

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 947**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 23/00 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2008 E 08737573 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 2142529**

54 Título: **Antagonistas de TRPV1 y usos de los mismos**

30 Prioridad:

27.04.2007 US 926661 P

11.05.2007 US 930036 P

21.06.2007 US 937003 P

27.07.2007 US 962409 P

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

09.04.2014

73 Titular/es:

**PURDUE PHARMA LP (50.0%)
One Stamford Forum 201 Tresser Boulevard
Stamford, CT 06901, US y
SHIONOGI & CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**TAFESSE, LAYKEA y
KUROSE, NORIYUKI**

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 453 947 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

Antagonistas de TRPV1 y usos de los mismos

5 [0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional U.S. n.º 60/926.661, presentada el 27 de abril de 2007, la solicitud provisional U.S. n.º 60/930.036, presentada el 11 de mayo de 2007, la solicitud provisional U.S. n.º 60/937.003, presentada el 21 de junio de 2007, y la solicitud provisional U.S. n.º 60/962.409, presentada el 27 de julio de 2007.

10 **1. Campo de la invención**

[0002] La invención se refiere a compuestos de fórmula III, y a sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, a composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula III, y a compuestos para su uso en el tratamiento o la prevención de una condición tal como dolor, UI, una úlcera, IBD, e IBS, que comprende administrar a un animal que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula III.

15 **2. Antecedentes de la invención**

[0003] El dolor es el síntoma más común para el cual los pacientes buscan consejo y tratamiento médicos. El dolor puede ser agudo o crónico. Mientras que el dolor agudo es habitualmente autolimitado, el dolor crónico persiste durante 3 meses o más tiempo y puede conducir a cambios significativos en la personalidad, el estilo de vida, la capacidad funcional y la calidad de vida global de un paciente (K.M. Foley, *Pain*, en *Cecil Textbook of Medicine* 100-107 (eds. J. C. Bennett y F. Plum, ed. 20ª 1996)).

25 [0004] Por otra parte, el dolor crónico se puede clasificar o bien como nociceptivo o bien como neuropático. El dolor nociceptivo incluye dolor inducido por lesiones tisulares y dolor inflamatorio tal como el asociado a la artritis. El dolor neuropático está provocado por daños en el sistema nervioso periférico o central y se mantiene por un procesamiento somatosensorial anómalo. Existe un amplio conjunto de evidencias referentes a la actividad en receptores vanilloide (V. Di Marzo et al., *Current Opinion in Neurobiology* 12:372-379 (2002)) en relación con el tratamiento del dolor.

30 [0005] El dolor nociceptivo se ha tratado tradicionalmente administrando analgésicos no opioides, tales como ácido acetilsalicílico, trisalicilato de colina y magnesio, acetaminofeno, ibuprofeno, fenoprofeno, diflusinal, y naproxeno; o analgésicos opioides, incluyendo morfina, hidromorfona, metadona, levorfanol, fentanilo, oxicodona, y oximorfona. *Id.* Además de los tratamientos antes enumerados, el dolor neuropático, cuyo tratamiento puede resultar difícil, se ha tratado también con antiepilépticos (por ejemplo, gabapentina, carbamazepina, ácido valproico, topiramato, fenitoína), antagonistas NMDA (por ejemplo, ketamina, dextrometorfano), lidocaína tópica (para neuralgia postherpética), y antidepressivos tricíclicos (por ejemplo, fluoxetina, sertralina y amitriptilina).

40 [0006] La UI es una micción incontrolable, provocada generalmente por la inestabilidad del músculo detrusor de la vejiga. La UI afecta a personas de todas las edades y niveles de salud física, tanto en centros de atención sanitaria como en la sociedad en general. La contracción fisiológica de la vejiga es el resultado en gran medida de la estimulación, inducida por acetilcolina, de sitios receptores muscarínicos postganglionares en el músculo liso de la vejiga. Entre los tratamientos para la UI se incluyen la administración de fármacos que tienen propiedades relajantes de la vejiga, las cuales ayudan a controlar la sobreactividad del músculo detrusor de la vejiga.

45 [0007] Ninguno de los tratamientos existentes con fármacos comerciales para la UI ha logrado un éxito completo en todas las clases de pacientes con UI, ni tampoco el tratamiento se ha producido sin efectos secundarios adversos significativos.

50 [0008] El tratamiento de las úlceras conlleva típicamente la reducción o la inhibición de los factores agresivos. Por ejemplo, para neutralizar los ácidos estomacales se pueden usar antiácidos tales como hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, bicarbonato sódico, y bicarbonato de calcio. No obstante, los antiácidos pueden provocar alcalosis, lo cual deriva en náuseas, dolor de cabeza, y debilidad. Además, los antiácidos pueden interferir con la absorción de otros fármacos en la corriente sanguínea y pueden provocar diarrea.

55 [0009] Para tratar úlceras se usan también antagonistas H₂, tales como cimetidina, ranitidina, famotidina, y nizatidina. Los antagonistas H₂ fomentan la curación de las úlceras al reducir la secreción de ácidos gástricos y enzimas digestivas provocada por histamina y otros agonistas H₂ en el estómago y el duodeno. No obstante, los antagonistas H₂ pueden provocar aumento de los pechos e impotencia en los hombres, cambios mentales (especialmente en la tercera edad), dolor de cabeza, mareos, náuseas, mialgia, diarrea, erupciones, y fiebre.

60 [0010] Para tratar úlceras se usan también inhibidores de la ATPasa H⁺, K⁺ tales como omeprazol y lansoprazol. Los inhibidores de la ATPasa H⁺, K⁺ inhiben la producción de enzimas usadas por el estómago para secretar ácido. Entre los efectos secundarios asociados a los inhibidores de la ATPasa H⁺, K⁺ se incluyen náuseas, diarrea, cólico abdominal,

dolor de cabeza, mareos, somnolencia, erupciones cutáneas, y elevaciones transitorias de actividades plasmáticas de aminotransferasas.

5 **[0011]** La enfermedad inflamatoria intestinal (“IBD”) es un trastorno crónico en el cual el intestino se inflama, provocando con frecuencia calambres abdominales recurrentes y diarrea. Los dos tipos de IBD son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

10 **[0012]** La enfermedad de Crohn, la cual puede incluir enteritis regional, ileítis granulomatosa, e ileocolitis, es una inflamación crónica de la pared intestinal. La enfermedad de Crohn aparece en la misma proporción en ambos sexos y es más común en judíos con ascendencia de Europa del este. La mayoría de los casos de enfermedad de Crohn comienza antes de los 30 años y la mayor parte se inicia entre las edades de 14 y 24 años. La enfermedad afecta típicamente al grosor total de la pared intestinal. En general, la enfermedad afecta a la parte más baja del intestino delgado (íleon) y al intestino grueso, aunque se puede producir en cualquier parte del tracto digestivo.

15 **[0013]** Los calambres y la diarrea, efectos secundarios asociados a la enfermedad de Crohn, se pueden aliviar por medio de fármacos anticolinérgicos, difenoxilato, loperamida, tintura de opio desodorizada, o codeína.

20 **[0014]** Cuando la enfermedad de Crohn provoca la obstrucción del intestino o cuando los abscesos o fistulas no se curan, puede que sea necesaria la cirugía para eliminar secciones enfermas del intestino. No obstante, la cirugía no cura la enfermedad, y la inflamación tiende a reaparecer en los lugares en los que el intestino se vuelve a unir. En casi la mitad de los casos es necesaria una segunda operación. *The Merck Manual of Medical Information* 528-530 (R. Berkow ed., 1997).

25 **[0015]** La colitis ulcerosa es una enfermedad crónica en la que el intestino grueso se inflama y se crean úlceras en el mismo, derivando en episodios de diarrea sanguinolenta, calambres abdominales, y fiebre. Habitualmente, la colitis ulcerosa comienza entre los 15 y los 30 años; sin embargo, un pequeño grupo de personas presentan su primer ataque entre los 50 y los 70 años. A diferencia de la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa nunca afecta al intestino delgado y no afecta al grosor completo del intestino. Habitualmente, la enfermedad comienza en el recto y en el colon sigmoide y finalmente se extiende de forma parcial o completa por todo el intestino grueso. La causa de la colitis ulcerosa es desconocida.

30 **[0016]** El tratamiento de la colitis ulcerosa va dirigido al control de la inflamación, la reducción de síntomas, y a la sustitución de fluidos y nutrientes perdidos. Para tratar la diarrea leve se administran fármacos anticolinérgicos y dosis bajas de difenoxilato o loperamida. Para una diarrea más intensa, se administran dosis más altas de difenoxilato o loperamida, o tintura de opio desodorizada o codeína.

35 **[0017]** El síndrome del intestino irritable (“IBS”) es un trastorno de motilidad del tracto gastrointestinal completo, que provoca dolor abdominal, estreñimiento y/o diarrea. El IBS afecta tres veces más a las mujeres que a los hombres. En el IBS, los estímulos tales como el estrés, la dieta, los fármacos, las hormonas, o irritantes pueden provocar que el tracto gastrointestinal se contraiga anormalmente. Durante un episodio de IBS, las contracciones del tracto gastrointestinal se hacen más fuertes y más frecuentes, dando como resultado el rápido tránsito de la comida y las heces a través del intestino delgado, lo cual deriva frecuentemente en diarrea. Las fuertes contracciones del intestino grueso y el aumento de la sensibilidad de los receptores del dolor en el intestino grueso dan como resultado calambres.

40 **[0018]** El tratamiento del IBS conlleva típicamente la modificación de la dieta del paciente con IBS. Con frecuencia se recomienda que un paciente con IBS evite las judías, la col, el sorbitol, y la fructosa. Una dieta baja en grasas y rica en fibras también puede ayudar a algunos pacientes con IBS. Una actividad física regular también puede ayudar a mantener el funcionamiento correcto del tracto gastrointestinal. Los fármacos tales como la propantelina que ralentizan la función del tracto gastrointestinal en general no son eficaces para tratar el IBS. Los fármacos antidiarreicos, tales como el difenoxilato y la loperamida, ayudan con la diarrea. *The Merck Manual of Medical Information* 525-526 (R. Berkow ed., 1997).

45 **[0019]** La publicación internacional n.º WO 98/31677 describe una clase de amins aromáticas derivadas de amins cíclicas que son útiles como fármacos antidepresivos.

50 **[0020]** La publicación internacional n.º WO 01/027107 describe una clase de compuestos heterocíclicos que son inhibidores del intercambio de sodio/protones.

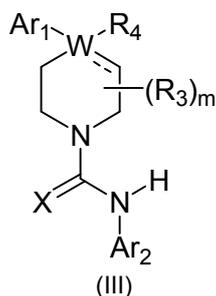
55 **[0021]** La publicación internacional n.º WO 99/37304 describe compuestos oxoazaheterocíclicos sustituidos útiles para inhibir el factor Xa.

60 **[0022]** La patente U.S. n.º 6.248.756 concedida a Anthony et al. y la publicación internacional n.º WO 97/38665 describen una clase de compuestos contenedores de piperidina que inhiben la proteína farnesil transferasa (Ftasa).

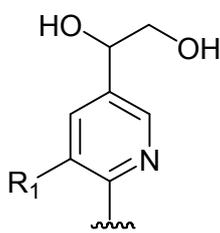
- [0023] La publicación internacional n.º WO 98/31669 describe una clase de aminas aromáticas derivadas de aminas cíclicas útiles como fármacos antidepresivos.
- 5 [0024] La publicación internacional n.º WO 97/28140 describe una clase de piperidinas derivadas de la 1-(piperacín-1-il)aril(oxi/amino)carbonil-4-aril-piperidina que son útiles como antagonistas de los receptores 5-HT_{1D_b}.
- [0025] La publicación internacional n.º WO 97/38665 describe una clase de compuestos contenedores de piperidina que son útiles como inhibidores de la proteína farnesil transferasa.
- 10 [0026] La patente U.S. n.º 4.797.419 concedida a Moos *et al.* describe una clase de compuestos de urea para estimular la liberación de acetilcolina y útiles para tratar síntomas del deterioro cognitivo senil.
- [0027] La patente U.S. n.º 5.891.889 describe una clase de compuestos de piperidina sustituidos que son útiles como inhibidores de la proteína farnesil transferasa, y la farnesilación de la proteína oncogénica Ras.
- 15 [0028] La patente U.S. n.º 6,150,129 de Cook *et al.* describe una clase de heterociclos de dinitrógeno útiles como antibióticos.
- [0029] La patente U.S. n.º 5,529,998 de Habich *et al.* describe una clase de benzooxazolil- y benzotiazoliloxazolidonas útiles como antibacterianos.
- 20 [0030] La publicación internacional n.º WO 01/57008 describe una clase de derivados de 2-benzotiazolil urea útiles como inhibidores de serina/treonina y tirosina quinasas.
- [0031] La publicación internacional n.º WO 02/08221 describe compuestos de aril piperazina útiles para tratar condiciones de dolor crónico y agudo, picazón e incontinencia urinaria.
- 25 [0032] La publicación internacional n.º WO 00/59510 describe aminopirimidinas útiles como inhibidores de sorbitol deshidrogenasa.
- 30 [0033] La solicitud de patente japonesa n.º 11-199573 de Kiyoshi *et al.* describe derivados de benzotiazol que son agonistas de receptores neuronales 5HT₃ en el sistema nervioso del canal intestinal y útiles para tratar trastornos digestivos e insuficiencia pancreática.
- 35 [0034] La solicitud de patente alemana n.º 199 34 799 de Rainer *et al.* describe una mezcla de cristal líquido esméctica quiral que contiene compuestos con 2 anillos (hetero)aromáticos enlazados o compuestos con 3 anillos (hetero)aromáticos enlazados.
- [0035] M. Chu-Moyer *et al.*, *J. Med. Chem.* 45:511-528 (2002) describe piperazino-pirimidinas sustituidas por heterociclo útiles como inhibidores de sorbitol deshidrogenasa.
- 40 [0036] B.G. Khadse *et al.*, *Bull. Haff. Instt.* 1(3):27-32 (1975) describe 2-(N⁴-sustituido-N¹-piperazinil) pirido(3,2-*d*)tiazoles y 5-nitro-2-(N⁴-sustituido-N¹-piperazinil)benzotiazoles útiles como agentes antihelmínticos.
- 45 [0037] La publicación de solicitud de patente U.S. n.º US2004/0186111 A1 y la publicación Internacional n.º WO 2004/058754 A1 describen una clase de compuestos que son útiles para tratar el dolor.
- [0038] La publicación de solicitud de patente U.S. n.º US 2006/0199824-A1 y la publicación Internacional n.º WO 2005/009987 A1 describen una clase de compuestos que son útiles para tratar el dolor.
- 50 [0039] La publicación de solicitud de patente U.S. n.º US2006/0128717 A1 y la publicación Internacional n.º WO 2005/009988 A1 describen una clase de compuestos que son útiles para tratar el dolor.
- [0040] Sin embargo, sigue existiendo en la técnica una clara necesidad de nuevos fármacos útiles para tratar o prevenir dolor, IU, una úlcera, IBD e IBS. La cita de cualquier referencia en la Sección 2 de esta solicitud no debe ser interpretada como una admisión de que dicha referencia constituye técnica anterior con respecto a la presente solicitud.
- 55

