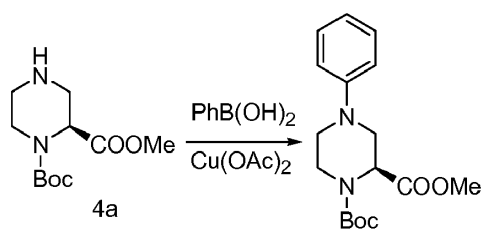
20

1. Serie 1200 de Agilent Technologies, Bomba cuaternaria, Detector de haz de diodos. Columna Nova-pak C18, 4 µm, 3,9×150 mm de Waters. Fase móvil: C (MeOH) y D (disolución acuosa de TFA al 0,07%). Tasa de flujo: 1,00 mL/min a 30°C. Detector: 214 nm, 254 nm. Tiempo de parada del gradiente: 30 min. Programa:

Nombre del método: **ZSJ-2**

T (min)	C(%)	D(%)
0	20	80
28	95	5
30	70	30

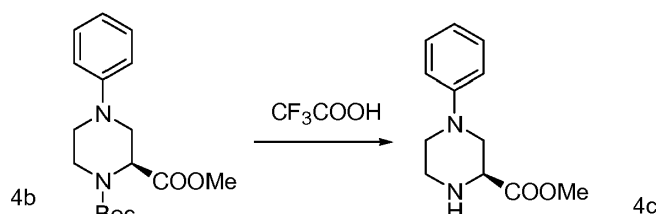
2. Preparación de las muestras: las muestras se disolvieron en metanol en una concentración de ~1 mg/mL, después se filtraron a través de una membrana de filtración de 0,22 µm. Volumen de inyección: 1~10 µL.

Ejemplo de referencia 1: Compuesto 4 ácido (S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-fenilpiperazin-2-carboxílico**1. Procedimiento para la preparación de 4b**

10

15

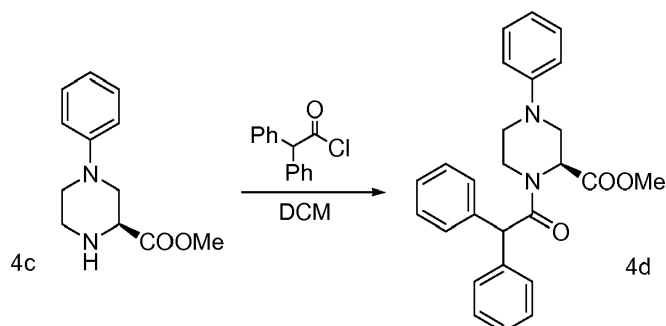
A una disolución agitada del compuesto 4a (100 mg, 0,41 mmol) y PhB(OH)₂ (75 mg, 0,61 mmol) en DCM (2 mL) se añadió Cu(OAc)₂ (22 mg, 0,12 mmol) a TA y la mezcla se agitó hasta el día siguiente, la TLC (MeOH:DCM=1:10) mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. La reacción se repitió en un lote más grande del compuesto 4a (1,0 g, 4,1 mmol), y las mezclas de reacción se combinaron y se lavaron con agua fría (20 mL) a continuación salmuera (10 mL x 2), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (EA:PE=1:50) para dar 4b (450 mg, 31%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent): R_t 3,35 min; m/z calculado para C₁₇H₂₄N₂O₄ [M+H]⁺ 321,2, [M+Na]⁺ 343,2, encontrado [M+H]⁺ 321,1, [M+Na]⁺ 343,1.

2. Procedimiento para la preparación de 4c

20

25

A una disolución agitada de 4b (0,45 g, 1,4 mmol) en DCM (5 mL) se añadió CF₃COOH (0,96 g, 8,4 mmol) a TA y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (MeOH:DCM= 10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en EA (5 mL), se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera (3 mL x 2), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar 4c (280 mg, 90 %) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent): R_t 2,57 min; m/z calculado para C₁₂H₁₇N₂O₂ [M+H]⁺ 221,1, encontrado [M+H]⁺ 221,1.

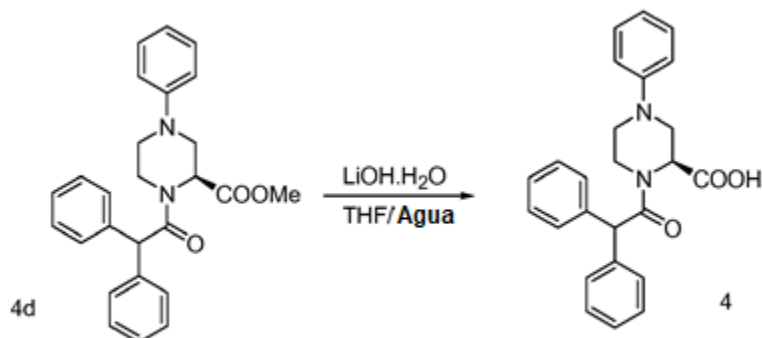
3. Procedimiento para la preparación de 4d

30

35

A una disolución agitada de 4c (260 mg, 1,18 mmol) y Et₃N (238 mg, 2,36 mmol) en DCM (5 mL) se añadió cloruro de difenilacetilo (408 mg, 1,77 mmol), preparado a partir de ácido difenilacético y cloruro de tionilo, a 0°C y la mezcla se agitó a TA durante 10 min, la TLC (MeOH:DCM=1:10) mostró que el material de partida se había consumido. Se añadió DCM/agua (5 mL/ 10 mL), se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (5 mL x 2), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 20:1 a 10:1) para dar 4d (350 mg, 71%) como un sólido blanquecino. LC-MS (Agilent): R_t 3,30 min; m/z calculado para C₂₆H₂₇N₂O₃ [M+H]⁺ 415,2, [M+Na]⁺ 437,2, encontrado [M+H]⁺ 415,2, [M+Na]⁺ 437,2.

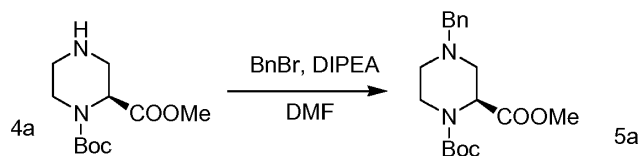
4. Procedimiento para la preparación de 4



5 A una disolución agitada de 4d (350 mg, 0,84 mmol) en THF (7 mL) se añadió una disolución de LiOH.H₂O (53 mg, 1,27 mmol) en agua (3 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (MeOH:DCM=1:10) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró al vacío para eliminar la mayor parte del THF. El residuo se repartió entre EA (3 mL) y agua (10 mL), y la mezcla se acidificó hasta pH 3-4 con HCl 1M. La fase orgánica se lavó con salmuera (5 mL x 2), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El 4 bruto se lavó con *n*-hexano para dar 4 puro (280 mg, 82 %) como un sólido blanquecino. LC-MS (Agilent): R_t 3,25 min; m/z calculado para C₂₅H₂₄N₂O₃ [M+H]⁺ 401,2, [M+Na]⁺ 423,2, encontrado [M+H]⁺ 401,2, [M+Na]⁺ 423,2. HPLC (214 y 254 nm): R_t 13,53 min.

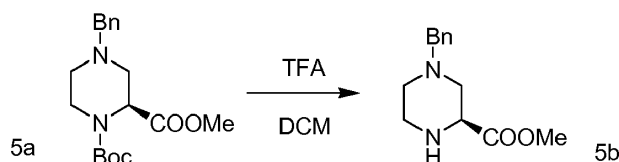
Ejemplo de referencia 2: Compuesto 5 ácido (S)-4-bencil-1-(2,2-difenilacetil)piperazin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación del Compuesto 5a



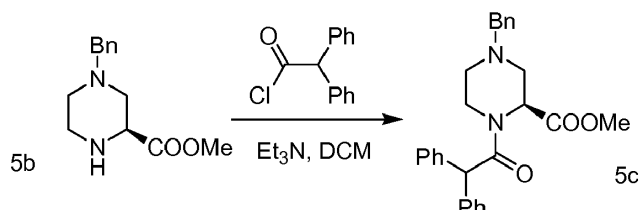
15 A una disolución de 4a (0,5 g, 2,0 mmol) en DMF (10 mL) a 0°C se añadieron DIPEA (317,4 mg, 2,45 mmol) y bromuro de bencilo (359,1 mg, 2,1 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 40 min, la TLC (PE:EA=4:1) mostró que el material de partida se había consumido. Se añadió agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con EA (30 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 5a (650 mg, 97%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent): R_t 3,28 min; m/z calculado para C₁₈H₂₆N₂O₄ [M+H]⁺ 335,1, encontrado [M+H]⁺ 335,1.

2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 5b



25 A una disolución de 5a (650 mg, 1,95 mmol) en DCM (8 mL) se añadió TFA (1,34 g, 11,7 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=4:1) mostró que el material de partida se había consumido. El disolvente se eliminó al vacío, se añadieron agua (15 mL) y Et₂O (15 mL), y se separó la capa orgánica. La fase acuosa se ajustó a pH 8 con una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con DCM (15 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar 5b (300 mg, 65%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent): R_t 0,77 min; m/z calculado para C₁₃H₁₈N₂O₂ [M+H]⁺ 235,1, encontrado [M+H]⁺ 235,1.

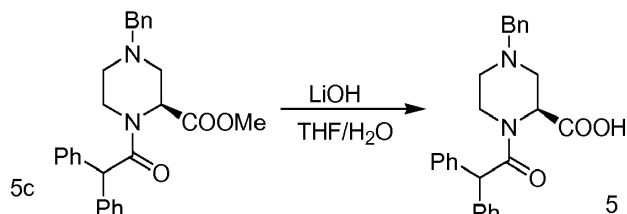
3. Procedimiento para la preparación del Compuesto 5c



35 A una disolución del compuesto 5b (300 mg, 1,28 mmol) en DCM (6 mL) se añadieron Et₃N (194 mg, 1,92 mmol) y una disolución de cloruro de difenilacetilo (354 mg, 1,54 mmol) en DCM (2 mL), y la mezcla se agitó a TA durante 30 min, la TLC mostró que el material de partida se había consumido. Se añadió agua (10 mL), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con

Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La purificación mediante columna de sílice (PE:EA = de 1:0 a 3:1) dio 5c (470 mg 85%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): R_t 3,30 min; m/z calculado para C₂₇H₂₈N₂O₃ [M+H]⁺ 429,2, encontrado [M+H]⁺ 429,2.

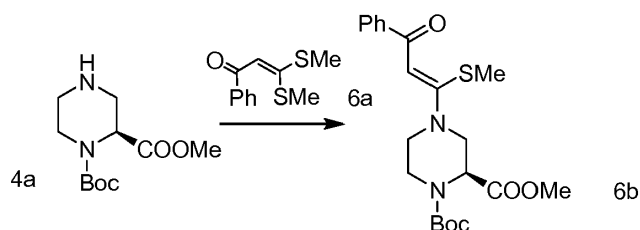
4. Procedimiento para la preparación de 5



A una disolución del compuesto 5c (250 mg, 0,58 mmol) en THF/agua (6 mL/2 mL) se añadió LiOH (73,5 mg, 1,75 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó al vacío, se añadieron agua (20 mL) y Et₂O (10 mL), y se eliminó la fase de Et₂O. Se añadió DCM (10 mL) y la capa acuosa se ajustó a pH 2-3 con una disolución acuosa 1 M de HCl. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar 5 (220 mg, 91%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): R_t 3,30 min; m/z calculado para C₂₆H₂₆N₂O₃ [M+H]⁺ 415,2, encontrado [M+H]⁺ 415,2. HPLC (214 y 254 nm): R_t 14, 18 min.

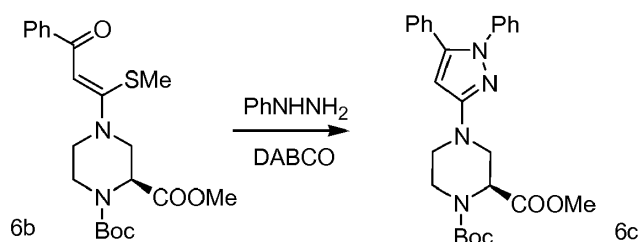
15 Ejemplo 3: Compuesto 6 ácido (S)-4-(1,5-difenil-1H-pirazol-3-il)-1-(2,2-difenilacetil)piperazin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 6b



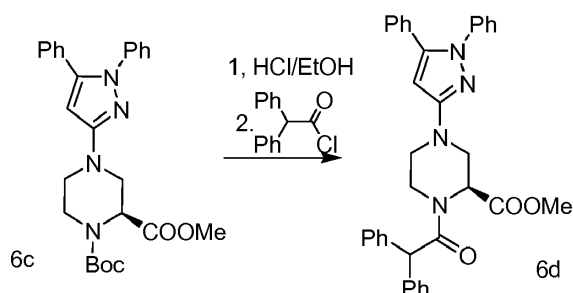
Una mezcla del 4a (2,00 g, 13,8 mmol) y 6a (9,34 g, 41,6 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento de *Tetrahedron*, 2010, **66**, 2843) en tolueno (40 mL) se calentó a 130°C en un tubo sellado durante 3 horas, la TLC (DCM:MeOH=20:1) mostró que el material de partida se había consumido. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de Al₂O₃ (PE:EA= de 10:1 a 4:1) para dar 6b (600 mg, 16%) como un aceite amarillo espeso. LC-MS (Agilent): R_t 3,27 min; m/z calculado para C₂₁H₂₈N₂O₅S [M+H]⁺ 421,2, [M+Na]⁺ 443,2, encontrado [M+H]⁺ 421,2, [M+Na]⁺ 443,2.