3. Sumario de la invención

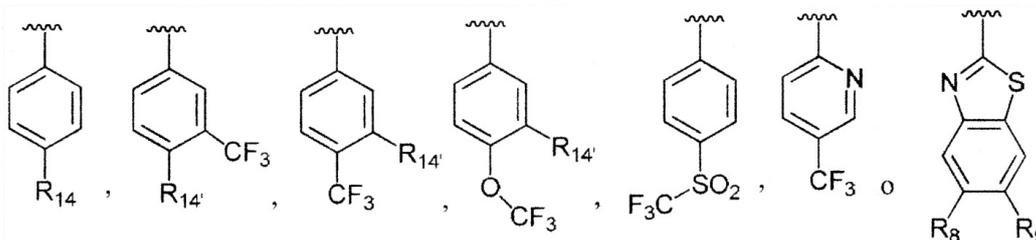
- 60 [0041] La invención abarca compuestos de fórmula III:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde la línea discontinua, W, X, Ar₁, Ar₂, R₃, R₄ y m son según se ha definido anteriormente para compuestos de fórmula I, donde Ar₁ es:



10 R₁ es -Cl, -F, o -CF₃;
donde Ar₂ es:



15 R₁₄ es -H, -Cl, -F, -Br, -OCF₃, -(C₁-C₆)alquilo, -SO₂CF₃, -SO₂(C₁-C₆)alquilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃ u -OCH(CH₃)₂ y preferentemente es -CF₃, -OCF₃, -Cl o -F;
R_{14'} es -H, -Cl, -F, -Br, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -OCF₃, u -OCH₂CH₃; y
cada R₈ y R₉ es independientemente -H, -Cl, -Br, -F, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃, *iso*-propilo o *tert*-butilo.

20 **[0042]** Los compuestos de fórmula III son altamente solubles en soluciones acuosas ya sea con un pH 6,8 ó un pH 1,2, son excepcionalmente potentes en receptores TRPV 1, presentan una excelente biodisponibilidad, tienen un alto índice terapéutico y se cree que son altamente eficaces en animales para el tratamiento del dolor.

[0043] Un compuesto de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, es útil para tratar o prevenir dolor, UI, una úlcera, IBD o IBS (siendo cada uno de ellos una "Condición") en un animal.

25 **[0044]** La invención se refiere también a composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son útiles para tratar o prevenir una Condición en un animal.

30 **[0045]** La invención se refiere además a compuestos para su uso en el tratamiento de una Condición, que comprende administrar a un animal con necesidad de los mismos, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0046] La invención se refiere además al uso de un compuesto de la invención en la elaboración de un medicamento para tratar y/o prevenir una Condición.

35 **[0047]** La invención se refiere además a compuestos para su uso en la prevención de una Condición, que comprende administrar a un animal con necesidad de los mismos una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0048] La invención se refiere todavía adicionalmente a métodos in-vitro para inhibir la función del Receptor de Potencial Transitorio Vainilloide 1 ("TRPV1", antiguamente conocido como Receptor Vainilloide 1 ó VR1) en una célula, que comprenden hacer entrar en contacto una célula capaz de expresar TRPV1 con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0049] Todavía adicionalmente, la invención se refiere a un método para preparar una composición que comprende la etapa de mezclar un compuesto de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0050] La invención se refiere todavía adicionalmente a un kit que comprende un envase que contiene una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0051] La invención se puede entender más exhaustivamente en referencia a la siguiente descripción detallada y los ejemplos ilustrativos, que están destinados a ejemplificar realizaciones no limitativas de la invención.

4. Breve descripción de las figuras

[0052]

Fig 1. Placa de 96 pocillos con diferentes soluciones agonistas (Placa agonista). Se usaron siete soluciones diferentes de ácido sulfúrico, o soluciones agonistas, con diferentes concentraciones de ácido sulfúrico (H_2SO_4) (de entre 15,0 mM y 18 mM según lo indicado) para el ensayo de pH según lo indicado. Para los pocillos de la fila A, se usó solo tampón para medición. Además, en cada fila entre paréntesis, se indica la concentración final de ácido sulfúrico en los pocillos para cada fila, después de una dilución 1:4 de la solución agonista.

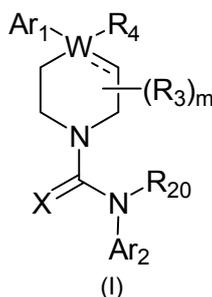
Fig 2. Respuestas de Ca^{2+} dependientes del pH en células TRPV1/CHO. El influjo de Ca^{2+} en células TRPV1/CHO según lo medido mediante fluorescencia por Fura-2 AM se indica mediante el gráfico dentro de cada campo rectangular. El gráfico presenta la intensidad de fluorescencia en el tiempo partiendo desde la adición de solución agonista. Cada campo rectangular presenta un experimento realizado en un pocillo de una placa de 96 pocillos. Cada fila presenta seis experimentos realizados con la misma concentración final de ácido sulfúrico; la concentración final de ácido sulfúrico se indica a la izquierda. Los valores reales de pH se midieron después del experimento y se indican por encima del gráfico. No se adicionaron antagonistas al cultivo celular. Las concentraciones finales de ácido sulfúrico de 3,2 y 3,3 mM produjeron una respuesta de Ca^{2+} apropiada y se seleccionaron para ensayos posteriores. Estas concentraciones finales de ácido sulfúrico pueden obtenerse mediante diluciones 1:4 de solución agonista con concentraciones de ácido sulfúrico de 16,0 mM ó 16,5 mM, respectivamente (véase la Fig. 1).

Fig 3. (A) Una placa de 96 pocillos con dos concentraciones diferentes de ácido sulfúrico. Los pocillos de las columnas 1 a 6 tenían una concentración final de ácido sulfúrico; los pocillos de las columnas 7 a 12 tenían una concentración final diferente de ácido sulfúrico. La concentración final de ácido sulfúrico se alcanzó mediante dilución 1:4 de dos soluciones agonistas diferentes con concentraciones de ácido sulfúrico de X mM y (X + 0,5) mM, respectivamente. En el experimento descrito en la Sección 2 del Protocolo 2, se determinó que X era 16 mM. (B) Una placa de 96 pocillos con diferentes concentraciones de compuesto de prueba, o antagonista, indicadas en nM. Se aplicó sólo un tipo de compuesto de prueba por cada placa de 96 pocillos. Debido a que se usaron dos concentraciones diferentes de ácido sulfúrico (columnas 1 a 6 con respecto a columnas 7 a 12), se sometieron a prueba siete pocillos para cada combinación de concentración de compuesto de prueba y solución agonista (por ejemplo, los pocillos A1, B1, C1, E1, F1, G1, y H1 se sometieron a prueba en relación con la concentración de compuesto de prueba 0,977 nM y la solución agonista con solución de ácido sulfúrico X mM). Los pocillos de la fila D no incluían ningún agonista con el fin de medir la respuesta máxima de Ca^{2+} .

5. Descripción detallada de la invención

5.1 Compuestos de fórmula I

[0053] Se describen compuestos de fórmula I:



o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde W, X, Ar₁, Ar₂, R₃, R₄, R₂₀, y m son según se ha definido anteriormente para compuestos de fórmula I.

[0054] A continuación se presentan ciertos aspectos de fórmula I.

5

[0055] En un aspecto, un compuesto de fórmula I es un derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I.

10

[0056] En otro aspecto, un compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula I en donde el derivado es una sal farmacéuticamente aceptable.

[0057] En otro aspecto, un compuesto de fórmula I es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I.

15

[0058] En otro aspecto, Ar₁ es un grupo piridilo.

[0059] En otro aspecto, Ar₁ es un grupo pirimidinilo.

20

[0060] En otro aspecto, Ar₁ es un grupo pirazinilo.

[0061] En otro aspecto, Ar₁ es un grupo piridazinilo.

[0062] En otro aspecto, W es C.

25

[0063] En otro aspecto, W es N.

[0064] En otro aspecto, X es O.

[0065] En otro aspecto, X es S.

30

[0066] En otro aspecto, X es N-CN.

[0067] En otro aspecto, X es N-OH.

35

[0068] En otro aspecto, X es N-OR₁₀.

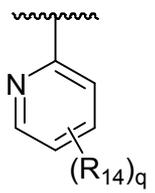
[0069] En otro aspecto, Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo.

[0070] En otro aspecto, Ar₂ es un grupo benzotiazolilo.

40

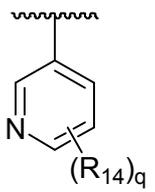
[0071] En otro aspecto, Ar₂ es un grupo benzooxazolilo.

[0072] En otro aspecto, Ar₂ es

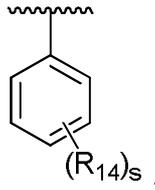


45

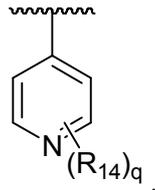
[0073] En otro aspecto, Ar₂ es



[0074] En otro aspecto, Ar₂ es

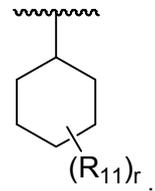


[0075] En otro aspecto, Ar₂ es

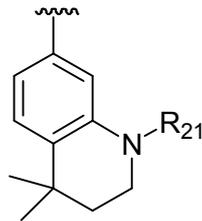


5

[0076] En otro aspecto, Ar₂ es

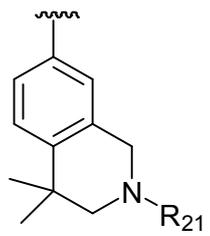


[0077] En otro aspecto, Ar₂ es

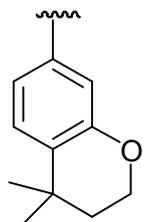


10

[0078] En otro aspecto, Ar₂ es



[0079] En otro aspecto, Ar₂ es



15

[0080] En otro aspecto, n o p es 1.

[0081] En otro aspecto, n o p es 2.

20

[0082] En otro aspecto, n es 3.

[0083] En otro aspecto, m es 2.

[0084] En otro aspecto, cada R_3 es independientemente -H, o (C_1-C_6)alquilo.

[0085] En otro aspecto, dos grupos R_3 juntos forman un puente (C_2-C_6), el cual está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 independientemente seleccionados, y conteniendo dicho puente opcionalmente -HC=CH- dentro del puente (C_2-C_6).

[0086] En otro aspecto, dos grupos R_3 juntos forman un puente (C_2-C_6) que está no sustituido o sustituido con un grupo R_8 y conteniendo dicho puente opcionalmente -HC=CH- dentro del puente (C_2-C_6).

[0087] En otro aspecto, dos grupos R_3 juntos forman un puente (C_2-C_3), que está no sustituido o sustituido con un grupo R_8 y conteniendo dicho puente opcionalmente -HC=CH- dentro del puente (C_2-C_3).

[0088] En otro aspecto, dos grupos R_3 juntos forman un puente (C_2-C_3), que está no sustituido y conteniendo dicho puente opcionalmente -HC=CH- dentro del puente (C_2-C_3).

[0089] En otro aspecto, dos grupos R_3 juntos forman un puente (C_2), un puente -HC=CH-, o un puente (C_3), cada uno de los cuales está no sustituido.

[0090] En otro aspecto, dos grupos R_3 juntos forman un puente (C_2-C_6), que está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 independientemente seleccionados, conteniendo dicho puente opcionalmente -HC=CH- dentro del puente (C_2-C_6), y uniendo dicho puente las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina o piperazina.

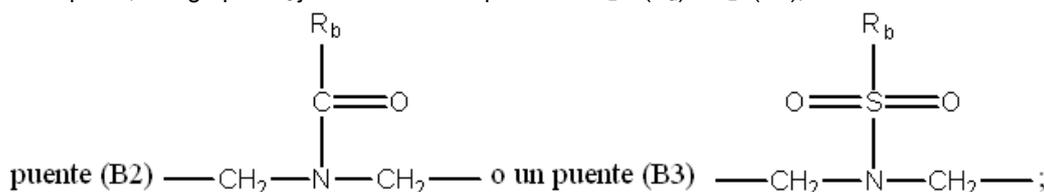
[0091] En otro aspecto, dos grupos R_3 juntos forman un puente (C_2-C_6), que está no sustituido o sustituido con un grupo R_8 , conteniendo dicho puente opcionalmente -HC=CH- dentro del puente (C_2-C_6), y uniendo dicho puente las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina o piperazina.

[0092] En otro aspecto, dos grupos R_3 juntos forman un puente (C_2-C_3), que está no sustituido o sustituido con un grupo R_8 , conteniendo dicho puente opcionalmente -HC=CH- dentro del puente (C_2-C_3), y uniendo dicho puente las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina o piperazina.

[0093] En otro aspecto, dos grupos R_3 juntos forman un puente (C_2-C_3), que está no sustituido conteniendo dicho puente opcionalmente -HC=CH- dentro del puente (C_2-C_3) y uniendo dicho puente las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina o piperazina.

[0094] En otro aspecto, dos grupos R_3 juntos forman un puente (C_2), un puente -HC=CH-, o un puente (C_3) cada uno de los cuales está no sustituido y uniendo dicho puente las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina o piperazina.

[0095] En otro aspecto, dos grupos R_3 juntos forman un puente - $CH_2-N(R_a)-CH_2$ - (B1), un



en donde R_a se selecciona de -H, (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquilo, $-CH_2-C(O)-R_c$, $-(CH_2)-C(O)-OR_c$, $-(CH_2)-C(O)-N(R_c)_2$, $-(CH_2)_2-O-R_c$, $-(CH_2)_2-S(O)_2-N(R_c)_2$, o $-(CH_2)_2-N(R_c)S(O)_2-R_c$;
 R_b se selecciona de:

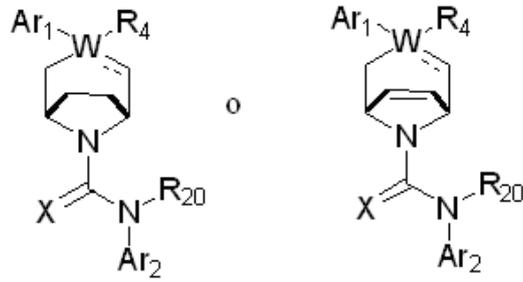
(a) -H, (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquilo, -heterociclo(3 a 7 miembros), $-N(R_c)_2$, $-N(R_c)-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, o $-N(R_c)$ -heterociclo(3 a 7 miembros); o

(b) -fenilo, -heteroarilo(5 ó 6 miembros), $-N(R_c)$ -fenilo, o $-N(R_c)$ -heteroarilo(5 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 independientemente seleccionados; y

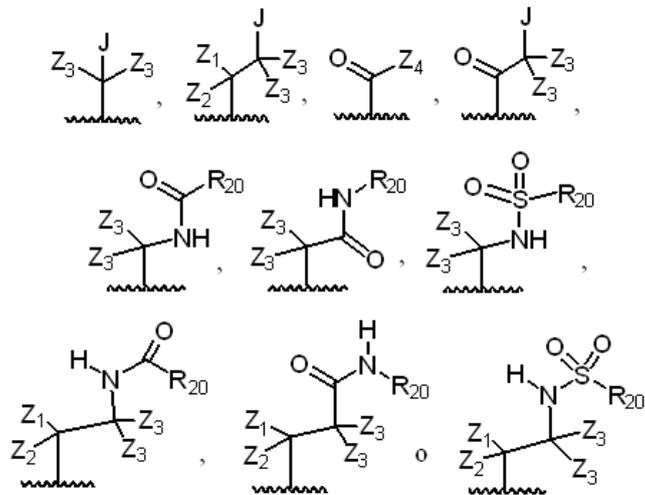
cada R_c se selecciona independientemente de -H o (C_1-C_4)alquilo;

[0096] En otro aspecto, el puente B1, B2, o B3 une las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina o piperazina.

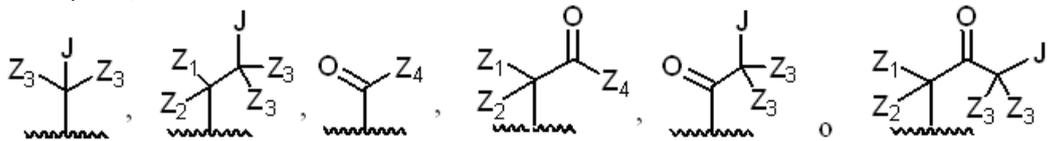
[0097] En otro aspecto, dos grupos R_3 forman un grupo biciclo para obtener una de las siguientes estructuras,



- [0098] En otro aspecto, m es 1.
- 5 [0099] En otro aspecto, m es 0.
- [0100] En otro aspecto, s o q es 0.
- [0101] En otro aspecto, s o q es 1.
- 10 [0102] En otro aspecto, s o q es 2.
- [0103] En otro aspecto, R₁ es -H.
- 15 [0104] En otro aspecto, R₁ es -halo.
- [0105] En otro aspecto, R₁ es -Cl.
- [0106] En otro aspecto, R₁ es -F.
- 20 [0107] En otro aspecto, R₁ es -CH₃.
- [0108] En otro aspecto, R₁ es -NO₂.
- 25 [0109] En otro aspecto, R₁ es -CN.
- [0110] En otro aspecto, R₁ es -OH.
- [0111] En otro aspecto, R₁ es -OCH₃.
- 30 [0112] En otro aspecto, R₁ es -NH₂.
- [0113] En otro aspecto, R₁ es -C(halo)₃.
- 35 [0114] En otro aspecto, R₁ es -CF₃.
- [0115] En otro aspecto, R₁ es -CH(halo)₂.
- [0116] En otro aspecto, R₁ es -CH₂(halo).
- 40 [0117] En otro aspecto, Ar₁ es un grupo piridilo y n es 1.
- [0118] En otro aspecto, Ar₁ es un grupo pirazinilo y p es 1.
- 45 [0119] En otro aspecto, Ar₁ es un grupo pirimidinilo y p es 1.
- [0120] En otro aspecto, Ar₁ es un grupo piridazinilo y p es 1.
- [0121] En otro aspecto, cuando n y p son 1, entonces R₂ debe ser Q.
- 50 [0122] En otro aspecto, Q es

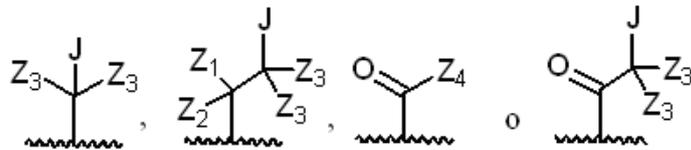


[0123] En otro aspecto, Q es

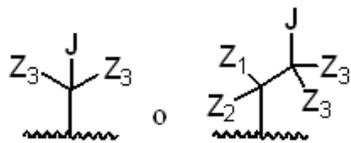


5

[0124] En otro aspecto, Q es

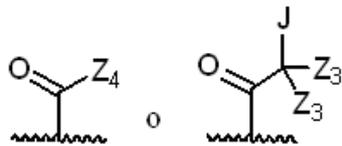


[0125] En otro aspecto, Q es



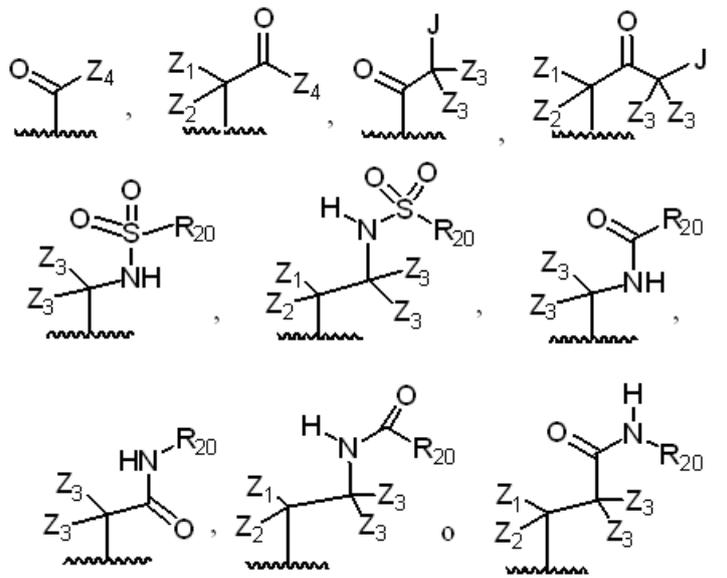
10

[0126] En otro aspecto, Q es

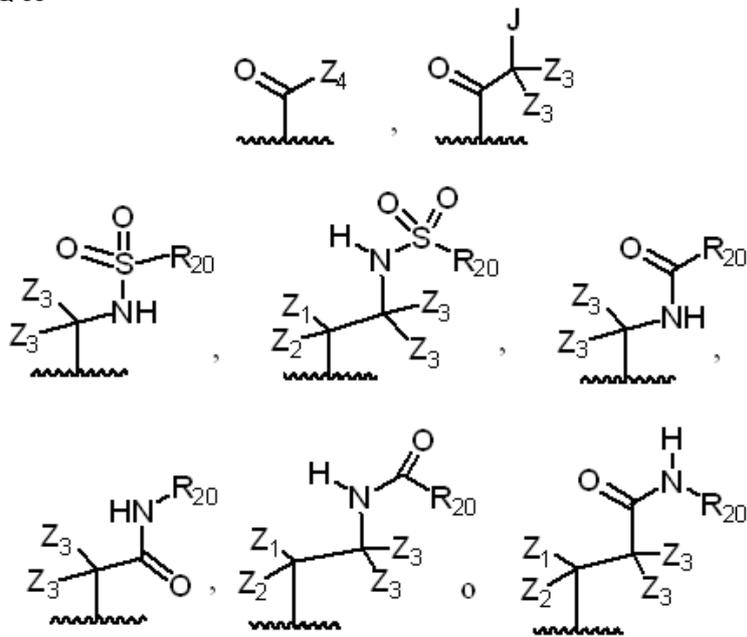


15

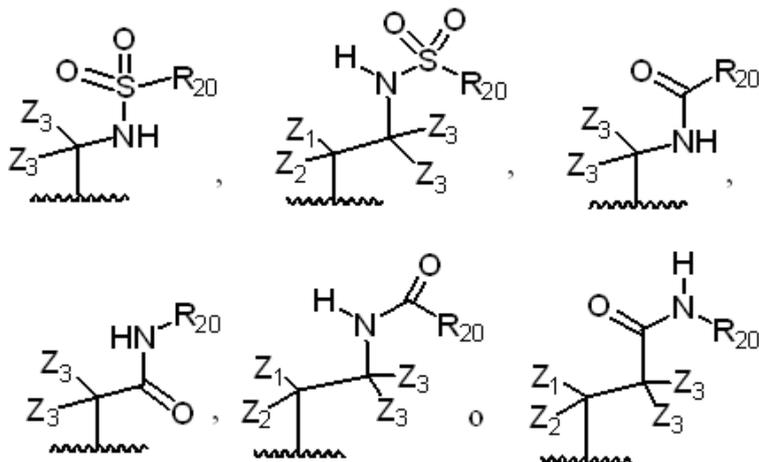
[0127] En otro aspecto, Q es



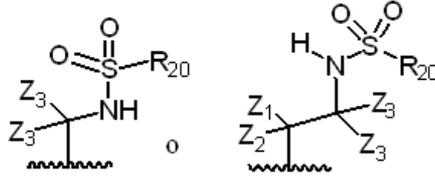
[0128] En otro aspecto, Q es



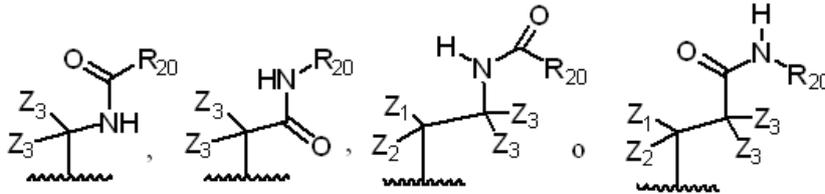
5 [0129] En otro aspecto, Q es



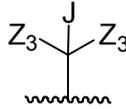
[0130] En otro aspecto, Q es



5 [0131] En otro aspecto, Q es

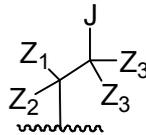


[0132] En otro aspecto, Q es

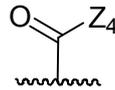


10

[0133] En otro aspecto, Q es

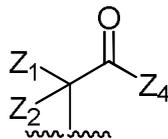


[0134] En otro aspecto, Q es



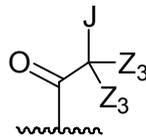
15

[0135] En otro aspecto, Q es

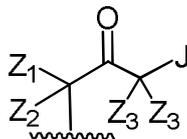


20

[0136] En otro aspecto, Q es



[0137] En otro aspecto, Q es



25

[0138] En otro aspecto, J es -OR₂₀, -SR₂₀ o -N(R₂₀)₂.