2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 6c



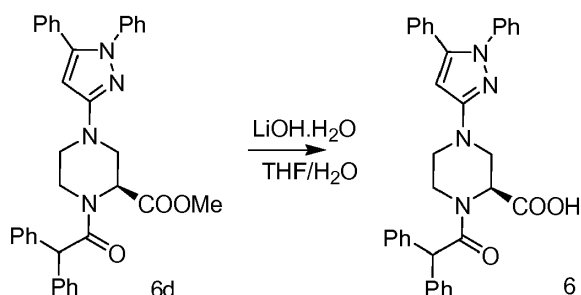
Una mezcla de 6b (600 mg, 1,42 mmol), DABCO (192 mg, 1,71 mmol) y PhNHNH₂ (185 mg, 1,71 mmol) en *t*-BuOH (30 mL) se calentó a reflujo hasta el día siguiente, la TLC (PE:EtOAc=2:1) mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. La mezcla se enfrió hasta TA y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EA (30 mL) y se lavó con una disolución acuosa 0,1 M de HCl (20 mL x 2) y salmuera, después se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía (PE:EA = de 50:1 a 20:1) dio 6c (200 mg, 30%) como un sólido amarillo. LC-MS (Agilent): R_t 3,44 min; m/z calculado para C₂₆H₃₀N₄O₄ [M+H]⁺ 463,2, [M+Na]⁺ 485,2, encontrado [M+H]⁺ 463,2, [M+Na]⁺ 485,2.

3. Procedimiento para la preparación del Compuesto 6d



Una disolución de 6c (200 mg, 0,43 mmol) en HCl/EtOH 4 M (5 mL) se agitó a TA durante 3 horas, la TLC (PE:EA=4:1) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se repartió entre DCM (20 mL) y agua (20 mL). La capa acuosa se basificó a pH 7-8 con una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL x 1), se secaron con Na₂SO₄ y se filtraron. Al filtrado se añadieron Et₃N (53 mg, 0,52 mmol) y cloruro de difenilacetilo (109 mg, 0,47 mmol), y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=20:1) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se lavó con salmuera (8 mL x 2), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 50:1 a 4:1) para dar 6d (140 mg, 58%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): R_t 3,50 min; m/z calculado para C₃₅H₃₂N₄O₃ [M+H]⁺ 557,3, encontrado [M+H]⁺ 557,3.

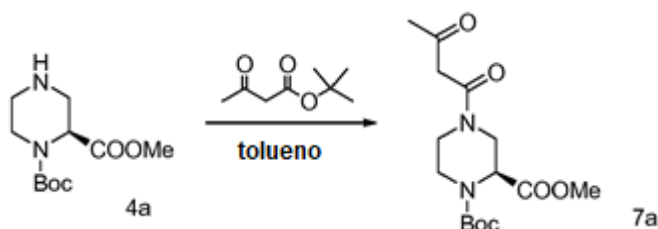
4. Procedimiento para la preparación de 6



A una mezcla de 6d (130 mg, 0,23 mmol) en THF (5 mL) y H₂O (1 mL) se añadió LiOH.H₂O (24 mg, 0,58 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=4:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en agua (30 mL) y se lavó con PE (20 mL). La capa acuosa se acidificó a pH 2-3 con una disolución acuosa 3 M de HCl y el precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido se disolvió en DCM, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar 120 mg de un sólido, que se recrystalizó en EA/PE para dar 6 (80 mg, 64%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): R_t 3,52 min; m/z calculado para C₃₄H₃₀N₄O₃ [M+H]⁺ 543,2, encontrado [M+H]⁺ 543,2. HPLC (214 y 254 nm): R_t 8,55 min.

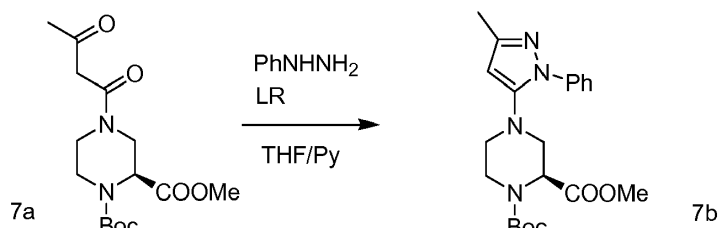
Ejemplo 4: Compuesto 7 ácido (S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piperazin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación del Compuesto 7a



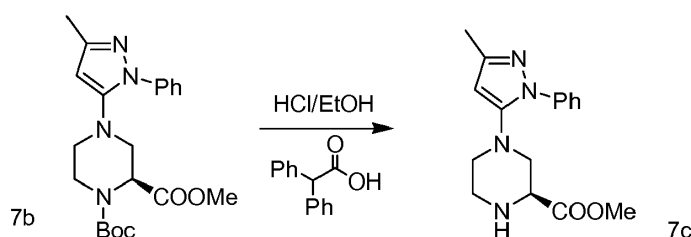
Una mezcla del compuesto 4a (600 mg, 2,5 mmol) y acetoacetato de *tert*-butilo (427 mg, 2,7 mmol) en tolueno (10 mL) se calentó a 100°C hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. La mezcla se enfrió hasta TA, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida (PE:EA= de 10:1 a 4:1) para dar 7a (770 mg, 95%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent): R_t 3,19 min; m/z calculado para C₁₅H₂₄N₂O₆ [M+H]⁺ 329,2, [M+Na]⁺ 351,2, [M+H- *t*-Bu]⁺ 272,2, encontrado [M+H]⁺ 329,2, [M+Na]⁺ 351,2, [M+H- *t*-Bu]⁺ 272,2.

2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 7b



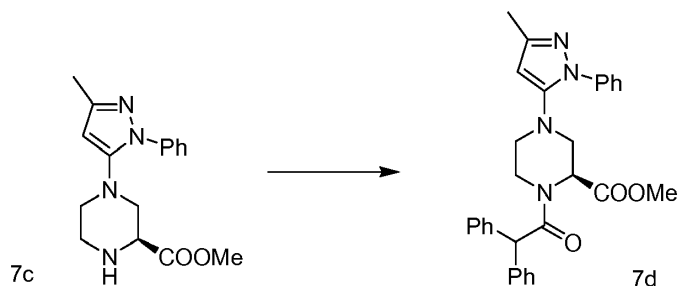
Una mezcla de 7a (600 mg, 1,8 mmol), PhNHNH₂ (217 mg, 2,0 mmol) y reactivo de Lawesson (808 mg, 2,0 mmol) en THF/piridina (10 mL/1 mL) se agitó a TA durante 30 min y a continuación se calentó a 55°C durante 4 h, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La reacción se enfrió hasta TA, y se repartió entre EA (20 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa 1 M de HCl, salmuera y se secó con Na₂SO₄, a continuación se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 10:1 a 4:1) para dar 7b (400 mg, 54%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent): R_t 3,47 min; m/z calculado para C₂₁H₂₈N₄O₄ [M+H]⁺ 401,2, encontrado [M+H]⁺ 401,2.

3. Procedimiento para la preparación del Compuesto 7c



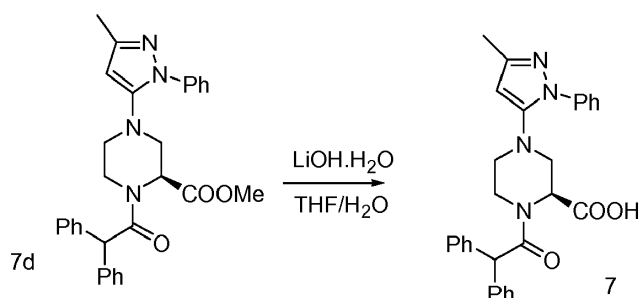
Una mezcla del compuesto 7b (400 mg, 1,0 mmol) en una disolución 4 M de HCl/EtOH (10 mL) se agitó a TA durante 4 h, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se repartió entre DCM (10 mL) y agua (10 mL), y la capa acuosa se basificó a pH 8-9 con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL x 2), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar la amina desprotegida (250 mg) como un aceite incoloro, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS (Waters): R_t 4,16 min; m/z calculado para C₁₆H₂₀N₄O₂ [M+H]⁺ 301,2, [M+Na]⁺ 323,1, encontrado [M+H]⁺ 301,2, [M+Na]⁺ 323,2.

4. Procedimiento para la preparación del Compuesto 7d



El 7c (250 mg) se disolvió en DCM (15 mL) y se añadió ácido difenilacético (195 mg, 0,92 mmol) seguido de EDCI.HCl (238 mg, 1,24 mmol) y DMAP (cat). La mezcla se agitó a continuación a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se diluyó con DCM (15 mL) y se lavó con salmuera (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 10:1) para dar 7d (250 mg, 50% para dos pasos) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): R_t 3,40 min; m/z calculado para C₃₀H₃₀N₄O₃ [M+H]⁺ 495,2, [M+Na]⁺ 517,2, encontrado [M+H]⁺ 495,3, [M+Na]⁺ 517,3.

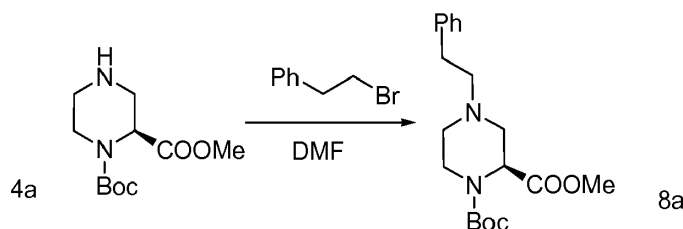
5. Procedimiento para la preparación del Compuesto 7



A una disolución de 7d (250 mg, 0,51 mmol) en THF/H₂O (5 mL/1 mL) se añadió LiOH.H₂O (53 mg, 1,26 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=1:2) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en agua (30 mL) y se lavó con Et₂O (20 mL). La capa acuosa se enfrió en un baño de hielo-agua y se acidificó a pH 4-5 con una disolución acuosa 1 M de HCl. El precipitado blanco resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (15 mL x 2) y se secó a 50°C hasta el día siguiente para dar 7 (190 mg, 78%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): R_t 3,43 min; m/z calculado para C₂₉H₂₈N₄O₃ [M+H]⁺ 481,2, encontrado [M+H]⁺ 481,2. HPLC (214 y 254 nm): R_t 8,15 min.

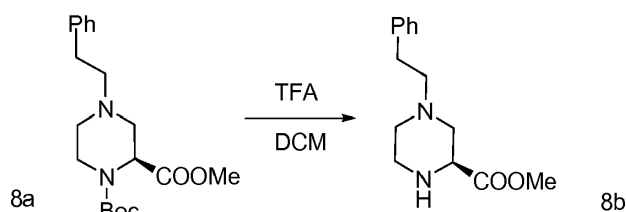
Ejemplo de referencia 5: Compuesto 8 ácido (S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-fenilpiperazin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 8a



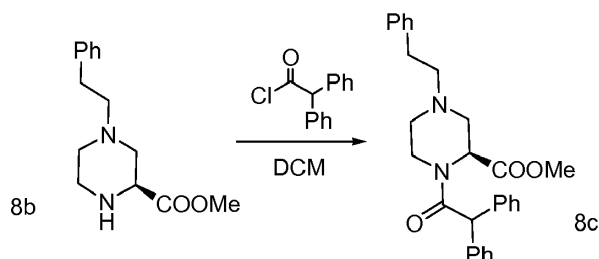
A una disolución agitada de 4a (500 mg, 2,05 mmol) en DMF (10 mL) se añadieron DIPEA (310 mg, 2,4 mmol) y 2-bromoetilbenceno (359 mg, 2,1 mmol), y la mezcla se calentó a 70°C hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. Se añadió agua (15 mL) y la mezcla se extrajo con EA (10 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL x 2), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron *al vacío* para dar 8a bruto (1,0 g) como un aceite incoloro, que se utilizó directamente en el siguiente paso. LC-MS (Agilent): R_t 3,32 min; m/z calculado para C₂₉H₂₈N₂O₄ [M+H]⁺ 349,2, encontrado [M+H]⁺ 349,2.

2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 8b



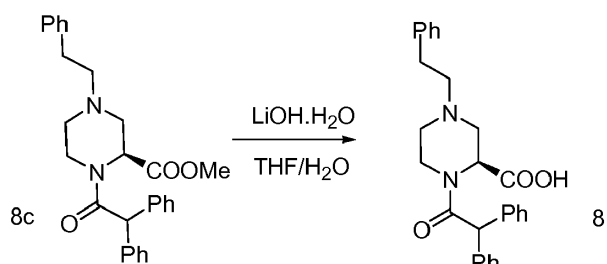
A una disolución agitada de 8a (700 mg, 1,93 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TFA (1,32 g, 11,58 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 5 h, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, y el residuo se diluyó con agua (10 mL) y se lavó con Et₂O (5 mL x 2). La capa acuosa se basificó a pH 9-10 con una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con DCM (10 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL x 2), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar 8b (300 mg) como un aceite incoloro, que se utilizó directamente en el siguiente paso.

3. Procedimiento para la preparación de 8c



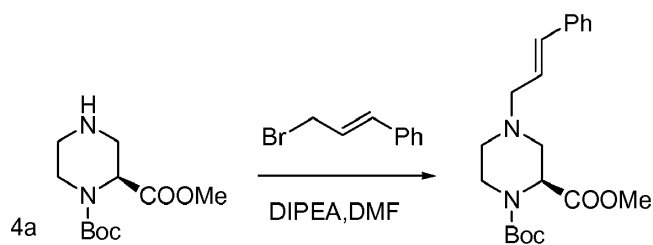
A una disolución agitada de 8b (300 mg, 1,2 mmol) en DCM (5 mL) a 0°C se añadieron Et₃N (243 mg, 2,4 mmol) y cloruro de difenilacetilo (331 mg, 1,44 mol), y la mezcla se agitó a continuación a TA durante 1 h, la TLC (DCM:MeOH=20:1) mostró que el material de partida se había consumido. Se añadieron DCM (5 mL) y agua (5 mL), la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 mL x 2), se secó con Na₂SO₄ y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM:MeOH= de 1:0 a 20:1) para dar 8c (300 mg, 62%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent): R_t 3,38 min; m/z calculado para C₂₈H₃₀N₂O₃ [M+Na]⁺ 465,2, encontrado [M+Na]⁺ 465,2.

4. Procedimiento para la preparación de 8



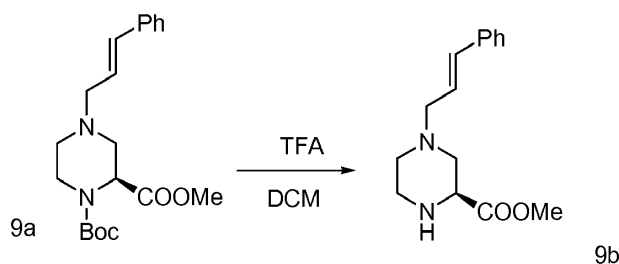
A una disolución agitada de 8c (300 mg, 0,67 mmol) en THF (7 mL) a 0°C se añadió una disolución de LiOH.H₂O (42 mg, 1,0 mmol) en agua (3 mL) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío* y la disolución acuosa resultante se lavó con éter (5 mL x 2). Se añadió EA (5 mL) y la capa acuosa se acidificó a pH 2~3 con una disolución acuosa 1 M de HCl. La capa orgánica se recogió y se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío* para dar 8 bruto, que se lavó con hexano para dar 8 puro (90 mg, 31 %) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): R_t 3,13 min; m/z calculado para C₂₇H₂₈N₂O₃ [M+H]⁺ 429,2, encontrado [M+H]⁺ 429,2. HPLC (214 y 254 nm): R_t 11,49 min.

10 **Ejemplo de referencia 6: Compuesto 9 ácido (S)-4-cinnamil-1-(2,2-difenilacetil)piperazin-2-carboxílico**
1. Procedimiento para la preparación de 9a



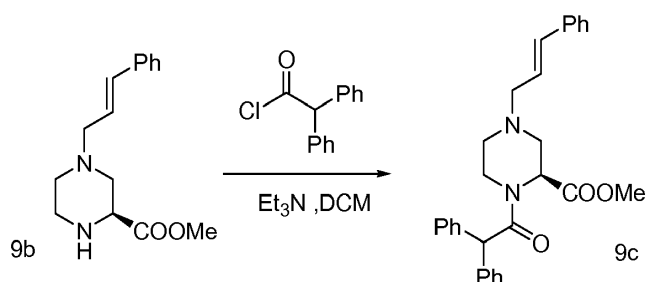
A una disolución agitada del compuesto 4a (500 mg, 2,05 mmol) en DMF (8 mL) a 0°C se añadieron DIPEA (318 mg, 2,46 mmol) y bromuro de *trans*-cinnamilo (444 mg, 2,25 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 5 h, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. Se añadió agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con EA (20 mL x 2). Las capas se separaron, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron con Na₂SO₄. El disolvente se eliminó *al vacío* para dar 9a bruto (0,8 g) como un aceite amarillo, que se utilizó directamente en el siguiente paso. LC-MS (Agilent): R_t 3,11 min; m/z calculado para C₂₀H₂₈N₂O₄ [M+H]⁺ 361,2, encontrado [M+H]⁺ 361,2.

20 **2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 9b**



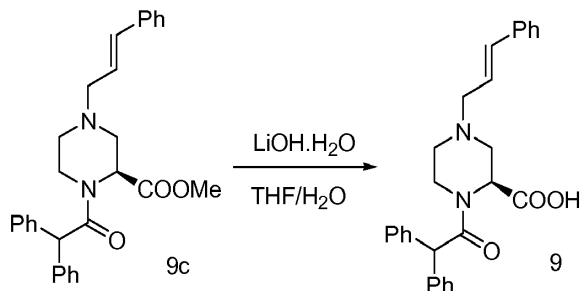
A una disolución del compuesto 9a (0,8 g, 2,2 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TFA (1,5 g, 13,3 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, y el residuo se disolvió en agua (20 mL) y se lavó con Et₂O (15 mL). Se añadió DCM (15 mL) y la capa acuosa se basificó a pH 7-8 con una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío* para dar 9b (600 mg, 100%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent): R_t 2,78 min; m/z calculado para C₁₅H₂₀N₂O₂ [M+H]⁺ 261,1, encontrado [M+H]⁺ 261,1.

30 **3. Procedimiento para la preparación de 9c**



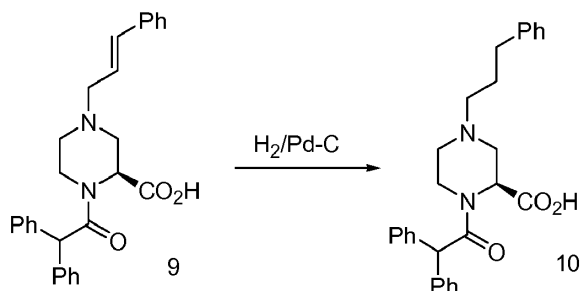
A una disolución de 9b (600 mg, 2,3 mmol) en DCM (15 mL) a 0°C se añadieron Et₃N (354 mg, 3,5 mmol) y cloruro de difenilacetilo (650,0 mg, 2,8 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 10 min, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. Se añadió agua (20 mL), las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante columna de sílice (PE:EA = de 10:1 a 4:1) dio 9c (700 mg, 70%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): R_t 3,17min; m/z calculado para C₂₉H₃₀N₂O₃ [M+H]⁺ 455,2, encontrado [M+H]⁺ 455,2.

4. Procedimiento para la preparación de 9



A una mezcla agitada de 9c (700 mg, 1,5 mmol) en THF/agua (10 mL/3 mL) se añadió LiOH.H₂O (194 mg, 4,5 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío*, y el residuo se disolvió en agua (20 mL) y se lavó con Et₂O (15 mL). Se añadió DCM (15 mL) y la capa acuosa se acidificó a pH 2-3 con una disolución acuosa 1 M de HCl. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La recristalización en EA/PE dio 9 (500 mg, 75%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): R_t 3,18 min; m/z calculado para C₂₈H₂₈N₂O₃ [M+H]⁺ 441,2, encontrado [M+H]⁺ 441,2. HPLC (214 y 254 nm): R_t 11,87 min.

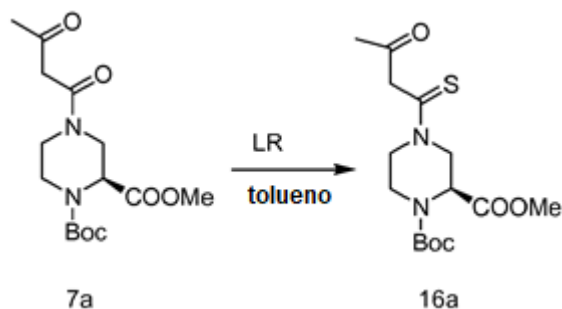
Ejemplo de referencia 7: Compuesto 10 ácido (S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(3-fenilpropil)piperazin-2-carboxílico



A una disolución del compuesto 9 (300 mg, 0,68 mmol) en EA (10 mL) se añadió Pd/C al 10% (30 mg) y la mezcla se agitó a TA en una atmósfera de H₂ (presión de 1 atm) hasta el día siguiente, el análisis por LCMS mostró que el material de partida se había consumido. El catalizador se eliminó por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La purificación mediante columna de sílice (DCM:MeOH= de 1:0 a 20:1) dio 10 (100 mg, 33%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): R_t 3,15 min; m/z calculado para C₂₈H₃₀N₂O₃ [M+H]⁺ 443,2, encontrado [M+H]⁺ 443,2. HPLC (214 y 254 nm): R_t 11,72 min.

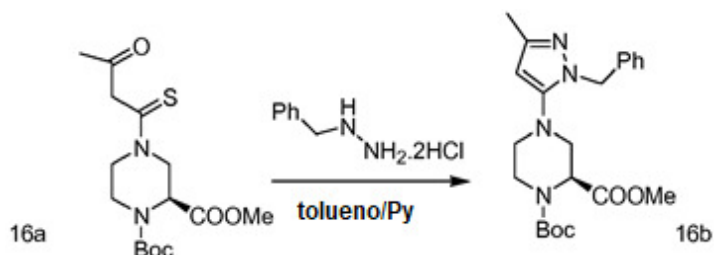
Ejemplo 8: Compuesto 16 ácido (S)-4-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-1-(2,2-difenilacetil)piperazin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación del Compuesto 16a



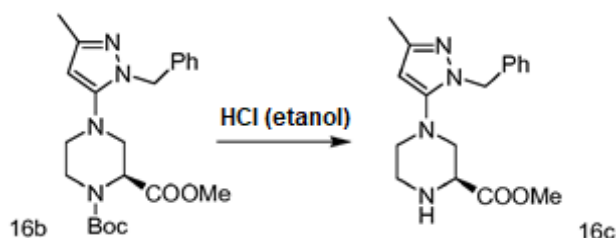
A una disolución de 7a (400 mg, 1,2 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió reactivo de Lawesson (747 mg, 0,6 mmol) y la mezcla se calentó a 75°C hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=20:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante columna de sílice (PE:EA= de 10:1 a 4:1) para dar 16a (120 mg, 29%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent): R_t 3,33 min; m/z calculado para C₁₅H₂₄N₂O₅ [M+Na]⁺ 367,1, encontrado [M+Na]⁺ 367,1.

2. Procedimiento para la preparación de 16b



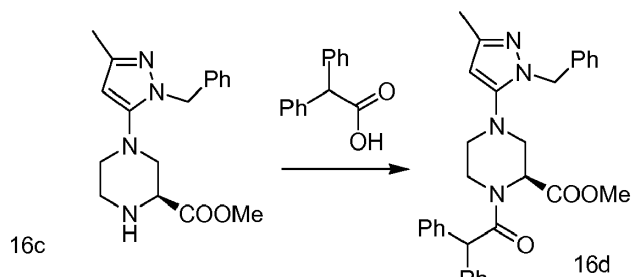
A una disolución de 16a (120 mg, 0,35 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió BnNHNH₂·2HCl (81,6 mg, 0,42 mmol). Se añadieron dos gotas de piridina y la mezcla se calentó a 90°C hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante columna de sílice (PE:EA= de 10:1 a 4:1) para dar 16b (100 mg, 69%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent): R_t 3,66 min; m/z calculado para C₂₂H₃₀N₄O₄ [M+H]⁺ 415,2, [M+Na]⁺ 437,3, [M+H]⁺ 415,2, [M+Na]⁺ 437,2.