[0139] En otro aspecto, J es -OR₂₀.

[0140] En otro aspecto, J es -OH.

[0141] En otro aspecto, J es -CN.

5

[0142] En otro aspecto, Z₁ es -H.

[0143] En otro aspecto, Z₁ es -OH.

10

[0144] En otro aspecto, Z₁ es -OCH₃.

[0145] En otro aspecto, Z₁ es -CH₂OH.

[0146] En otro aspecto, Z₂ es -CH₂-OR₇.

15

[0147] En otro aspecto, Z₂ es -CH₂OH.

[0148] En otro aspecto, Z₂ es -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -fenilo, o -halo.

20

[0149] En otro aspecto, Z₂ es -H.

[0150] En otro aspecto, Z₂ es -CH₃.

[0151] En otro aspecto, Z₃ es -H.

25

[0152] En otro aspecto, Z₃ es -CH₃.

[0153] En otro aspecto, Z₄ es -H.

30

[0154] En otro aspecto, Z₄ es -(C₁-C₆)alquilo.

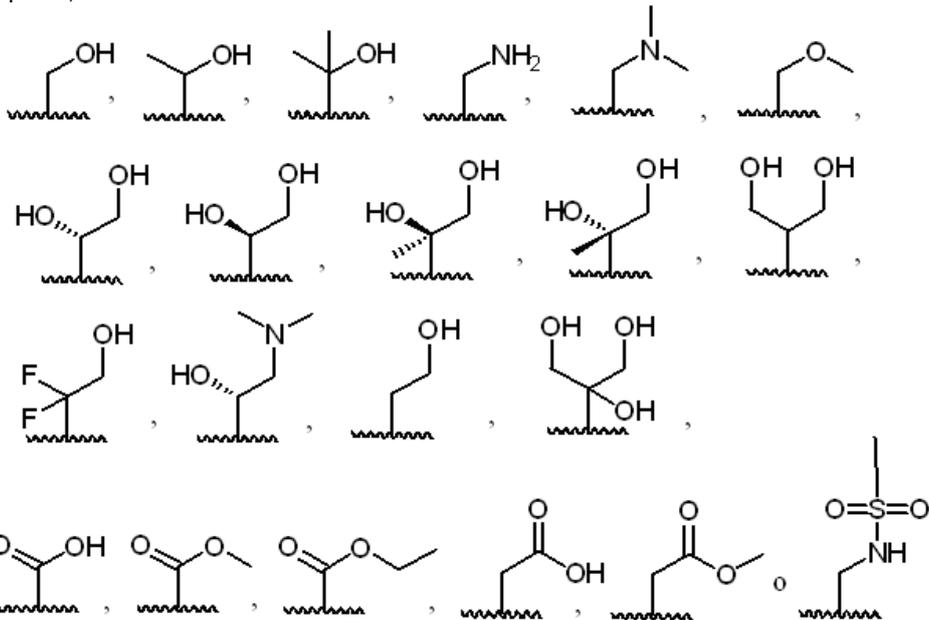
[0155] En otro aspecto, Z₄ es -N(R₂₀)₂.

[0156] En otro aspecto Z₄ es -OR₂₀.

35

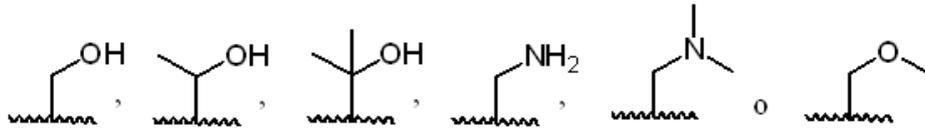
[0157] En otro aspecto, Z₄ es -OH.

[0158] En otro aspecto, Q es

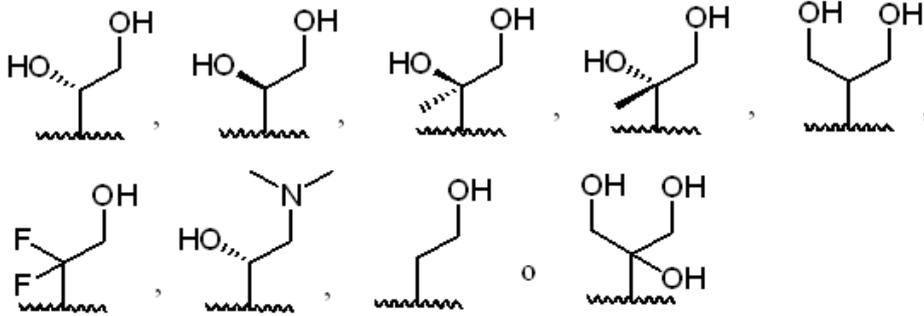


40

[0159] En otro aspecto, Q es

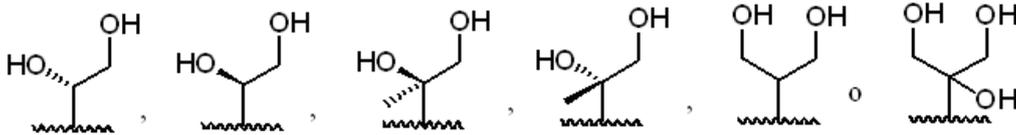


[0160] En otro aspecto, Q es

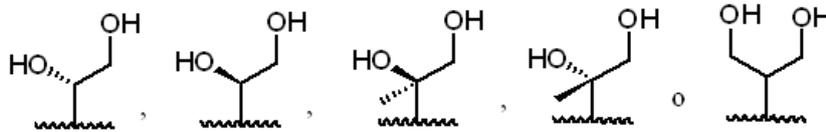


5

[0161] En otro aspecto, Q es

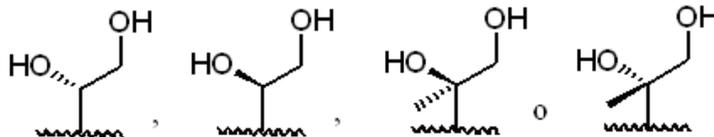


[0162] En otro aspecto, Q es



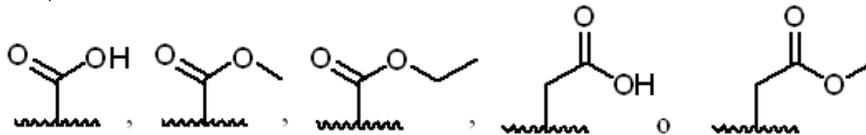
10

[0163] En otro aspecto, Q es

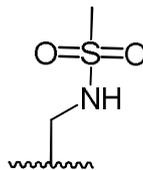


15

[0164] En otro aspecto, Q es



[0165] En otro aspecto, Q es



20

[0166] En otro aspecto, m es 1 y R₃ es -(C₁-C₆)alquilo.

[0167] En otro aspecto, m es 1 y R₃ es -CH₃.

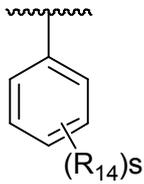
[0168] En otro aspecto, m es 0.

25

[0169] En otro aspecto, R₄ es -OH.

- [0170] En otro aspecto, R₄ es -OCF₃.
- [0171] En otro aspecto, R₄ es -halo.
- 5 [0172] En otro aspecto, R₄ es -F.
- [0173] En otro aspecto, R₄ es -Cl.
- [0174] En otro aspecto, R₄ es -(C₁-C₆)alquilo.
- 10 [0175] En otro aspecto, R₄ es -CH₃.
- [0176] En otro aspecto, R₄ es -CH₂OH.
- 15 [0177] En otro aspecto, R₄ es -CH₂Cl.
- [0178] En otro aspecto, R₄ es -CH₂Br.
- [0179] En otro aspecto, R₄ es -CH₂I.
- 20 [0180] En otro aspecto, R₄ es -CH₂F.
- [0181] En otro aspecto, R₄ es -CH(halo)₂.
- 25 [0182] En otro aspecto, R₄ es -CF₃.
- [0183] En otro aspecto, R₄ es -NO₂.
- [0184] En otro aspecto, R₄ es -OR₁₀.
- 30 [0185] En otro aspecto, R₄ es -SR₁₀.
- [0186] En otro aspecto, R₄ es -C(O)R₁₀.
- 35 [0187] En otro aspecto, R₄ es -COOH.
- [0188] En otro aspecto, R₄ es -C(O)H.
- [0189] En otro aspecto, R₄ es -COOR₁₀.
- 40 [0190] En otro aspecto, R₄ es -OC(O)R₁₀.
- [0191] En otro aspecto, R₄ es -SO₂R₁₀.
- 45 [0192] En otro aspecto, R₄ es -OC(O)NHR₁₀.
- [0193] En otro aspecto, R₄ es -NHC(O)R₁₃.
- [0194] En otro aspecto, R₄ es -CON(R₁₃)₂.
- 50 [0195] En otro aspecto, cada R₂₀ es independientemente -H o -(C₁-C₆)alquilo.
- [0196] En otro aspecto, cada R₂₀ es -H.
- 55 [0197] En otro aspecto, cada R₂₀ es -(C₁-C₆)alquilo.
- [0198] En otro aspecto, Ar₂ es un grupo benzotiazolilo, benzoimidazolilo, o benzooxazolilo; y al menos uno de R₈ y R₉ es -H.
- 60 [0199] En otro aspecto, Ar₂ es un grupo benzotiazolilo, benzoimidazolilo, o benzooxazolilo; y al menos uno de R₈ y R₉ no es -H.
- [0200] En otro aspecto, Ar₂ es un grupo benzotiazolilo, benzoimidazolilo, o benzooxazolilo; y al menos uno de R₈ y R₉ es -halo.

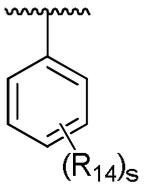
[0201] En otro aspecto, Ar₂ es



s es 1 y R₁₄ es -(C₁-C₆)alquilo, -halo, -C(halo)₃, -OC(halo)₃, -OR₇, -N(R₇)₂, -SO₂R₇, o -SO₂C(halo)₃.

5

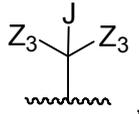
[0202] En otro aspecto, Ar₂ es



s es 2, y cada grupo R₁₄ independientemente es -(C₁-C₆)alquilo, -halo, -C(halo)₃, -OC(halo)₃, -OR₇, -N(R₇)₂, -SO₂R₇, o -SO₂C(halo)₃.

10

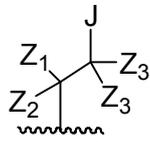
[0203] En otro aspecto, R₄ es -halo, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



donde J es -OR₂₀.

15

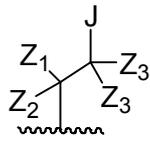
[0204] En otro aspecto, R₄ es -halo, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



donde J es -OR₂₀ y Z₁ es -OR₇.

20

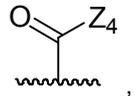
[0205] En otro aspecto, R₄ es -halo, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



donde J es -OR₂₀ y Z₁ es -CH₂OR₇.

25

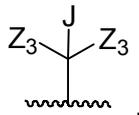
[0206] En otro aspecto, R₄ es -halo, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



donde Z₄ es -OR₂₀.

30

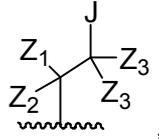
[0207] En otro aspecto, R₄ es -halo, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



donde J es -OH.

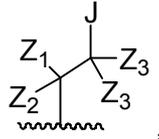
35

[0208] En otro aspecto, R₄ es -halo, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



donde J es -OH y Z₁ es -OH.

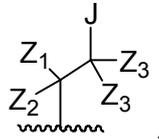
[0209] En otro aspecto, R₄ es -halo, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



5

donde J es -OH y Z₁ es -CH₂OH.

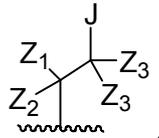
[0210] En otro aspecto, R₄ es -F, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



10

donde J es -OH y Z₁ es -OH.

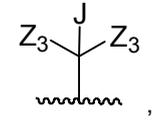
[0211] En otro aspecto, R₄ es -F, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



15

donde J es -OH y Z₁ es -CH₂OH.

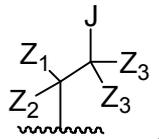
[0212] En otro aspecto, R₁ es -halo, R₄ es -halo, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



donde J es -OR₂₀.

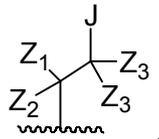
20

[0213] En otro aspecto, R₁ es -halo, R₄ es -halo, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



donde J es -OR₂₀ y Z₁ es OR₇.

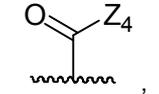
[0214] En otros aspectos, R₁ es -halo, R₄ es -halo, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



25

donde J es -OR₂₀ y Z₁ es -CH₂OR₇.

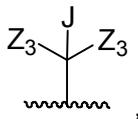
[0215] En otros aspectos, R₁ es -halo, R₄ es -halo, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



30

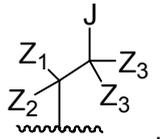
donde Z₄ es -OR₂₀.