3. Procedimiento para la preparación de 16c



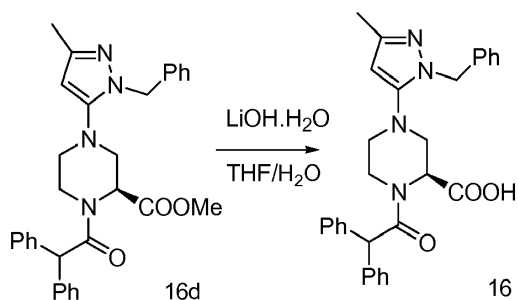
Una mezcla de 16b (100 mg, 0,24 mmol) en una disolución 4 M de HCl/EtOH (5 mL) se agitó a TA durante 3 h, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. La mayor parte del etanol se eliminó *al vacío*, y el residuo se diluyó con agua (10 mL) y se lavó con Et₂O (10 mL). La capa acuosa se basificó a pH 7-8 con una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con DCM (10 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 16c (75 mg, 100%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent): R_t 3,33 min; m/z calculado para C₁₇H₂₂N₄O₂ [M+H]⁺ 315,2, [M+Na]⁺ 337,2, [M+H]⁺ 315,2, [M+Na]⁺ 337,1.

4. Procedimiento para la preparación del Compuesto 16d



A una disolución de 16c (70,0 mg, 0,22 mmol) y ácido difenilacético (52,0 mg, 0,25 mmol) en DCM (5 mL) se añadieron EDCI·HCl (85,5 mg, 0,44 mmol) y DMAP (5% mol), y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con disolución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró *al vacío*. La purificación mediante columna de sílice (PE: EA = de 10:1 a 5:1) dio 16d (95 mg, 86%) como un sólido amarillo. LC-MS (Agilent): R_t 3,53 min; m/z calculado para C₃₁H₃₂N₄O₃ [M+H]⁺ 509,2, [M+Na]⁺ 531,3, [M+H]⁺ 509,2, [M+Na]⁺ 531,2.

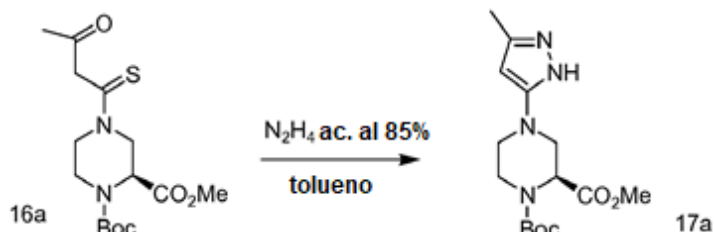
5. Procedimiento para la preparación de 16



A una mezcla de 16d (90,0 mg, 0,18 mmol) en THF/agua (6 mL/2 mL) se añadió LiOH·H₂O (22,3 mg, 0,53 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío*, y el residuo se disolvió en agua (20 mL) y se lavó con Et₂O (15 mL). La capa acuosa se acidificó a pH 3 con una disolución acuosa 1 M de HCl, y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar 16 (55 mg, 63%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): R_t 3,48 min; m/z calculado para C₃₀H₃₀N₄O₃ [M+H]⁺ 495,2, encontrado [M+H]⁺ 495,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): R_t 8,21 min.

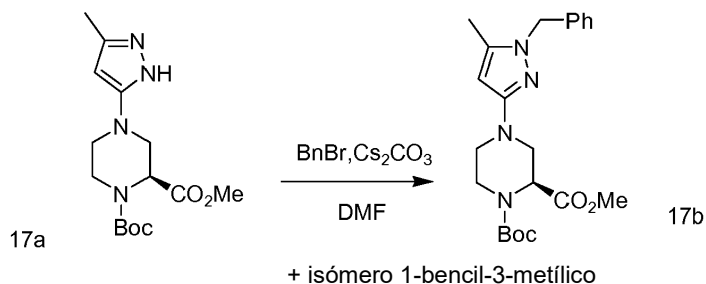
Ejemplo de referencia 9: Compuesto 17 ácido (S)-4-(1-bencil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(2,2-difenilacetil)piperidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 17a



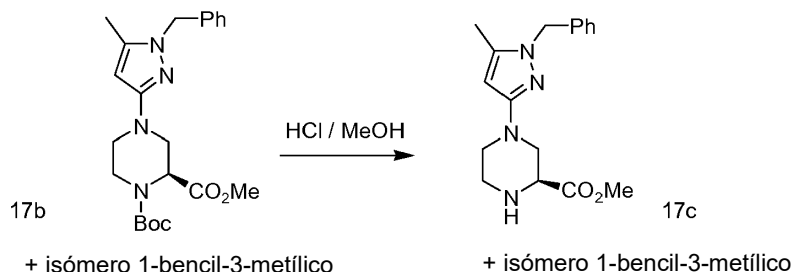
A una disolución de 16a (450 mg, 1,3 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió N₂H₄NH₂·H₂O (disolución al 85% en agua, 197 mg, 3,4 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=20:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH= de 100:1 a 50:1) para dar 17a (350 mg, 83%) como un sólido amarillo. LC-MS (Agilent): R_t 3,64 min; m/z calculado para C₁₅H₂₄N₄O₄ [M+H]⁺ 325,2, encontrado [M+H]⁺ 325,2.

2. Procedimiento para la preparación de 17b



Una mezcla de 17a (320 mg, 0,99 mmol), bromuro de bencilo (186 mg, 1,09 mmol) y Cs₂CO₃ (387 mg, 1,2 mmol) en DMF (8 mL) se calentó a 45°C hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=20:1) mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. La mezcla se enfrió hasta TA, se vertió en hielo-agua (30 mL) y se extrajo con EA (20 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH= de 1:0 a 20:1) dio 17b (300 mg, 73%) como un aceite amarillo y material de partida recuperado (60 mg, 19%). LC-MS (Agilent): R_t 3,93 min; m/z calculado para C₂₂H₃₀N₄O₄ [M+H]⁺ 415,2, encontrado, [M+H]⁺ 415,2.

3. Procedimiento para la preparación de 17c

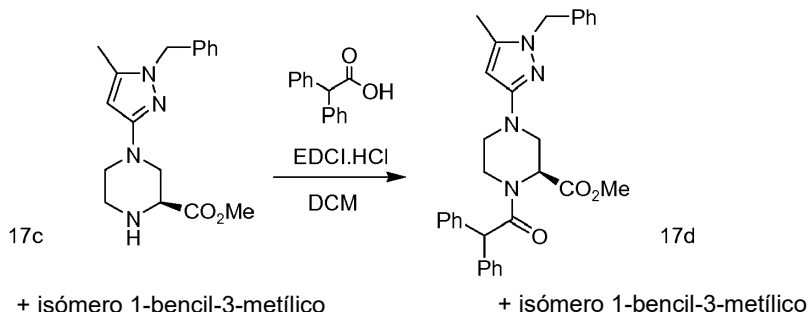


Una mezcla de 17b (300 mg, 0,72 mmol) en una disolución 4 M de HCl/MeOH se agitó a TA durante 3 h, la TLC mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, y el residuo se repartió entre DCM (20 mL) y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo además con DCM (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 17c bruto (240 mg, >100%) como un aceite amarillo, que se utilizó directamente en el

siguiente paso. LC-MS (Agilent): R_t 3,32 min; m/z calculado para $C_{17}H_{22}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 315,2, $[M+Na]^+$ 337,2, encontrado, $[M+H]^+$ 315,2, $[M+Na]^+$ 337,2.

4. Procedimiento para la preparación de 17d

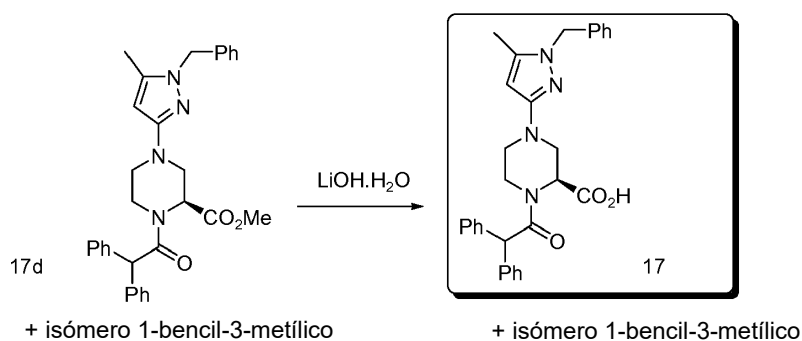
5



10 A una disolución de 17c (240 mg, 0,76 mmol) y ácido difenilacético (195 mg, 0,92 mmol) en DCM (10 mL) se añadió EDCI.HCl (190 mg, 0,99 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH= de 1:0 a 20:1) para dar 17d (320 mg, 82%) como un aceite incoloro espeso. LC-MS (Agilent): R_t 3,98 min; m/z calculado para $C_{31}H_{32}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 509,3, $[M+Na]^+$ 531,3, $[M+H]^+$ 509,3, $[M+Na]^+$ 531,2.

15

5. Procedimiento para la preparación de 17



20

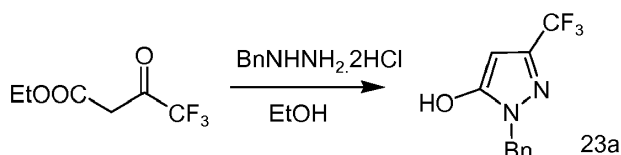
25 A una mezcla de 17d (160 mg, 0,31 mmol) en THF/agua (10 mL/1,5 mL) se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (40 mg, 0,94 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, el análisis por LCMS mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío* y el residuo se disolvió en agua (10 mL), se acidificó a pH 4-5 con una disolución acuosa 3 M de HCl y se extrajo con DCM (15 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 17 y 16 en una relación 4:1 (150 mg, 98%) como un sólido blanco. La relación se determinó mediante la integración del espectro de RMN de 1H . LC-MS (Agilent): R_t 4,01 min; m/z calculado para $C_{30}H_{30}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 495,2, encontrado $[M+H]^+$ 495,3. HPLC (214 y 254 nm): R_t 9,21 min.

30

Ejemplo 10: Compuesto 23 ácido (S)-4-(1-bencil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1-(2,2-difenilacetil)piperazin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 23a

35

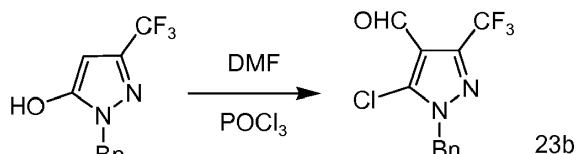


40

Una mezcla de 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (4,72 g, 25,6 mmol), diclorhidrato de bencil-hidrazina (5,00 g, 25,63 mmol) y $TsOH \cdot H_2O$ (490 mg, 2,56 mmol) en EtOH (30 mL) se calentó a reflujo hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se repartió entre EA (15 mL) y agua (15 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 mL x 2), se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se recrystalizó en Et_2O para dar 23a (2,22 g, 36%) como un sólido blanco. LC-MS

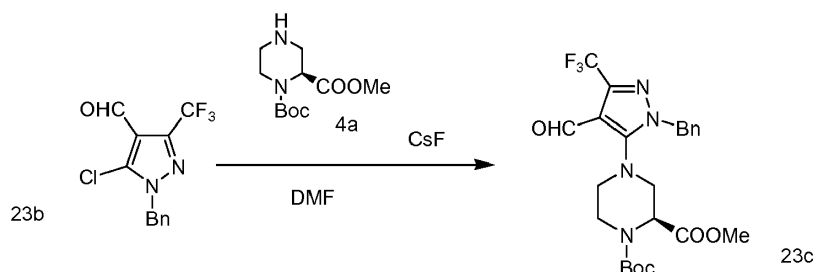
(Agilent): R_t 3,75 min; m/z calculado para $C_{11}H_9F_3N_2O$ $[M+H]^+$ 243,1, $[M+Na]^+$ 265,1, encontrado $[M+H]^+$ 243,1, $[M+Na]^+$ 265,1.

2. Procedimiento para la preparación de 23b



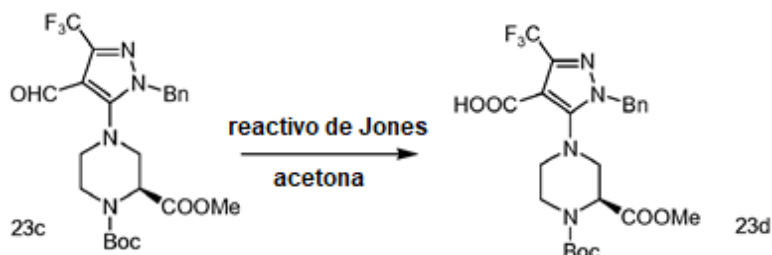
5 A una mezcla de 23a (2,22 g, 9,17 mmol) y DMF (2,68 g, 36,7 mol) se añadió $POCl_3$ (10 mL) gota a gota a $0^\circ C$. La mezcla se calentó a continuación a $80^\circ C$ en una atmósfera de N_2 durante 5 h, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se dejó enfriar hasta TA, se vertió en hielo-agua (150 mL) y se extrajo con EA (50 mL). A la capa orgánica se añadió agua (40 mL) y la capa acuosa se ajustó a pH 7 con K_2CO_3 . La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (40 mL), se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 10:1) para dar 23b (1,78 g, 67%) como un aceite amarillo espeso. LC-MS (Agilent): R_t 4,08 min; m/z calculado para $C_{12}H_8ClF_3N_2O$ $[M+H]^+$ 289,0. $[M+Na]^+$ 311,0, encontrado $[M+H]^+$ 289,0. $[M+Na]^+$ 311,0.