[0216] En otros aspectos, R₁ es -Cl, R₄ es -F, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



donde J es -OR₂₀.

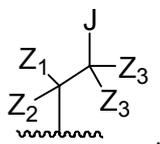
[0217] En otros aspectos, R₁ es -Cl, R₄ es -F, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



5

donde J es -OR₂₀ y Z₁ es -OR₇.

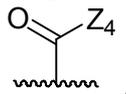
[0218] En otros aspectos, R₁ es -Cl, R₄ es -F, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



10

donde J es -OR₂₀ y Z₁ es -CH₂OR₇.

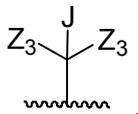
[0219] En otros aspectos, R₁ es -Cl, R₄ es -F, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



15

donde Z₄ es -OR₂₀.

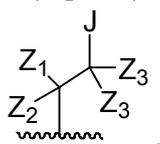
[0220] En otros aspectos, R₁ es -Cl, R₄ es -F, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



donde J es -OH.

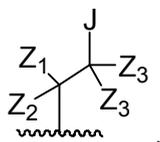
20

[0221] En otros aspectos, R₁ es -Cl, R₄ es -F, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



donde J es -OH y Z₁ es -OH.

[0222] En otros aspectos, R₁ es -Cl, R₄ es -F, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



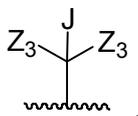
25

donde J es -OH y Z₁ es -CH₂OH.

[0223] En otros aspectos, Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, y R₂ es Q.

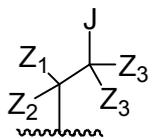
30

[0224] En otros aspectos, Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



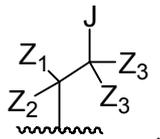
donde J es -OH.

[0225] En otro aspecto, Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



donde J es -OR₂₀, y Z₁ es -OR₇.

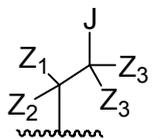
[0226] En otro aspecto, Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



5

donde J es -OH, y Z₁ es -OH.

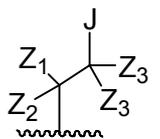
[0227] En otro aspecto, Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



10

donde J es -OR₂₀, y Z₁ es -CH₂OR₇.

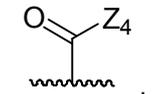
[0228] En otro aspecto, Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



15

donde J es -OH, y Z₁ es -CH₂OH.

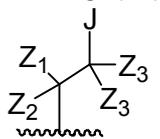
[0229] En otro aspecto, Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



donde Z₄ es -OR₂₀.

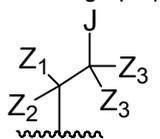
20

[0230] En otro aspecto, R₁ es -halo, R₄ es -halo, y Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



donde J es -OR₂₀, Z₁ es -OR₇.

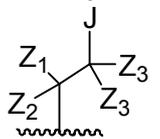
[0231] En otro aspecto, R₁ es -halo, R₄ es -halo, y Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



25

donde J es -OH, Z₁ es -OH.

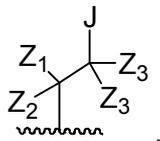
[0232] En otro aspecto, R₁ es -halo, R₄ es -halo, y Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



30

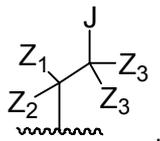
donde J es -OR₂₀, Z₁ es -CH₂OR₇.

[0233] En otro aspecto, R₁ es -halo, R₄ es -halo, y Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



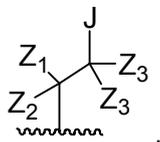
donde J es -OH, Z₁ es -CH₂OH.

5 [0234] En otros aspectos, R₁ es -halo, R₄ es -halo, y Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



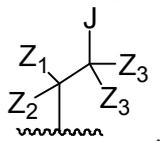
donde J es -OH, Z₁ es -OH, Ar₂ es benzotiazolilo, donde al menos uno de R₈ o R₉ no es -H.

[0235] En otros aspectos, R₁ es -halo, R₄ es -halo, y Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



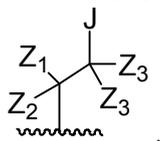
10 donde J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Ar₂ es benzotiazolilo, donde al menos uno de R₈ o R₉ no es -H.

[0236] En otros aspectos, R₁ es -halo, R₄ es -halo, y Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



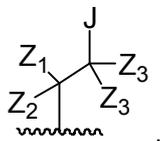
15 donde J es -OH, Z₁ es -OH, Ar₂ es benzooxazolilo, donde al menos uno de R₈ o R₉ no es -H.

[0237] En otros aspectos, R₁ es -halo, R₄ es -halo, y Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



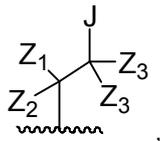
20 donde J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Ar₂ es benzooxazolilo, donde al menos uno de R₈ o R₉ no es -H.

[0238] En otro aspecto, R₁ es -halo, R₄ es -halo, y Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



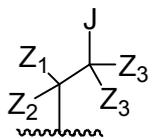
donde J es -OH, Z₁ es -OH, Ar₂ es benzoimidazolilo, donde al menos uno de R₈ o R₉ no es -H.

25 [0239] En otro aspecto, R₁ es -halo, R₄ es -halo, y Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



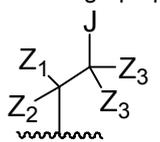
donde J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Ar₂ es benzoimidazolilo, donde al menos uno de R₈ o R₉ no es -H.

[0240] En otro aspecto, R₁ es -halo, R₄ es -halo, y Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



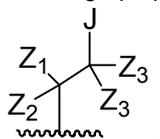
donde J es -OH, Z₁ es -OH, Ar₂ es fenilo, donde s es 0 ó 1.

[0241] En otro aspecto, R₁ es -halo, R₄ es -halo, y Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



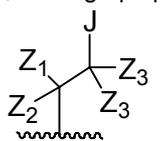
donde J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Ar₂ es fenilo, donde s es 0 ó 1.

[0242] En otro aspecto, R₁ es -halo, R₄ es -halo, y Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



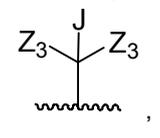
donde J es -OH, Z₁ es -OH, Ar₂ es fenilo, donde s es 2.

[0243] En otro aspecto, R₁ es -halo, R₄ es -halo, y Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



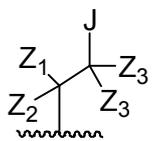
donde J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Ar₂ es fenilo, donde s es 2.

[0244] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



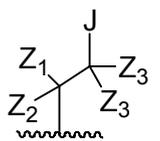
donde J es -OR₂₀.

[0245] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



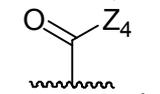
donde J es -OR₂₀ y Z₁ es OR₇.

[0246] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



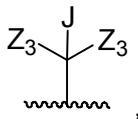
donde J es -OR₂₀ y Z₁ es -CH₂OR₇.

[0247] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



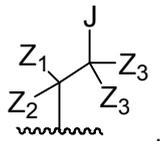
donde Z₄ es -OR₂₀.

[0248] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



donde J es -OH.

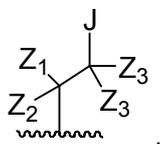
[0249] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



5

donde J es -OH y Z₁ es -OH.

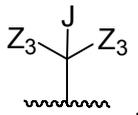
[0250] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



10

donde J es -OH y Z₁ es -CH₂OH.

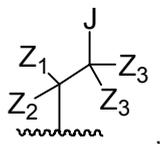
[0251] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



15

donde J es -OH.

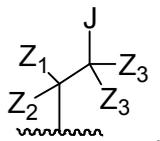
[0252] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



donde J es -OH y Z₁ es -OH.

20

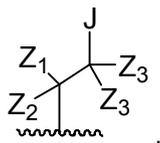
[0253] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, n o p es 1, R₂ es Q, donde Q es



donde J es -OH y Z₁ es -CH₂OH.

25

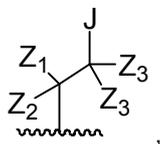
[0254] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, y Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



donde J es -OH, Z₁ es -OH.

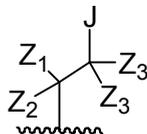
30

[0255] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, y Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



donde J es -OH, Z₁ es -CH₂OH.

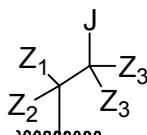
[0256] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, y Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



5

donde J es -OH, Z₁ es -OH Ar₂ es benzotiazolilo, donde al menos uno de R₈ o R₉ no es un -H.

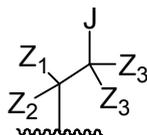
[0257] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, y Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



10

donde J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Ar₂ es benzotiazolilo, donde al menos uno de R₈ o R₉ no es un -H.

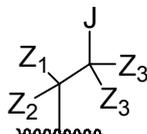
[0258] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, y Ar₁ es un grupo piridilo, y Q es



15

donde J es -OH, Z₁ es -OH Ar₂ es benzooxazolilo, donde al menos uno de R₈ o R₉ no es un -H.

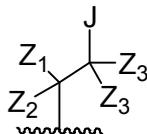
[0259] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, y Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, y Q es



20

donde J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Ar₂ es benzooxazolilo, donde al menos uno de R₈ o R₉ no es un -H.

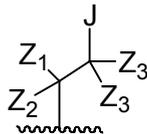
[0260] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, y Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



25

donde J es -OH, Z₁ es -OH, Ar₂ es benzoimidazolilo, donde al menos uno de R₈ o R₉ no es un -H.

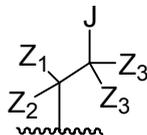
[0261] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, y Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



30

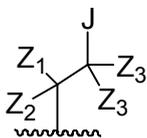
donde J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Ar₂ es benzoimidazolilo, donde al menos uno de R₈ o R₉ no es un -H.

[0262] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, y Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



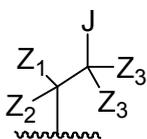
donde J es -OH, Z₁ es -OH Ar₂ es fenilo, donde s es 0 ó 1 y R₁₄ es -(C₁-C₆)alquilo, -halo, -C(halo)₃, -OC(halo)₃, -OR₇, -N(R₇)₂, -SO₂R₇, o -SO₂C(halo)₃, y preferentemente es -F, -Cl, -CF₃, u -OCF₃.

5 [0263] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, y Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



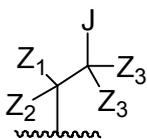
donde J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Ar₂ es fenilo, donde s es 0 ó 1 y R₁₄ es -(C₁-C₆)alquilo, -halo, -C(halo)₃, -OC(halo)₃, -OR₇, -N(R₇)₂, -SO₂R₇, o -SO₂C(halo)₃, y preferentemente es -F, -Cl, -CF₃, u -OCF₃.

10 [0264] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, y Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



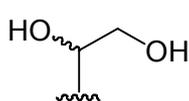
donde J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Ar₂ es fenilo, donde s es 2, y cada R₁₄ es independientemente -(C₁-C₆)alquilo, -halo, -C(halo)₃, -OC(halo)₃, -OR₇, -N(R₇)₂, -SO₂R₇, o -SO₂C(halo)₃, y preferentemente es -F, -Cl, -CF₃, u -OCF₃.

15 [0265] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, y Ar₁ es un grupo piridilo, donde n es 1, R₂ es Q, y Q es



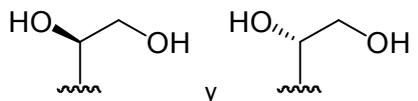
20 donde J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Ar₂ es fenilo, donde s es 2, y cada R₁₄ es independientemente -(C₁-C₆)alquilo, -halo, -C(halo)₃, -OC(halo)₃, -OR₇, -N(R₇)₂, -SO₂R₇, o -SO₂C(halo)₃, y preferentemente es -F, -Cl, -CF₃, u -OCF₃.

[0266] En otro aspecto Q es



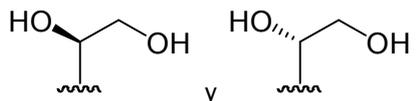
donde el compuesto de fórmula I es racémico.

25 [0267] En otro aspecto Q es



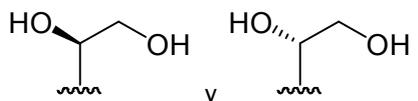
donde el % ee del enantiómero R es mayor que 60%.

30 [0268] En otro aspecto Q es



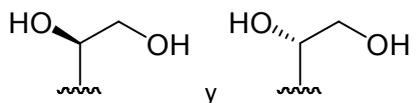
donde el % ee del enantiómero R es mayor que 70%.

[0269] En otro aspecto Q es



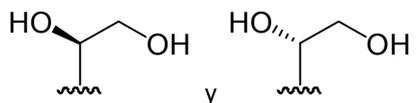
donde el % ee del enantiómero R es mayor que 80%.

35 [0270] En otro aspecto Q es



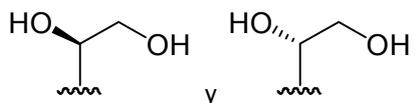
donde el % ee del enantiómero *R* es mayor que 90%.

[0271] En otro aspecto Q es



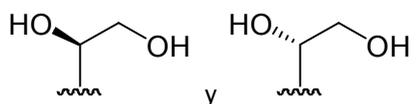
donde el % ee del enantiómero *R* es mayor que 99%.