3. Procedimiento para la preparación de 23c



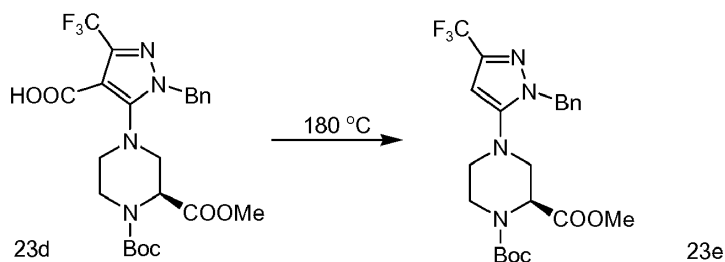
15 Una mezcla de 23b (1,78 g, 6,16 mmol), 4a (1,81 g, 7,40 mmol) y CsF (6,55 g, 43,2 mmol) en DMF (30 mL) se calentó a $80^\circ C$ en una atmósfera de N_2 hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se dejó enfriar hasta TA, se vertió en hielo-agua (250 mL) y se extrajo con EA (80 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 25:1 a 10:1) para dar 23c (1,29 g, 42%) como un sólido rojo. LC-MS (Agilent): R_t 4,43 min; m/z calculado para $C_{23}H_{27}F_3N_4O_5$ $[M-Boc+H]^+$ 397,1. $[M+Na]^+$ 519,2, encontrado $[M-Boc+H]^+$ 397,1. $[M+Na]^+$ 519,2.

4. Procedimiento para la preparación de 23d



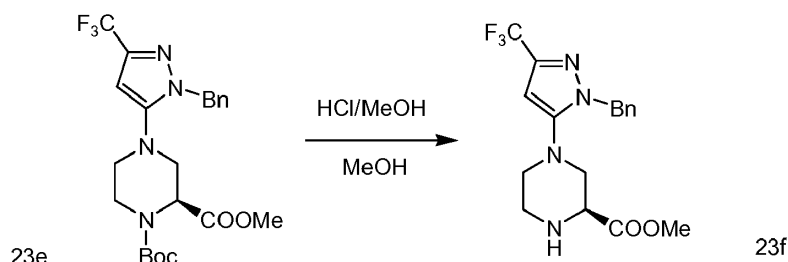
20 A una disolución de 23c (1,29 g, 2,60 mmol) en acetona (30 mL) a $0^\circ C$ se añadió reactivo de Jones (7,0 mL, 5,2 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a $0^\circ C$ durante 2 h, la TLC (PE:EA=4:1) mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. La reacción se desactivó con isopropanol (3 mL), se agitó durante 5 min, a continuación se filtró para eliminar el precipitado y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en agua (20 mL), se basificó a pH 8 con Et_3N y se extrajo con DCM (15 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL x 2), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 10:1 a 4:1) para dar 23d (450 mg, 34%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): R_t 4,25 min; m/z calculado para $C_{23}H_{27}F_3N_4O_6$ $[M-Boc+H]^+$ 413,1, $[M+H]^+$ 513,2, $[M+Na]^+$ 535,2, encontrado $[M-Boc+H]^+$ 413,1, $[M+H]^+$ 513,2, $[M+Na]^+$ 535,2.

5. Procedimiento para la preparación de 23e



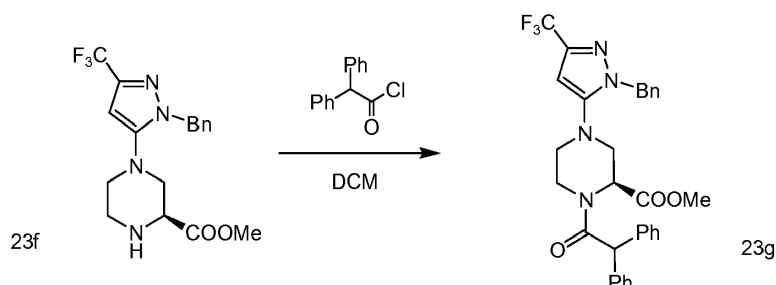
Se calentó 23d (380 mg, 0,74 mmol) a 180 °C en una atmósfera de N₂ durante 2 h, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido, a continuación se enfrió hasta TA para dar 23e (300 mg) como un aceite gris, que se utilizó directamente en el siguiente paso. LC-MS (Agilent): R_t 3,96 min; m/z calculado para C₂₂H₂₇F₃N₄O₄ [M+H]⁺ 469,2, [M+Na]⁺ 491,2, encontrado [M+H]⁺ 469,2, [M+Na]⁺ 491,2.

6. Procedimiento para la preparación de 23f



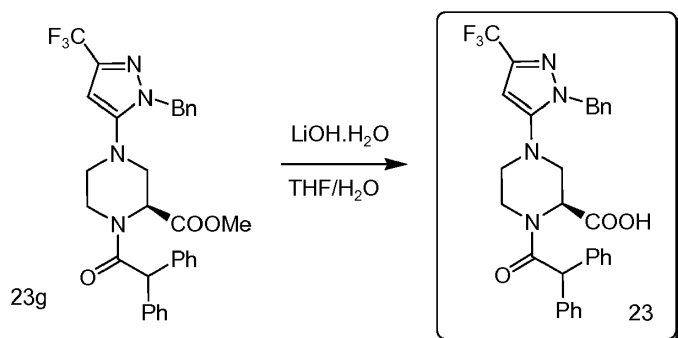
A una disolución de 23e (300 mg) en MeOH (5 mL) se añadió una disolución 4 M de HCl/MeOH (25 mL) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en agua (20 mL) y se lavó con Et₂O. La fase acuosa se basificó a pH 7~8 con K₂CO₃ y se extrajo con EA (15 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 7:1 a 1:1) para dar 23f (100 mg, 42%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent): R_t 3,76 min; m/z calculado para C₁₇H₁₉F₃N₄O₂ [M+H]⁺ 369,2, [M+Na]⁺ 391,2, encontrado [M+H]⁺ 369,2, [M+Na]⁺ 391,2.

7. Procedimiento para la preparación de 23g



A una disolución de 23f (90 mg, 0,24 mmol) y Et₃N (32 mg, 0,32 mmol) en DCM (20 mL) a 0 °C se añadió cloruro de difenilacetilo (68 mg, 0,29 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=4:1) mostró que se había formado un nuevo producto mayoritario. La mezcla se lavó con salmuera (15 mL x 2), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 10:1 a 5:1) para dar 23g (100 mg, 73%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): R_t 4,01 min; m/z calculado para C₃₁H₂₉F₃N₄O₃ [M+H]⁺ 563,3, [M+Na]⁺ 585,2, encontrado [M+H]⁺ 563,3, [M+Na]⁺ 585,2.

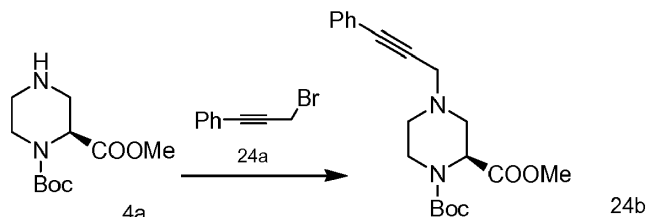
8. Procedimiento para la preparación de 23



Una mezcla de 23g (100 mg, 0,18 mmol) y LiOH.H₂O (23 mg, 0,53 mmol) en THF/agua (8 mL/2 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en agua (10 mL) y se acidificó a pH 4~5 con una disolución acuosa 3 M de HCl. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a 60°C para dar 23 (78 mg, 80%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): R_t 4,51 min; m/z calculado para C₃₀H₂₇N₄O₃ [M+H]⁺ 549,2, [M+Na]⁺ 571,2, encontrado [M+H]⁺ 499,2, [M+Na]⁺ 571,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): R_t 9,27 min.

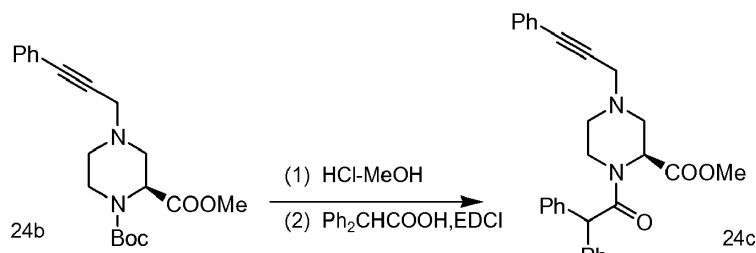
Ejemplo de referencia 11: Compuesto 24 ácido (S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(3-fenilprop-2-in-1-il)piperazin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 24b



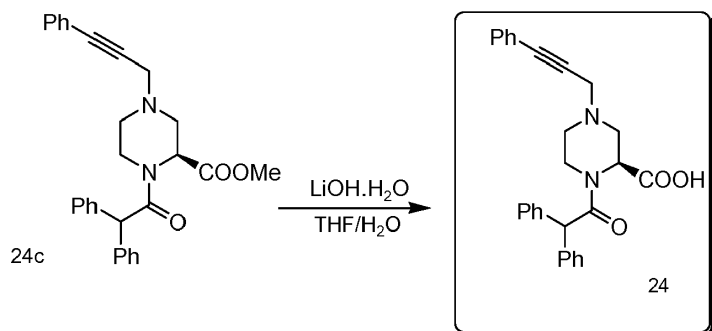
A una disolución de 4a (150 mg, 0,61 mmol) en DMF (5 mL) se añadieron K₂CO₃ (102 mg, 0,74 mmol) y 24a (144 mg, 0,74 mmol), y la mezcla se calentó a 70°C hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se vertió en hielo-agua (20 mL) y se extrajo con EA (15 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 10:1 a 8: 1) para dar 24b (70 mg, 31%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent, P-2): R_t 3,19 min; m/z calculado para C₂₀H₂₆N₂O₄ [M+H]⁺ 359,2, [M+Na]⁺ 381,2, encontrado [M+H]⁺ 359,2, [M+Na]⁺ 381,2.

2. Procedimiento para la preparación de 24c



Una mezcla de 24b (70 mg, 0,20 mmol) y una disolución 4 M de HCl/MeOH (5 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió en agua (10 mL), se basificó a pH 9 con K₂CO₃ y se extrajo con DCM (10 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se disolvió en DCM (5 mL), se añadieron ácido difenilacético (45 mg, 0,22 mmol) y EDCI (45 mg, 0,23 mmol), y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se lavó con agua (5 mL), salmuera (5 mL x 2), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 10:1 a 4:1) para dar 24c (37 mg, 42%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent, P-2): R_t 3,10 min; m/z calculado para C₂₉H₂₈N₂O₃ [M+H]⁺ 453,2, encontrado [M+H]⁺ 453,2.

3. Procedimiento para la preparación de 24

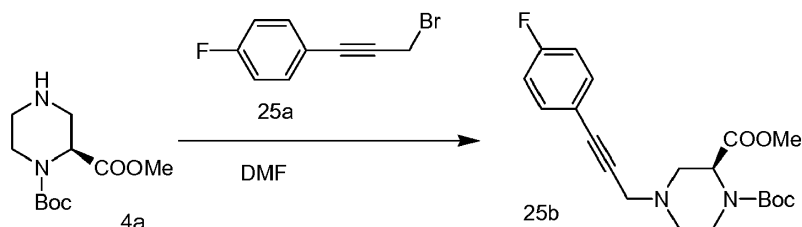


Una mezcla de 24c (37 mg, 0,081 mmol) y LiOH.H₂O (10 mg, 0,245 mmol) en THF/H₂O (2 mL/0,5 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA= 2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió en agua (2 mL), se acidificó a pH 4~5 con una disolución acuosa 4 M de HCl y se extrajo con DCM (5 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 24 (15 mg, 41%) como un sólido

blanco. LC-MS (Agilent, P-2): R_t 3,10 min; m/z calculado para $C_{28}H_{26}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 439,2, encontrado $[M+H]^+$ 439,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): R_t 9,04 min.

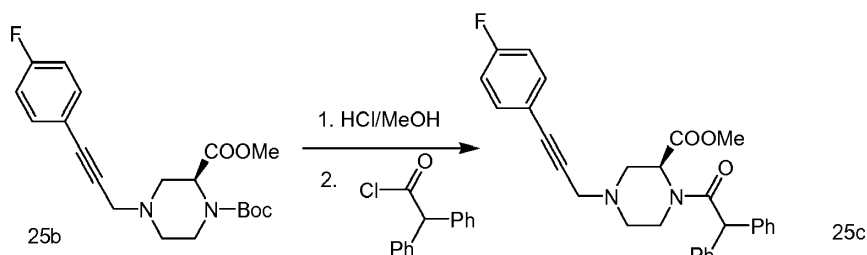
Ejemplo de referencia 12: Compuesto 25 ácido (S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(3-fluorofenilprop-2-in-1-il)piperazin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 25a



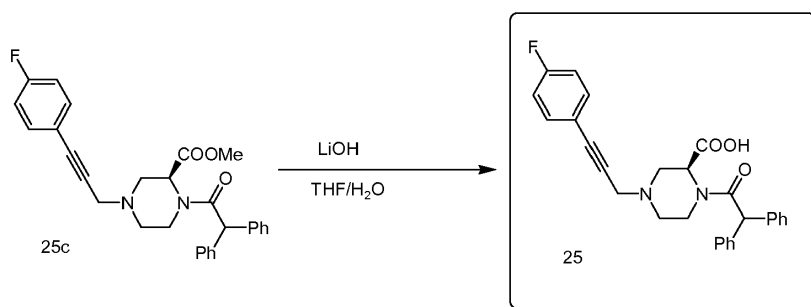
A una disolución de 4a (200 mg, 0,82 mmol) en DMF (5 mL) se añadieron K_2CO_3 (170 mg, 1,23 mmol) y 25a (170 mg, 0,81 mmol), y la mezcla se agitó a 30°C hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se repartió entre EA (20 mL) y H_2O (20 mL), la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 10:1 a 2:1) para dar 25b (100 mg, 32%) como un aceite marrón. LC-MS (Agilent, P-2): R_t 3,277 min; m/z calculado para $C_{20}H_{25}FN_2O_4$ $[M+H]^+$ 377,2, $[M+Na]^+$ 399,2, encontrado $[M+H]^+$ 377,2, $[M+Na]^+$ 399,2.

2. Procedimiento para la preparación de 25c



Una mezcla de 25b (100 mg, 0,27 mmol) y una disolución 4 M de HCl/MeOH (5 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en agua, se basificó a pH 9-10 con K_2CO_3 y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM (5 mL), se añadieron TEA (42 mg, 0,41 mmol) y cloruro de 2,2-difenilacetilo (74 mg, 0,32 mmol) a 0°C, y la mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 10 min, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La reacción se desactivó con agua y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 10:1 a 1:1) para dar 25c (100 mg, 77%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent, P-2): R_t 3,449 min; m/z calculado para $C_{29}H_{27}FN_2O_3$ $[M+H]^+$ 471,2, encontrado $[M+H]^+$ 471,2.

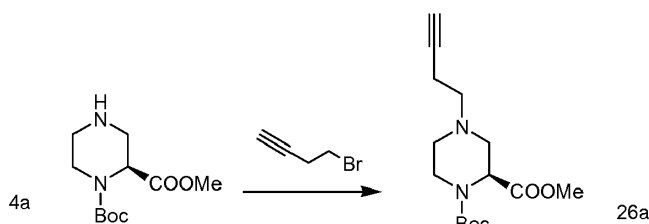
3. Procedimiento para la preparación de 25



Una mezcla de 25c (100 mg, 0,21 mmol) y $LiOH \cdot H_2O$ (36 mg, 0,85 mmol) en THF/ H_2O (3 mL/1 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA= 1:2) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió en agua (5 mL) y se acidificó a pH 3~4 con una disolución acuosa 3 M de HCl. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar 25 (66 mg, 69%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): R_t 3,206 min; m/z calculado para $C_{28}H_{25}FN_2O_3$ $[M+H]^+$ 457,2, encontrado $[M+H]^+$ 457,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): R_t 9,071 min.

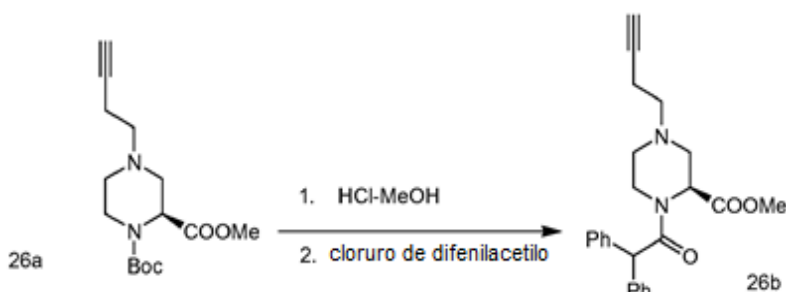
Ejemplo de referencia 13: Compuesto 26 ácido (S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(4-fenilbut-3-in-1-il)piperazin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 26a



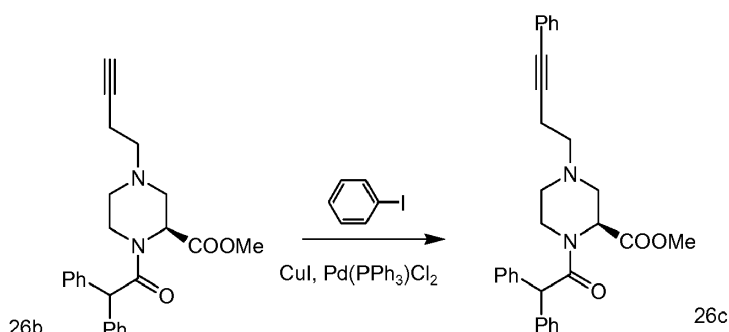
Una mezcla de 4a (500 mg, 2,05 mmol), K_2CO_3 (339 mg, 2,46 mmol) y 4-bromo-1-butino (273 mg, 2,05 mmol) en DMF (5 mL) se calentó a $60^\circ C$ hasta el día siguiente. Se añadió más 4-bromo-1-butino (273 mg, 2,05 mmol) y se continuó calentando a $60^\circ C$ durante 6 h, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se vertió en hielo-agua (30 mL) y se extrajo con EA (10 mL x 2), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 9: 1) para dar 26a (367 mg, 60%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent, P-2): R_t 2,85 min; m/z calculado para $C_{15}H_{24}N_2O_4$ $[M+H]^+$ 296,2, $[M+Na]^+$ 319,2, encontrado $[M+H]^+$ 296,2, $[M+Na]^+$ 319,2.

2. Procedimiento para la preparación de 26b



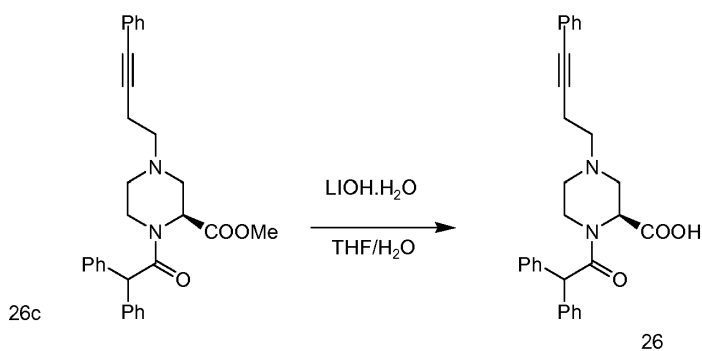
Una mezcla de 26a (367 mg, 1,24 mmol) en HCl/MeOH 4 M (10 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=4:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió en agua (10 mL), se basificó a pH 9~10 con K_2CO_3 y se extrajo con IPA/ $CHCl_3$ (1/3 v/v, 8 mL x 7). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DCM (10 mL) y se enfrió hasta $0^\circ C$. Se añadió Et_3N (205 mg, 1,49 mmol) seguido de la adición lenta de cloruro de difenilacetilo (343 mg, 1,49 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 10 min, la TLC (DCM:MeOH=10: 1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se lavó con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 10:1 a 5,5:1) para dar 26b (331 mg, 68%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent, P-2): R_t 3,07 min; m/z calculado para $C_{24}H_{26}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 391,2, $[M+Na]^+$ 413,2, encontrado $[M+H]^+$ 391,2, $[M+Na]^+$ 413,2.

3. Procedimiento para la preparación de 26c



Una mezcla de 26b (50 mg, 0,13 mmol), yodobenceno (31 mg, 0,15 mmol), CuI (2 mg, 0,006 mmol), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (9 mg, 0,013 mmol) y Et_3N (39 mg, 0,39 mmol) en THF (5 mL) se calentó a $90^\circ C$ con irradiación de microondas durante 30 min, la TLC (PE:EA= 2:1) mostró que el material de partida se había consumido.. La reacción se repitió (se utilizaron 50 mg de 26b), y las dos mezclas de reacción se combinaron y se repartieron entre EA/salmuera (20 mL/20 mL). La capa orgánica se recogió, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 4:1) para dar 26c (60 mg, 50%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent, P-2): R_t 3,26 min; m/z calculado para $C_{30}H_{30}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 467,2, encontrado $[M+H]^+$ 467,3.

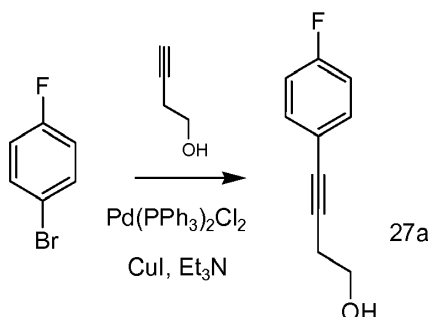
4. Procedimiento para la preparación de 26



Una mezcla de 26c (60 mg, 0,12 mmol) y LiOH.H₂O (19 mg, 0,45 mmol) en THF/H₂O (3 mL/1 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA= 2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió en agua (10 mL), se acidificó a pH 4~5 con una disolución acuosa 4 M de HCl y se extrajo con DCM (10 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 26 (55 mg, 94%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): R_t 3,06 min; m/z calculado para C₂₉H₂₈N₂O₃ [M+H]⁺ 453,2, encontrado [M+H]⁺ 453,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): R_t 9,31 min.

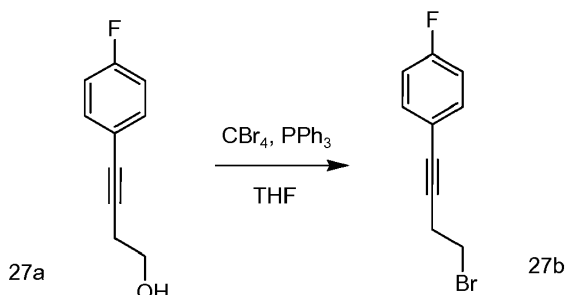
10 **Ejemplo de referencia 14: Compuesto 27 ácido (S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(4-(4-fluororofenil)but-3-in-1-il)piperidin-2-carboxílico**

1. **Procedimiento para la preparación de 27a**



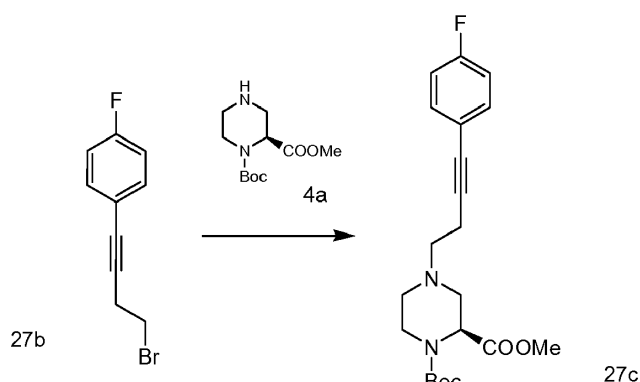
15 A una disolución de 1-bromo-4-fluorobenceno (2,00 g, 11,0 mmol) en THF (30 mL) se añadieron but-3-in-1-ol (0,88 g, 12 mmol), Et₃N (2,22 g, 22,0 mmol), CuI (104 mg, 0,55 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (700 mg, 1,1 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de N₂ hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que se había formado un producto nuevo. La mezcla se enfrió hasta TA, se repartió entre EA/H₂O (30 mL/40 mL) y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 3:1) para dar 27a (200 mg, 9%) como un sólido blanco.