[0272] En otro aspecto Q es



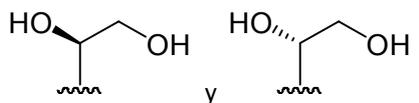
donde el % ee del enantiómero *S* es mayor que 60%.

[0273] En otro aspecto Q es



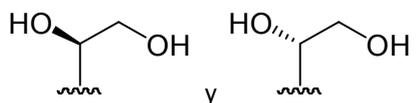
donde el % ee del enantiómero *S* es mayor que 70%.

[0274] En otro aspecto Q es



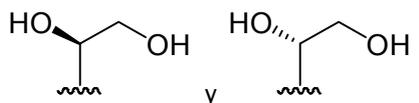
donde el % ee del enantiómero *S* es mayor que 80%.

[0275] En otro aspecto Q es



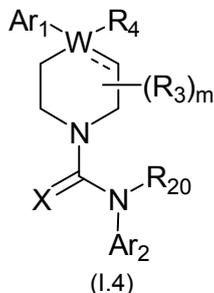
donde el % ee del enantiómero *S* es mayor que 90%.

[0276] En otro aspecto Q es



donde el % ee del enantiómero *S* es mayor que 99%.

[0277] En otro aspecto, se describen los compuestos de fórmula I.4:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

X es O, S, N-CN, N-OH, o N-OR₁₀;

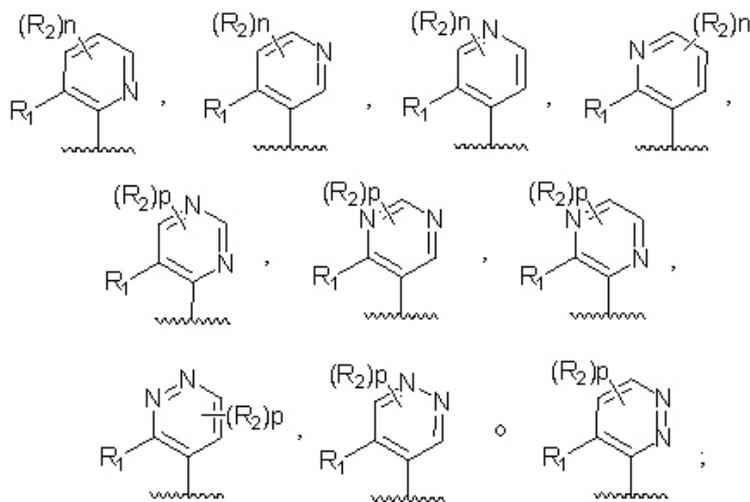
W es N o C;

la línea discontinua indica la presencia o ausencia de un enlace y cuando la línea discontinua indica la presencia de un enlace o W es N entonces R₄ está ausente, de lo contrario, R₄ es -H, -OH, -OCF₃, -halo, -(C₁-C₆)alquilo, -CH₂OH, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂F, -CH(halo)₂, -CF₃, -OR₁₀, -SR₁₀, -COOH, -COOR₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)H, -OC(O)R₁₀, -OC(O)NHR₁₀, -NHC(O)R₁₃, -CON(R₁₃)₂, -S(O)₂R₁₀, o -NO₂;

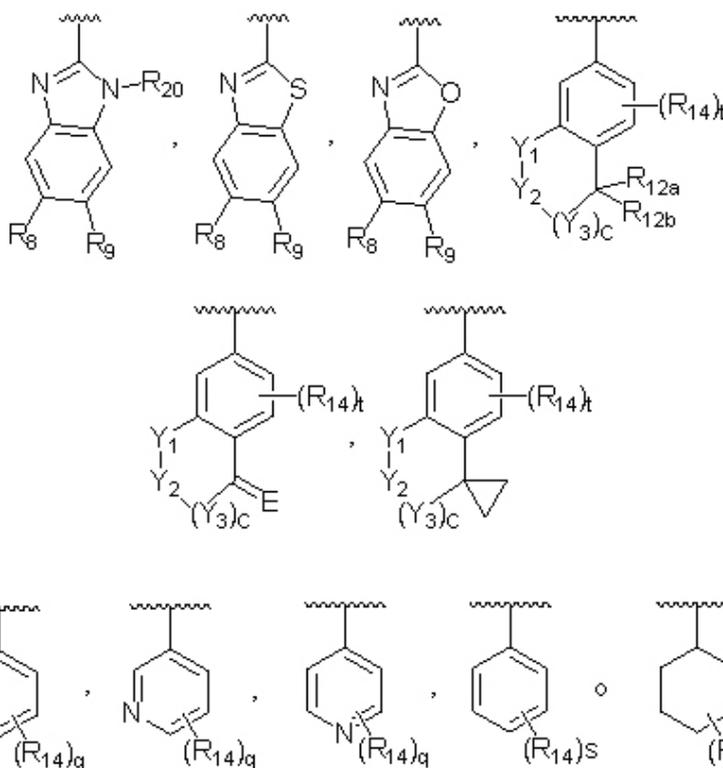
R₁₀ es -(C₁-C₄)alquilo;

cada R₁₃ es independientemente: -H, -(C₁-C₄)alquilo, -(C₁-C₄)alquenilo, -(C₁-C₄)alquinilo, o -fenilo;

Ar₁ es



5 Ar₂ es



c es el entero 0, 1, ó 2;

Y₁, Y₂, Y₃ son independientemente C, N, u O;

donde no más de uno de Y₁, Y₂, o Y₃ puede ser O, y para cada Y₁, Y₂, e Y₃ que es N, el N está enlazado a un grupo R₂₁, y para cada Y₁, Y₂, e Y₃ que es C, el C está enlazado a dos grupos R₂₀, siempre que no haya más de un total de dos grupos (C₁-C₆)alquilo sustituidos en la totalidad de Y₁, Y₂, e Y₃;

R_{12a} y R_{12b} son independientemente -H o -(C₁-C₆)alquilo;

E es =O, =S, =C(C₁-C₅)alquilo, =C(C₁-C₅)alquenilo, =NH(C₁-C₆)alquilo, o =N-OR₂₀;

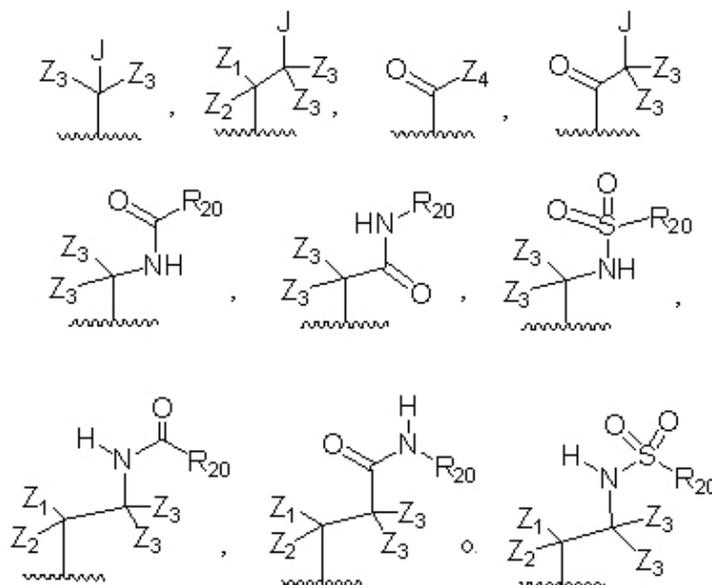
R₁ es -H, -halo, -(C₁-C₄)alquilo, -NO₂, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -OC(halo)₃, -OCH(halo)₂, u -OCH₂(halo);

cada R₂ es independientemente:

- (a) -halo, -OH, -O(C₁-C₄)alquilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₂-C₁₀)alquenilo, -(C₂-C₁₀)alquinilo, -fenilo, o
- (b) un grupo de fórmula Q;

20

donde Q es



Z₁ es -H, -OR₇, -SR₇, -CH₂-OR₇, -CH₂-SR₇, -CH₂-N(R₂₀)₂, o -halo;

Z₂ es -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -fenilo, o -halo;

5 cada Z₃ es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C₆)alquinilo, o -fenilo;

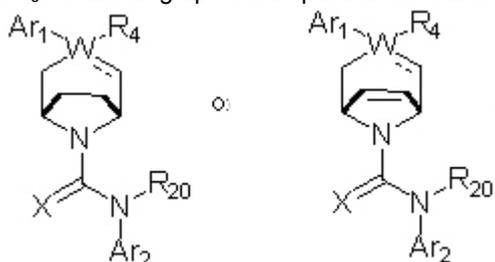
Z₄ es -H, -OH, -OR₂₀, -(C₁-C₆)alquilo, o -NR₂₀;

J es -OR₂₀, -SR₂₀, o -N(R₂₀)₂;

siempre que al menos un grupo R₂ sea un grupo de fórmula Q, y siempre que cuando Z₁ es -OR₇ o -SR₇, entonces Z₂ no es -halo;

10 cada R₃ es independientemente:

(a) -H, (C₁-C₆)alquilo, o dos grupos R₃ forman un grupo biciclo para obtener una de las siguientes estructuras,



15 cada R₇ es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₅-C₈)cicloalquenilo, -fenilo, -(C₁-C₆)haloalquilo, -(C₁-C₆)hidroxialquilo, -(C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquil-N(R₂₀)₂, o -CON(R₂₀)₂;

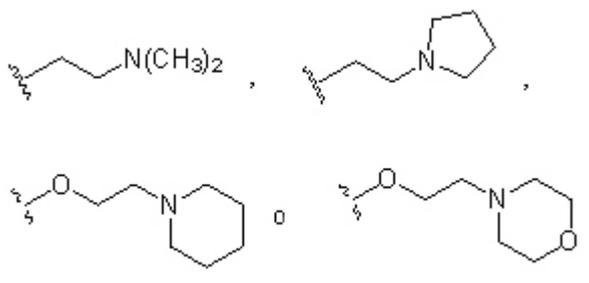
20 cada R₈ y R₉ son independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₅-C₈)cicloalquenilo, -fenilo, -CH₂C(halo)₃, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -OC(halo)₃, -OCH(halo)₂, -OCH₂(halo), -O-CN, -OH, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=NR₇, -N(R₇)₂, -NR₇OH, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SR₇, -S(O)R₇, o -S(O)₂R₇;

25 cada R₁₁ es independientemente -CN, -OH, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -halo, -N₃, -NO₂, -N(R₇)₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, u -OC(O)OR₇;

30 cada R₁₄ es independientemente -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₅-C₈)cicloalquenilo, -(C₁-C₆)alcoxi-(C₁-C₆)alquilo, -fenilo, C(halo)₃, CH(halo)₂, CH₂(halo), -heterociclo(3 a 7 miembros), -(C₁-C₆)haloalquilo, -(C₂-C₆)haloalquenilo, -(C₂-C₆)haloalquinilo, -(C₂-C₆)hidroxialquenilo, -(C₂-C₆)hidroxialquinilo, (C₁-C₆)alcoxi(C₂-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi(C₂-C₆)alquenilo, (C₁-C₆)alcoxi(C₂-C₆)alquinilo, -CN, -OH, -halo, OC(halo)₃, -N₃, -NO₂, -CH=NR₇, -N(R₇)₂, -NR₇OH, -OR₇, -SR₇, -O(CH₂)_bOR₇, -O(CH₂)_bSR₇, -O(CH₂)_bN(R₇)₂, -N(R₇)(CH₂)_bOR₇, -N(R₇)(CH₂)_bSR₇, -N(R₇)(CH₂)_bN(R₇)₂, -N(R₇)COR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -S(O)R₇, o -S(O)₂R₇, -S(O)₂N(R₇)₂, SO₇C(halo)₃, -CON(R₇)₂, -(C₁-C₅)alquil-C=NOR₇, -(C₁-C₅)alquil-C(O)-N(R₇)₂, -(C₁-C₆)alquil-NHSO₂N(R₇)₂, o -(C₁-C₆)alquil-C(=NH)-N(R₇)₂;

cada R₂₀ es independientemente -H o -(C₁-C₆)alquilo;

cada R₂₁ es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo,



cada halo es independientemente -F, -Cl, -Br, o -I;

n es el entero 1, 2, ó 3;

p es el entero 1 ó 2;

5 cada b es independientemente el entero 1 ó 2;

q es el entero 0, 1, 2, 3, ó 4;

r es el entero 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6;

s es el entero 0, 1, 2, 3, 4, ó 5;

t es el entero 0, 1, 2, ó 3; y

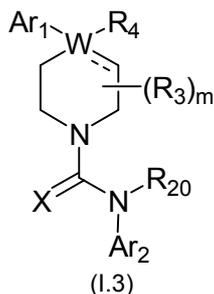
10 m es el entero 0, 1, ó 2.

[0278] En otro aspecto en relación con la fórmula I.4, E es =O, =S, =CH(C₁-C₅)alquilo, =CH(C₁-C₅)alquenilo, o =N-OR₂₀.

[0279] En otro aspecto en relación con la fórmula I.4, E es =O, =S, o =N-OR₂₀.