2. **Procedimiento para la preparación de 27b**



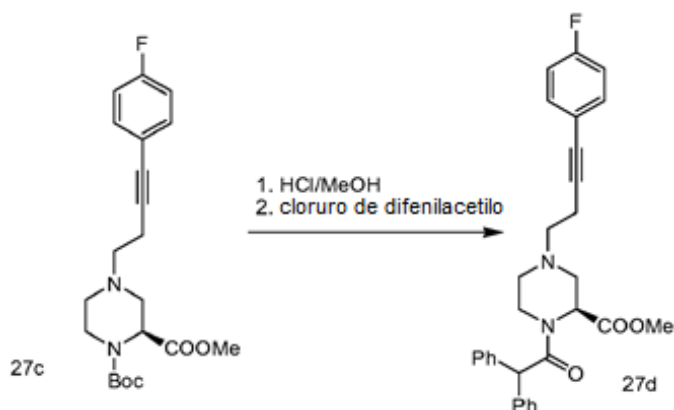
25 A una disolución de 27a (200 mg, 1,22 mmol) y PPh₃ (319 mg, 1,22 mmol) en THF (10 mL) a 0°C en una atmósfera de N₂ se añadió CBr₄ (424 mg, 1,28 mmol), y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta TA y se agitó durante 3 h. Se añadió otro lote de PPh₃ (160 mg, 0,61 mmol) y CBr₄ (212 mg, 0,64 mmol), y se continuó agitando a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. Se añadió EA (2 mL) a la mezcla seguido de PE (5 mL) y el precipitado resultante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía (100% de PE) para dar 27b (200 mg, 72%) como un aceite incoloro.

3. **Procedimiento para la preparación de 27c**



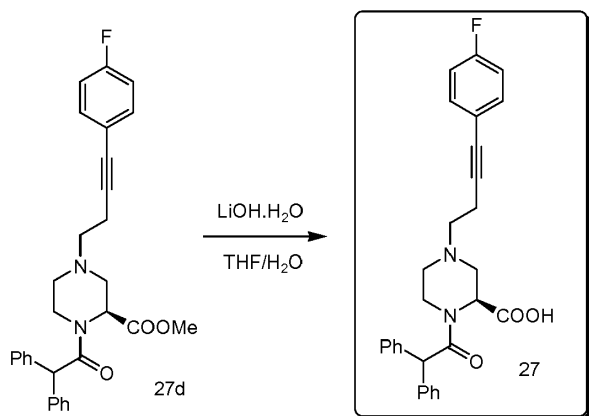
Una mezcla de 4a (215 mg, 0,88 mmol), 27b (200 mg, 0,88 mmol) y K_2CO_3 (146 mg, 1,06 mmol) en DMF (10 mL) se calentó a $60^\circ C$ hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=4:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se vertió en hielo-agua (50 mL), se extrajo con EA (15 mL x 2) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 8:1) para dar 27c (13 mg, 4%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent, P-2): R_t 3,11 min; m/z calculado para $C_{21}H_{27}FN_2O_4$ $[M+H]^+$ 391,2, Encontrado $[M+H]^+$ 391,2.

4. Procedimiento para la preparación de 27d



Una mezcla de 27c (13 mg, 0,033 mmol) en una disolución 4 M de HCl/MeOH (5 mL) se agitó a TA durante 30 min, la TLC (PE:EA=4:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró al vacío, se añadió DCM (10 mL) al residuo y a continuación se concentró de nuevo *al vacío*. El residuo se disolvió en DCM (5 mL) y la disolución se basificó a pH ~ 7 con Et_3N . Se añadió más Et_3N (10 mg, 0,1 mmol) seguido de cloruro de difenilacetilo (8 mg, 0,033 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que se había formado un nuevo producto mayoritario. La mezcla se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 6:1 a 4:1) para dar 27d (11 mg, 66%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent, P-2): R_t 2,87 min; m/z calculado para $C_{30}H_{29}FN_2O_3$ $[M+H]^+$ 485,2, encontrado $[M+H]^+$ 485,2.

5. Procedimiento para la preparación de 27

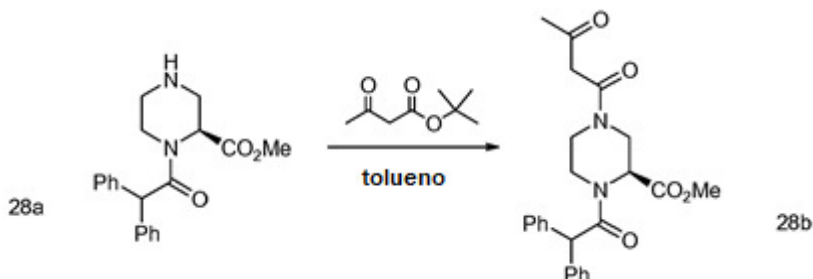


Una mezcla de 27d (11 mg, 0,023 mmol) y $LiOH \cdot H_2O$ (3 mg, 0,068 mmol) en THF/ H_2O (3 mL/1 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, a continuación se agitó a $27^\circ C$ durante 5 h, la TLC (PE:EA= 2:1) mostró que el material de partida se

había consumido. La mezcla se concentró *al vacío* para eliminar el THF y el residuo se disolvió en agua (10 mL), se acidificó a pH 4~5 con una disolución acuosa 4 M de HCl y se extrajo con DCM (10 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 27 (7 mg, 66%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): R_t 2,55 min; m/z calculado para C₂₉H₂₇FN₂O₃ [M+H]⁺ 471,2, encontrado [M+H]⁺ 471,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): R_t 9,19 min.

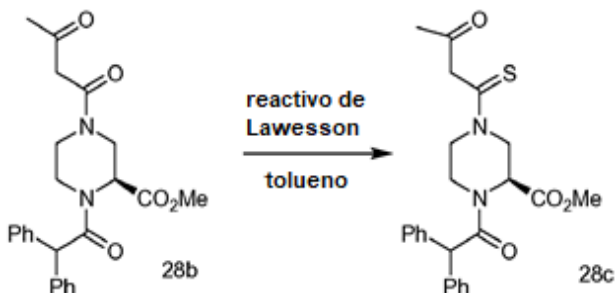
Ejemplo de referencia 15: Compuesto 28 (S)-4-(1-bencil-3-metil-1H-pirazolil)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-1-(2,2-difenilacetil)piperazin-2-carboxamida

10 **1. Procedimiento para la preparación de 28b.**



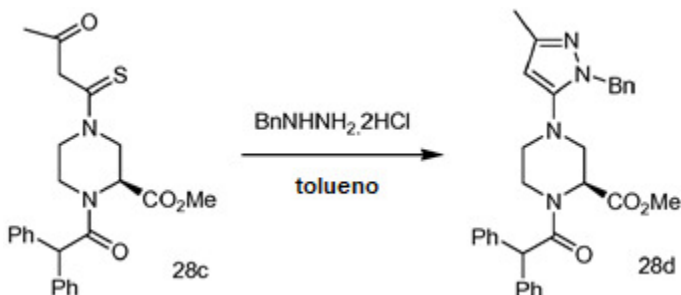
15 A una disolución de 28a (400 mg, 1,18 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió 3-oxobutanoato de *tert*-butilo (187 mg, 1,18 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=20:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se enfrió hasta TA y se concentró *al vacío* para proporcionar 28b (445 mg, 89%) como un aceite incoloro, que se utilizó directamente en el siguiente paso. LC-MS (Agilent, P-2): R_t 2,592 min; m/z calculado para C₂₄H₂₆N₂O₅ [M+H]⁺ 423,2, [M+Na]⁺ 445,2, encontrado [M+H]⁺ 423,2, [M+Na]⁺ 445,2.

2. Procedimiento para la preparación de 28c



20 A una disolución agitada de 28b (445 mg, 1,05 mmol) en tolueno (5 mL) se añadió reactivo de Lawesson (213 mg, 0,527 mmol) y la mezcla se calentó a 75°C hasta el día siguiente, mostrando la TLC (PE:EA=1:2) que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 5:1 a 1:2) para dar 28c (180 mg, 39%) como un sólido amarillo pálido. LC-MS (Agilent7 min; m/z , P-2): R_t 2,522 min; m/z calculado para C₂₄H₂₆N₂O₄S [M+Na]⁺ 461,1, encontrado [M+Na]⁺ 461,1.

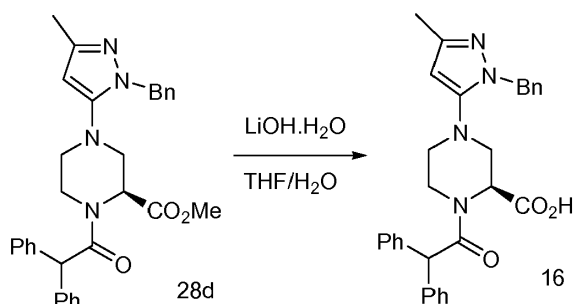
3. Procedimiento para la preparación de 28d



30 A una disolución de 28c (180 mg, 0,41 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió BnNHNH₂.2HCl (96 mg, 0,49 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=50:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía (DCM:MeOH= de 1:0 a 50:1) para dar 28d (105 mg, 50%) como un sólido amarillo. LC-MS (Agilent, P-2): R_t 2,74 min; m/z calculado para C₃₁H₃₂N₄O₃ [M+H]⁺ 509,3, [M+Na]⁺ 531,3, encontrado [M+H]⁺ 509,2, [M+Na]⁺ 531,2.

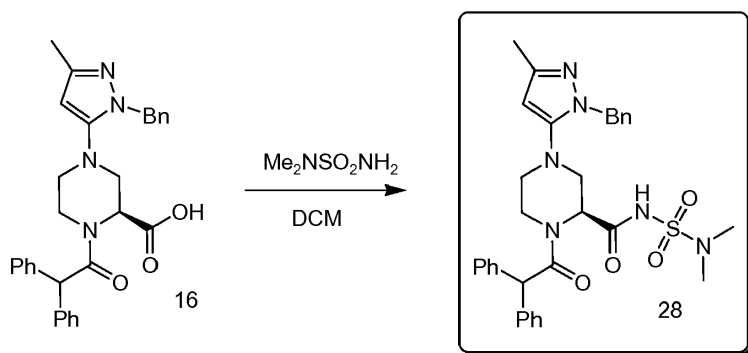
4. Procedimiento para la preparación de 28e

35



Una mezcla de 28d (105 mg, 0,21 mmol) y LiOH.H₂O (34 mg, 0,84 mmol) en THF/H₂O (3 mL/1 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH= 20:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío* para eliminar el THF, el residuo se disolvió en agua (30 mL), se acidificó a pH ~4 con una disolución acuosa 3 M de HCl y se extrajo con DCM (20 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM: MeOH= de 1:0 a 20:1) para dar 16 (75 mg, 72%) como un sólido amarillo. LC-MS (Agilent, P-2): R_t 2,80 min; m/z calculado para C₃₀H₃₀N₄O₃ [M+H]⁺ 495,2, encontrado [M+H]⁺ 495,3.

5. Procedimiento para la preparación de 28



Una mezcla de 16 (70 mg, 0,14 mmol), *N,N*-dimetilsulfamida (17 mg, 0,17 mmol), DMAP (5 mg, 0,042 mmol) y DCC (35 mg, 0,17 mmol) en DCM (1 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se repartió entre DCM (20 mL) y salmuera (20 mL), y la capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM:MeOH= de 1:0 a 50:1) para dar 28 (40 mg, 47%) como un sólido amarillo. LC-MS (Agilent, P-2): R_t 2,77 min; m/z calculado para C₃₂H₃₆N₆O₄S [M+H]⁺ 601,3, encontrado [M+H]⁺ 601,3. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): R_t 9,41 min.

Ejemplo biológico 1: Unión al receptor AT₂

Medios y disoluciones

1. Tripsina-EDTA (para la preparación de 100 mL)

Tripsina 0,25 g
EDTA al 2% 2 mL
PBS 98 mL

Disolver tripsina en EDTA al 2% y PBS por completo; esterilizar la disolución haciéndola pasar a través de un filtro de membrana de 0,20 μM; almacenar a 4°C.

2. Medio DMEM (para la preparación de 1L)

El polvo se disolvió en 950 mL de agua destilada con agitación suave hasta que la disolución se volvió transparente. Añadir 1,176 g de NaHCO₃ para el medio DMEM.

Ajustar el pH del medio a 0,2-0,3 por debajo del pH de trabajo final utilizando NaOH 1 M o HCl 1 M. Añadir lentamente con agitación.

Diluir a 1 litro con ddH₂O.

Esterilizar el medio de inmediato por filtración.

Almacenar a 4°C.