15

[0280] En otro aspecto, la invención abarca compuestos de fórmula I.3:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

20 X es O, S, N-CN, N-OH, o N-OR₁₀;

W es N o C;

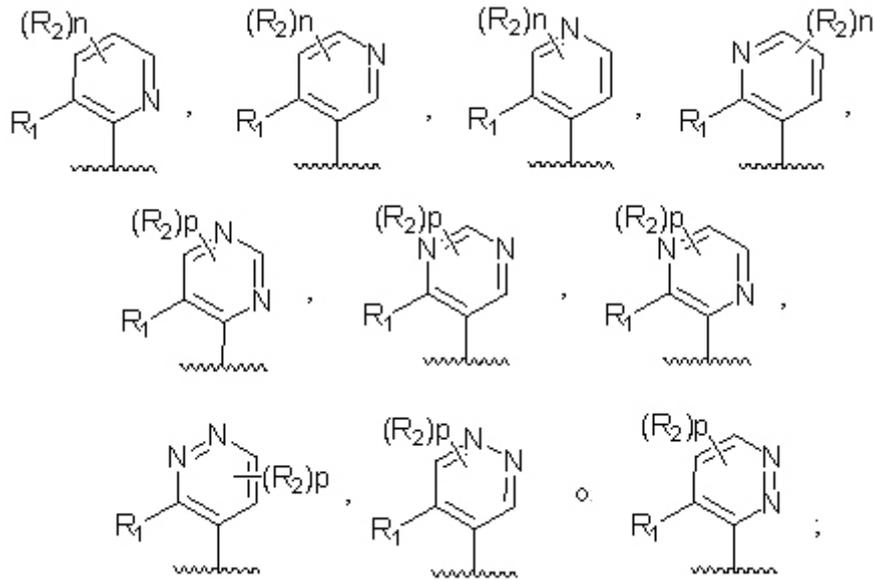
la línea discontinua indica la presencia o ausencia de un enlace y cuando la línea discontinua indica la presencia de un enlace o W es N entonces R₄ está ausente, de lo contrario, R₄ es -H, -OH, -OCF₃, -halo, -(C₁-C₆)alquilo, -CH₂OH, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂F, -CH(halo)₂, -CF₃, -OR₁₀, -SR₁₀, -COOH, -COOR₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)H, -OC(O)R₁₀, -OC(O)NHR₁₀, -NHC(O)R₁₃, -CON(R₁₃)₂, -S(O)₂R₁₀, o -NO₂;

25

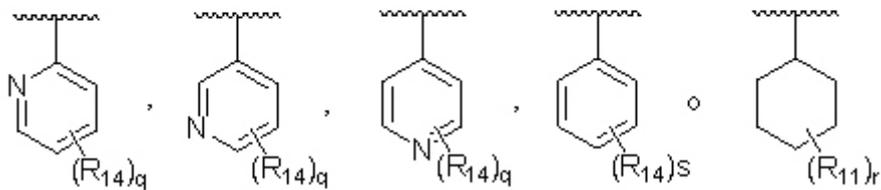
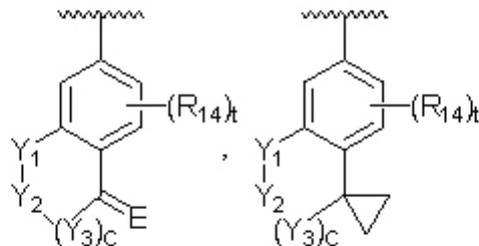
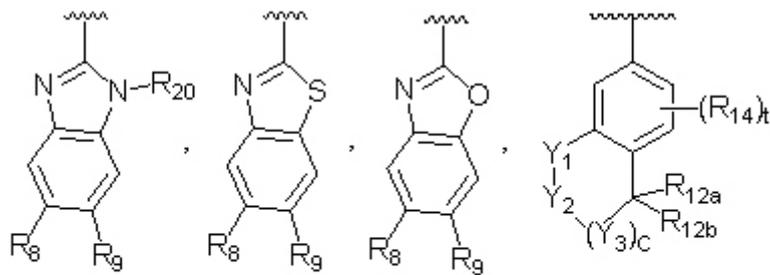
R₁₀ es -(C₁-C₄)alquilo;

cada R₁₃ es independientemente: -H, -(C₁-C₄)alquilo, -(C₁-C₄)alquenilo, -(C₁-C₄)alquinoilo, o -fenilo;

Ar₁ es



Ar₂ es



c es el entero 0, 1, ó 2;

5 Y₁, Y₂, Y₃ son independientemente C o N;

donde para cada Y₁, Y₂, e Y₃ que sea N, el N esta enlazado a un grupo R₂₀, y para cada Y₁, Y₂, e Y₃ que sea C, el C está enlazado a dos grupos R₂₀, siempre que no haya más de un total de dos grupos (C₁-C₆)alquilo sustituidos en la totalidad de Y₁, Y₂, e Y₃;

R_{12a} y R_{12b} son independientemente -H o -(C₁-C₆)alquilo;

10 E es =O, =S, =C(C₁-C₅)alquilo, =C(C₁-C₅)alquenido, =NH(C₁-C₆)alquilo, o =N-OR₂₀;

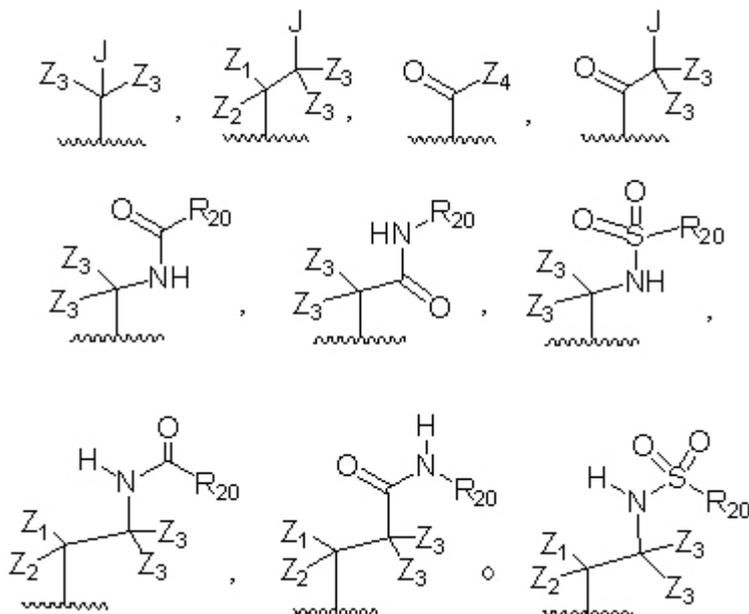
R₁ es -H, -halo, -(C₁-C₄)alquilo, -NO₂, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -OC(halo)₃, -OCH(halo)₂, u -OCH₂(halo);

cada R₂ es independientemente:

15 (a) -halo, -OH, -O(C₁-C₄)alquilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₂-C₁₀)alquenido, -(C₂-C₁₀)alquino, -fenilo, o

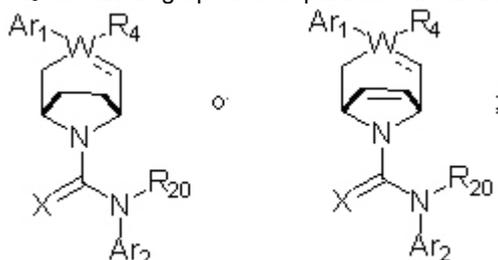
(b) un grupo de fórmula Q;

donde Q es



- 5 Z₁ es -H, -OR₇, -SR₇, -CH₂-OR₇, -CH₂-SR₇, -CH₂-N(R₂₀)₂, o -halo;
 Z₂ es -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alqueno, -(C₂-C₆)alquino, -fenilo, o -halo; cada Z₃ es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alqueno, -(C₂-C₆)alquino, o -fenilo;
 Z₄ es -H, -OH, -OR₂₀, -(C₁-C₆)alquilo, o -NR₂₀;
 J es -OR₂₀, -SR₂₀, o -N(R₂₀)₂;
 10 siempre que al menos un grupo R₂ sea un grupo de fórmula Q, y siempre que cuando Z₁ es -OR₇ o -SR₇, entonces Z₂ no es -halo;
 cada R₃ es independientemente:

(a) -H, (C₁-C₆)alquilo, o dos grupos R₃ forman un grupo biciclo para obtener una de las siguientes estructuras,



- 15 cada R₇ es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alqueno, -(C₂-C₆)alquino, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₅-C₈)cicloalqueno, -fenilo, -(C₁-C₆)haloalquilo, -(C₁-C₆)hidroxialquilo, -(C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquil-N(R₂₀)₂, o -CON(R₂₀)₂;
 cada R₈ y R₉ son independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alqueno, -(C₂-C₆)alquino, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₅-C₈)cicloalqueno, -fenilo, -CH₂C(halo)₃, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -OC(halo)₃, -OCH(halo)₂, -OCH₂(halo), -O-CN, -OH, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=NR₇, -N(R₇)₂, -NR₇OH, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SR₇, -S(O)R₇, o -S(O)₂R₇;
 cada R₁₁ es independientemente -CN, -OH, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alqueno, -halo, -N₃, -NO₂, -N(R₇)₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, u -OC(O)OR₇;
 25 cada R₁₄ es independientemente -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alqueno, -(C₂-C₆)alquino, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₅-C₈)cicloalqueno, -(C₁-C₆)alcoxi-(C₁-C₆)alquilo, -fenilo, C(halo)₃, CH(halo)₂, CH₂(halo), heterociclo(3 a 7 miembros), -(C₁-C₆)haloalquilo, -(C₂-C₆)haloalqueno, -(C₂-C₆)haloalquino, -(C₂-C₆)hidroxialqueno, -(C₂-C₆)hidroxialquino, (C₁-C₆)alcoxi(C₂-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi(C₂-C₆)alqueno, (C₁-C₆)alcoxi(C₂-C₆)alquino, -CN, -OH, -halo, OC(halo)₃, -N₃, -NO₂, -CH=NR₇, -N(R₇)₂, -NR₇OH, -OR₇, -SR₇, -O(CH₂)_bOR₇, -O(CH₂)_bSR₇, -O(CH₂)_bN(R₇)₂, -N(R₇)(CH₂)_bOR₇, -N(R₇)(CH₂)_bSR₇, -N(R₇)(CH₂)_bN(R₇)₂, -N(R₇)COR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -S(O)R₇, o -S(O)₂R₇, -S(O)₂N(R₇)₂, SO₂C(halo)₃, -CON(R₇)₂, -(C₁-C₅)alquil-C=NOR₇, -(C₁-C₅)alquil-C(O)-N(R₇)₂, -(C₁-C₆)alquil-NHSO₂N(R₇)₂, o -(C₁-C₆)alquil-C(=NH)-N(R₇)₂;
 30 cada R₂₀ es independientemente -H o -(C₁-C₆)alquilo;
 cada halo es independientemente -F, -Cl, -Br, o -I;

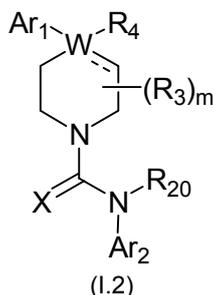
n es el entero 1, 2, ó 3;
 p es el entero 1 ó 2;
 cada b es independientemente el entero 1 ó 2;
 q es el entero 0, 1, 2, 3, ó 4;
 r es el entero 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6;
 s es el entero 0, 1, 2, 3, 4, ó 5;
 t es el entero 0, 1, 2, ó 3; y
 m es el entero 0, 1, ó 2.

5

10 **[0281]** En otro aspecto en relación con la fórmula I.3, E es =O, =S, =CH(C₁-C₅)alquilo, =CH(C₁-C₅)alquenilo, o =N-OR₂₀.

[0282] En otro aspecto en relación con la fórmula I.3, E es =O, =S, o =N-OR₂₀.