3. Tampón TE

Tris-HCl 20 mM, pH 7,4,
EDTA 5 mM

4. Tampón del ensayo de unión

Hepes 50 mM, pH 7,4

MgCl₂ 5 mM
CaCl₂ 1 mM
0,2% de BSA

- 5 5. Tampón de lavado
Hepes 50 mM, pH 7,4

Procedimientos para célula transitoria HEK293/receptor AT₂
Transfección

- 10 Las células se sembraron en una placa de 150 mm con una densidad del 50% para la transfección transitoria. Las células estaban listas para la transfección después de su incubación hasta el día siguiente (la confluencia alcanza aproximadamente un 80%).
Se mezclaron suavemente 75 µL de Lipofectamine™2000 diluidos en 6,25 mL de medio de suero reducido OptiMEM I y se incubaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se mezclaron suavemente 50 µg del ADN plasmídico de expresión diluidos en 6,25 mL de medio de suero reducido OptiMEM I sin suero.
15 Después de la incubación de 5 minutos, el ADN diluido se combinó con Lipofectamine™2000 diluida (el volumen total es 12,5 mL). La mezcla se mezcló suavemente y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente para permitir que se formasen los complejos de ADN- Lipofectamine™2000.
20 Los 12,5 mL de complejos de ADN- Lipofectamine™2000 se añadieron a la placa de 150 mm y se mezclaron suavemente por balanceo de la placa hacia delante y atrás.
Las células se incubaron a 37°C con un 5% de CO₂ durante 48 horas.
Se recogieron las células y se almacenaron a -80°C.

25 **Procedimientos para la preparación de membranas de células HEK293/receptor AT₂**

- Se homogeneizaron células HEK293/receptor AT₂ (transfectadas transitorias) en tampón TE helado durante 10s. El homogeneizado se centrifugó a 25 000g durante 30 minutos. El sedimento se resuspendió en tampón tisular helado.
30 Las concentraciones de proteína se determinaron utilizando el método de ensayo Bradford con BSA como patrón. La proteína membranaria se congeló a -80°C.

Preparación de los compuestos

- 35 Se prepararon disoluciones de todos los compuestos mediante un equipo de manipulación de líquido en microplacas tal como Janus o Precision 2000. Los compuestos, disueltos en DMSO, se almacenaron en un congelador. Se prepararon los compuestos a partir de 30 mM en 100% de DMSO.

Paso 1 : Preparación de la placa de dosis (placa de 96 pocillos)

- 40 Añadir los 3 µL de disolución madre [30mM] de compuesto a la columna 1 en la placa.
Añadir 15 µL de 100% de DMSO a la columna 1.
Añadir 10,81 µL de 100% de DMSO a la columna 2-12.
Transferir 5 µL de la columna 1 a la columna 2 (dilución semilogarítmica).
Transferir 5 µL de la columna 2 a la columna 3 (dilución semilogarítmica).
45 Transferir 5 µL de la columna 3 a la columna 4 (dilución semilogarítmica).
Transferir 5 µL de la columna 4 a la columna 5 (dilución semilogarítmica).
Transferir 5 µL de la columna 5 a la columna 6 (dilución semilogarítmica).
Transferir 5 µL de la columna 6 a la columna 7 (dilución semilogarítmica).
Transferir 5 µL de la columna 7 a la columna 8 (dilución semilogarítmica).
50 Transferir 5 µL de la columna 8 a la columna 9 (dilución semilogarítmica).
Transferir 5 µL de la columna 9 a la columna 10 (dilución semilogarítmica).
Transferir 5 µL de la columna 10 a la columna 11 (dilución semilogarítmica).
Transferir 5 µL de la columna 11 a la columna 12 (dilución semilogarítmica).
55 Todos los compuestos se diluyeron utilizando un equipo de manipulación de líquido en microplacas Precision 2000. La concentración máxima de compuesto fue de 5 mM con 100% de DMSO.

Paso 2 : Preparación de la placa de trabajo (placa de 96 pocillos)

- 60 Los compuestos se diluyeron 1:50 con tampón.
Se añadieron 49 µL de tampón al pocillo de la placa de 96 pocillos.
Se transfirió 1 µL de la disolución de compuesto de la placa de dosis al pocillo correspondiente de la placa de trabajo. La concentración máxima de compuesto fue de 100 µM con 2% de DMSO.

Paso 3 : Preparación de la placas de ensayo (placa de 96 pocillos)

Se transfirieron 15 µL de la disolución de compuesto de cada pocillo de la placa de trabajo al pocillo de la placa de ensayo mediante Janus. Cada compuesto se evaluó por duplicado en cada placa y había 4 compuestos por placa.

5 Procedimientos para el ensayo de unión al receptor AT₂

Se incubaron de 120 µL de membrana (5 mg de proteína/pocillo) con 15 µL de [¹²⁵I]-CGP42112A y 15 µL de compuesto a TA durante 1,5 h.

10 La reacción de unión se detuvo mediante filtración rápida a través de placas Unifilter GF/C (preempapadas en 0,3% (v:v) de BSA).

La placa se lavó tres veces con tampón de lavado helado.

Las placas de filtración se secaron a 37°C hasta el día siguiente.

Se añadieron 50 µL de líquido de centelleo a cada pocillo.

15 La radioactividad se determinó utilizando un lector de centelleo para microplacas MicroBetaTrilux.

Análisis de datos

Los datos se analizaron mediante un ajuste logístico de 4 parámetros utilizando el programa informático Prism 5.0.

Los resultados se muestran en la siguiente Tabla:

Compuesto	CI ₅₀ (nM)
4 (Ejemplo de referencia 1)	408
5 (Ejemplo de referencia 2)	383,2
6 (Ejemplo 3)	3045
7 (Ejemplo 4)	155
8 (Ejemplo de referencia 5)	1267
9 (Ejemplo de referencia 6)	4105
10 (Ejemplo de referencia 7)	517,1
16 (Ejemplo 8)	40,26
23 (Ejemplo 10)	93,85
24 (Ejemplo de referencia 11)	4161
25 (Ejemplo de referencia 12)	3923
26 (Ejemplo de referencia 13)	1319

20

Ejemplo biológico 2: Unión al receptor AT₁

La evaluación de la afinidad de los compuestos de prueba por el receptor AT₁ de la angiotensina II humano en células HEK-293 transfectadas se determinó en un ensayo de radioligando (Le, *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 2005, **513**:35).

25 Se incubaron homogeneizados de membrana celular (8µg de proteína) durante 120 min a 37°C con [¹²⁵I]Sar1-lle8]angiotensina-II 0,005 nM en ausencia o presencia del compuesto de prueba en un tampón que contenía Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), MgCl₂ 5 mM, EDTA 1 mM y 0,1% de BSA. Se determinó la unión no específica en presencia de angiotensina-II 10 mM.

30 Tras la incubación, las muestras se filtraron rápidamente al vacío a través de filtros de fibra de vidrio (GF/B, Packard) preempapados con 0,3% de PEI y aclarados varias veces con Tris-HCl 50 mM helado, utilizando un recolector de células para 96 muestras (Unifilter, Packard). Los filtros se secaron, a continuación se sometieron a recuento de radioactividad en un contador de centelleo (Topcount, Packard) utilizando un líquido de centelleo (Microscint 0, Packard). Los resultados se expresaron como un porcentaje de inhibición de la unión específica de un radioligando de control.

35

El compuesto de referencia estándar fue saralasin, que se evaluó en cada experimento en varias concentraciones para obtener una curva de competición a partir de la cual se calculó su CI₅₀.

40 El ensayo se realizó en un volumen de 200 µL en una placa de 96 pocillos. Los compuestos de prueba utilizados fueron los compuestos 16 y 23.

Ninguno de los compuestos tuvo suficiente actividad de unión al receptor AT₁ para poder determinar una CI₅₀. La concentración máxima del compuesto de prueba utilizada fue de 10 µM.

45 REFERENCIAS

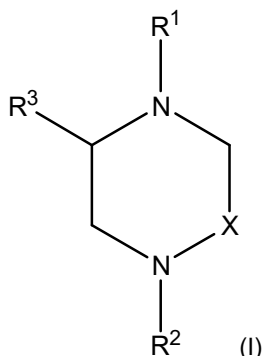
Chakrabarty *et al.*, 2008, Estrogen elicits dorsal root ganglion axon sprouting via a rennin-angiotensin system. *Endocrinology*, **149**(7):3452-3460.

50 Clere *et al.*, 2010, Deficiency or blockade of angiotensin II type 2 receptor delays tumorigenesis by inhibiting malignant cell proliferation and angiogenesis. *Int. J. Cancer*, **127**: 2279-2291.

- Izu *et al.*, 2009, Angiotensin II Type 2 receptor blockade increases bone mass. *J. Biol. Chem.*, **284**(8):4857-4864.
- 5 Steckelings *et al.*, 2005, The AT₂ receptor - A matter of love and hate. *Peptides*, **26**:1401-1409.
- Wallinder *et al.*, 2008, Selective angiotensin II AT₂ receptor agonists: Benzamide structure-activity relationships. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16**:6841-6849.
- 10 Wan *et al.*, 2004, Design, Synthesis and biological evaluation of the first selective non-peptide AT₂ receptor agonist. *J. Med. Chem.*, **47**:5995-6008.
- Wexler *et al.*, 1996, Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: The next generation in antihypertensive therapy. *J. Med. Chem.*, **39**(3):325-656.
- 15 Wu *et al.*, 1993, Synthesis and structure-activity relationships of a novel series of non-peptide AT₂-selective angiotensin II receptor antagonists, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **3**(10), págs. 2023-2028.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



donde

X es $-\text{CHR}^4-$, $-\text{CH}_2\text{CHR}^4-$ o $-\text{C}(=\text{O})-$;

R^1 es $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{fenil})(\text{fenilo})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{fenil})(\text{ciclohexilo})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{ciclohexil})(\text{ciclohexilo})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{fenil})(\text{fenilo})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{fenil})(\text{ciclohexilo})$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{ciclohexil})(\text{ciclohexilo})$ donde cada fenilo o ciclohexilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de $-\text{alquilo C}_{1-3}$, $-\text{Oalquilo C}_{1-3}$ y halo;

R^2 es $-\text{W}$ -heteroarilo;

R^3 es $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{fenilo}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{SO}_3\text{H}$ o $-\text{PO}_3\text{H}_2$;

R^4 es hidrógeno;

R^7 es hidrógeno, $-\text{alquilo C}_{1-6}$, arilo o $-(\text{alquilen C}_{1-6})\text{arilo}$;

W es un enlace covalente, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{alquilen C}_{1-4-}$, $-\text{alquilen C}_{2-4-}$, $-\text{alquilen C}_{2-4-}$, $-(\text{alquilen C}_{1-3})\text{Q}(\text{alquilen C}_{1-3}-)$, $-(\text{alquilen C}_{1-4})\text{Q}-$, $-(\text{alquilen C}_{2-4})\text{Q}-$ o $-(\text{alquilen C}_{2-4})\text{Q}-$;

y

Q es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$ $-\text{N}(\text{R}^7)-$;

donde cada arilo, heterocicilo y heteroarilo está sustituido opcionalmente; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde X es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 donde X es $-\text{CH}_2-$; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde R^2 es heteroarilo, $-(\text{alquilen C}_{1-4})\text{heteroarilo}$, $-(\text{alquilen C}_{2-4})\text{heteroarilo}$, $-(\text{alquilen C}_{2-4})\text{heteroarilo}$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2(\text{alquilen C}_{1-3})\text{heteroarilo}$ o $-\text{CH}_2\text{O}(\text{alquilen C}_{1-3})\text{heteroarilo}$; donde cada heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 donde R^2 es $-5-(3\text{-metil-1-fenilpirazol})$, $-3-(1,5\text{-difenilpirazol})$, $-3-(5\text{-fenilpirazol})$, $-3-(5\text{-metil-1-fenilpirazol})$, $3-(5-(1\text{-metiletil})-1\text{-fenilpirazol})$, $-2-(5\text{-feniloxazol})$, $-5-(5\text{-benciloxazol})$, $-5-(1\text{-bencil-3-metilpirazol})$, $-3-(1\text{-bencil-5-metilpirazol})$, $-\text{CH}_2-4-(2\text{-feniloxazol})$, $-5-(1\text{-bencil})-3\text{-trifluorometilpirazol}$ y $-5-(1\text{-bencil-3-metilpirazol})$, donde cada heteroarilo está sustituido opcionalmente; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde R^3 es $-\text{CO}_2\text{H}$; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en ácido (S)-4-(1,5-difenil-1H-pirazol-3-il)-1-(2,2-difenilacetil)piperazin-2-carboxílico;

ácido (S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piperazin-2-carboxílico;

ácido (S)-4-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-1-(2,2-difenilacetil)piperazin-2-carboxílico; y

(S)-4-(1-bencil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1-(2,2-difenilacetil)piperazin-2-carboxílico;

o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

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

9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor neuropático.

- 5 10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento o la prevención de la alteración de la velocidad de conducción nerviosa, para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección caracterizada por hipersensibilidad neuronal, para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular, o para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con un desequilibrio entre la reabsorción ósea y la osteogénesis.
- 10 11. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con una regeneración nerviosa atípica.
- 15 12. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor inflamatorio.
- 20 13. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la producción de analgesia.
14. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde el compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra junto con otra terapia.