[0283] En otro aspecto, la invención abarca compuestos de fórmula I.2:



15

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

X es O, S, N-CN, N-OH, o N-OR₁₀;

W es N o C;

20

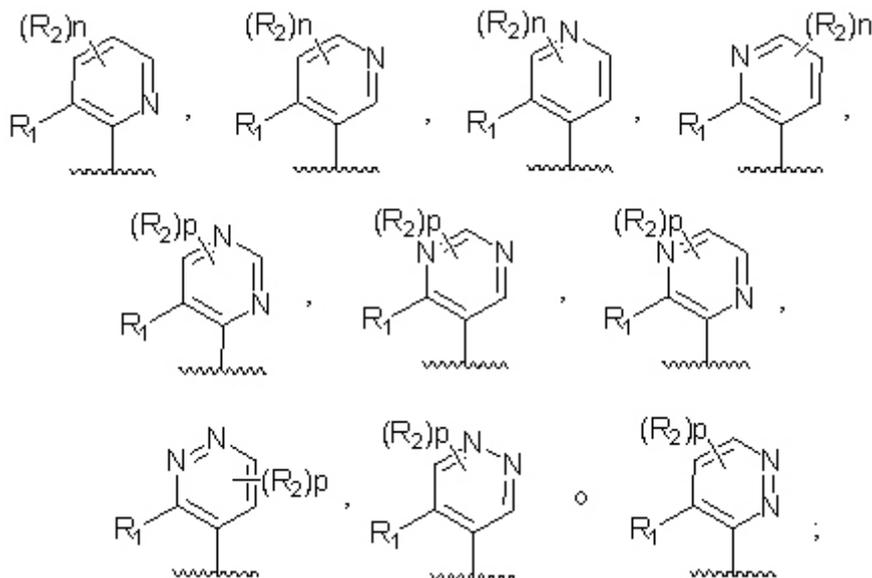
la línea discontinua indica la presencia o ausencia de un enlace y cuando la línea discontinua indica la presencia de un enlace o W es N entonces R₄ está ausente, de lo contrario R₄ es -H, -OH, -OCF₃, -halo, -(C₁-C₆)alquilo, -CH₂OH, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂F, -CH(halo)₂, -CF₃, -OR₁₀, -SR₁₀, -COOH, -COOR₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)H, -OC(O)R₁₀, -OC(O)NHR₁₀, -NHC(O)R₁₃, -CON(R₁₃)₂, -S(O)₂R₁₀, o -NO₂;

R₁₀ es -(C₁-C₄)alquilo;

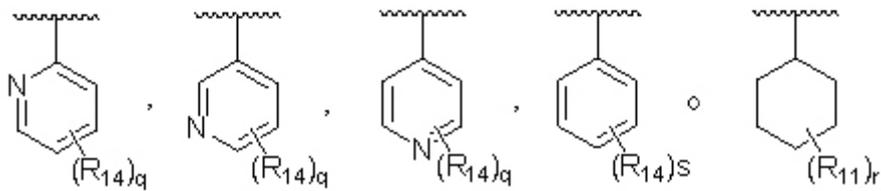
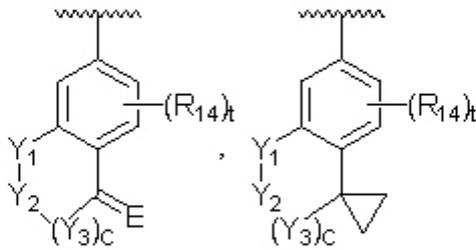
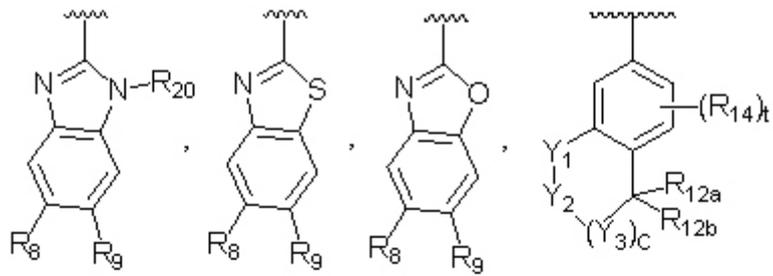
25

cada R₁₃ es independientemente: -H, -(C₁-C₄)alquilo, -(C₁-C₄)alquenilo, -(C₁-C₄)alquinilo, o -fenilo;

Ar₁ es



Ar₂ es



c es el entero 0, 1, ó 2;

Y₁, Y₂, Y₃ son independientemente C o N;

donde para cada Y₁, Y₂, e Y₃ que es N, el N está enlazado a un grupo R₂₀, y para cada Y₁, Y₂, e Y₃ que es C, el C está enlazado a dos grupos R₂₀, siempre que no haya más de un total de dos grupos (C₁-C₆)alquilo sustituidos en la totalidad de Y₁, Y₂, e Y₃;

R_{12a} y R_{12b} son independientemente -H o -(C₁-C₆)alquilo;

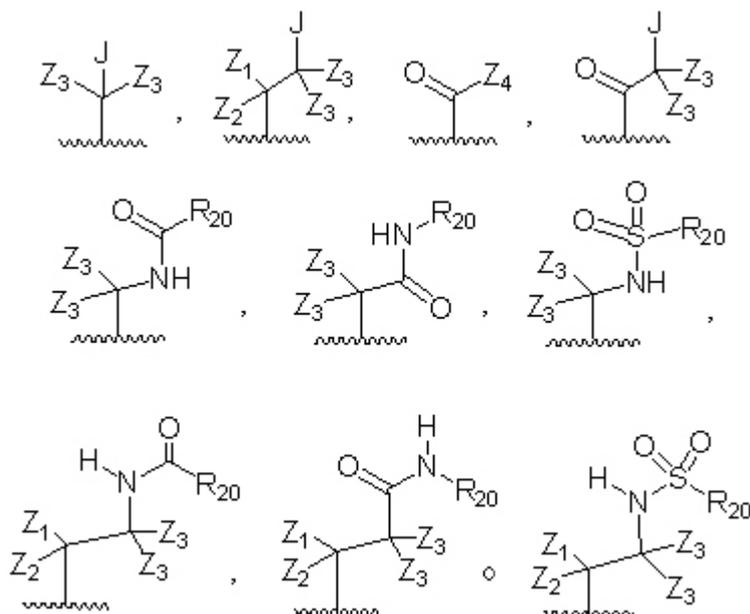
E es =O, =S, =C(C₁-C₅)alquilo, =C(C₁-C₅)alqueno, =NH(C₁-C₆)alquilo, o =N-OR₂₀;

R₁ es -H, -halo, -(C₁-C₄)alquilo, -NO₂, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -OC(halo)₃, -OCH(halo)₂, u -OCH₂(halo);

cada R₂ es independientemente:

- (a) -halo, -OH, -O(C₁-C₄)alquilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₂-C₁₀)alqueno, -(C₂-C₁₀)alquino, -fenilo, o
- (b) un grupo de fórmula Q;

donde Q es



Z₁ es -H, -OR₇, -SR₇, -CH₂-OR₇, -CH₂-SR₇, -CH₂-N(R₂₀)₂, o -halo;

Z₂ es -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alqueniilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -fenilo, o -halo;

cada Z₃ es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alqueniilo, -(C₂-C₆)alquinilo, o -fenilo;

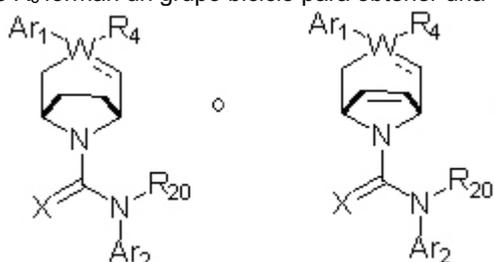
Z₄ es -H, -OH, -OR₂₀, -(C₁-C₆)alquilo, o -NR₂₀;

J es -OR₂₀, -SR₂₀, o -N(R₂₀)₂;

siempre que al menos un grupo R₂ sea un grupo de fórmula Q, y siempre que cuando Z₁ es -OR₇ o -SR₇, entonces Z₂ no es -halo;

cada R₃ es independientemente:

(a) -H, (C₁-C₆)alquilo, o dos grupos R₃ forman un grupo biciclo para obtener una de las siguientes estructuras,



cada R₇ es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alqueniilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₅-C₈)cicloalqueniilo, -fenilo, -(C₁-C₆)haloalquilo, -(C₁-C₆)hidroxialquilo, -(C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquil-N(R₂₀)₂, o -CON(R₂₀)₂;

cada R₈ y R₉ son independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alqueniilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₅-C₈)cicloalqueniilo, -fenilo, -CH₂C(halo)₃, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -OC(halo)₃, -OCH(halo)₂, -OCH₂(halo), -O-CN, -OH, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=NR₇, -N(R₇)₂, -NR₇OH, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SR₇, -S(O)R₇, o -S(O)₂R₇;

cada R₁₁ es independientemente -CN, -OH, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alqueniilo, -halo, -N₃, -NO₂, -N(R₇)₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, u -OC(O)OR₇;

cada R₁₄ es independientemente -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alqueniilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₅-C₈)cicloalqueniilo, -(C₁-C₆)alcoxi-(C₁-C₆)alquilo, -fenilo, C(halo)₃, CH(halo)₂, CH₂(halo), -heterociclo(3 a 7 miembros), -(C₁-C₆)haloalquilo, -(C₂-C₆)haloalqueniilo, -(C₂-C₆)haloalquinilo, -(C₂-C₆)hidroxialqueniilo, -(C₂-C₆)hidroxialquinilo, (C₁-C₆)alcoxi(C₂-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi(C₂-C₆)alqueniilo, (C₁-C₆)alcoxi(C₂-C₆)alquinilo, -CN, -OH, -halo, OC(halo)₃, -N₃, -NO₂, -CH=NR₇, -N(R₇)₂, -NR₇OH, -OR₇, -SR₇, -O(CH₂)_bOR₇, -O(CH₂)_bSR₇, -O(CH₂)_bN(R₇)₂, -N(R₇)(CH₂)_bOR₇, -N(R₇)(CH₂)_bSR₇, -N(R₇)(CH₂)_bN(R₇)₂, -N(R₇)COR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -S(O)R₇, o -S(O)₂R₇, -S(O)₂N(R₇)₂, SO₂C(halo)₃, -CON(R₇)₂, -(C₁-C₅)alquil-C=NOR₇, -(C₁-C₅)alquil-C(O)-N(R₇)₂, -(C₁-C₆)alquil-NHSO₂N(R₇)₂, o -(C₁-C₆)alquil-C(=NH)-N(R₇)₂;

cada R₂₀ es independientemente -H o -(C₁-C₆)alquilo;

cada halo es independientemente -F, -Cl, -Br, o -I;

n es el entero 1, 2, ó 3;

p es el entero 1 ó 2;

cada b es independientemente el entero 1 ó 2;

q es el entero 0, 1, 2, 3, ó 4;
 r es el entero 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6;
 s es el entero 0, 1, 2, 3, 4, ó 5;
 t es el entero 0, 1, 2, ó 3; y
 m es el entero 0, 1, ó 2.

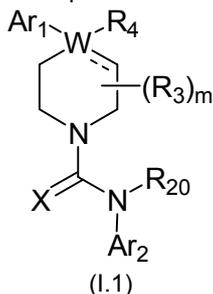
5

[0284] En otro aspecto en relación con la fórmula I.2, E es =O, =S, =CH(C₁-C₅)alquilo, =CH(C₁-C₅)alquenilo, o =N-OR₂₀.

[0285] En otro aspecto en relación con la fórmula I.2, E es =O, =S, o =N-OR₂₀.

10

[0286] En otro aspecto, se describen compuestos del aspecto de la fórmula I.1:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

15

X es O, S, N-CN, N-OH, o N-OR₁₀;

W es N o C;

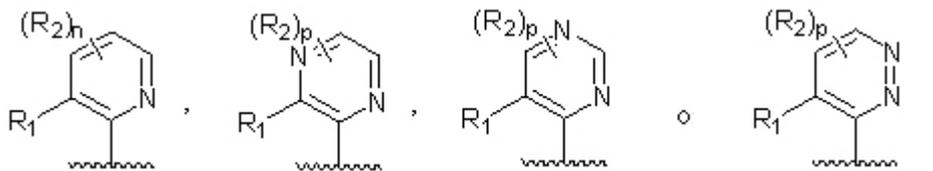
la línea discontinua indica la presencia o ausencia de un enlace y cuando la línea discontinua indica la presencia de un enlace o W es N entonces R₄ está ausente, de lo contrario R₄ es -H, -OH, -OCF₃, -halo, -(C₁-C₆)alquilo, -CH₂OH, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂F, -CH(halo)₂, -CF₃, -OR₁₀, -SR₁₀, -COOH, -COOR₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)H, -OC(O)R₁₀, -OC(O)NHR₁₀, -NHC(O)R₁₃, -CON(R₁₃)₂, -S(O)₂R₁₀, o -NO₂;

20

R₁₀ es -(C₁-C₄)alquilo;

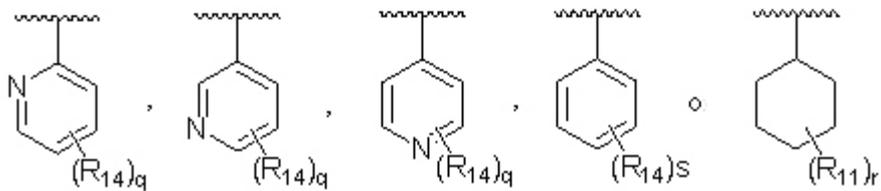
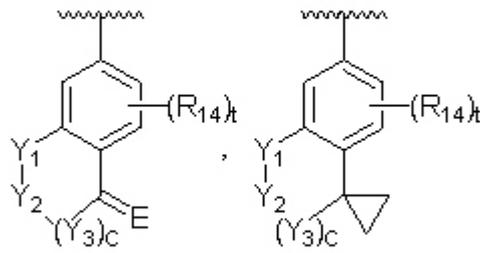
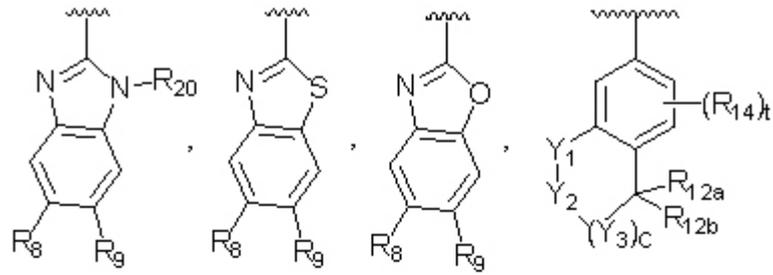
cada R₁₃ es independientemente: -H, -(C₁-C₄)alquilo, -(C₁-C₄)alquenilo, -(C₁-C₄)alquinilo, o -fenilo;

Ar₁ es



25

Ar₂ es



c es el entero 0, 1, ó 2;

Y_1 , Y_2 , Y_3 son independientemente C o N;

5 donde para cada Y_1 , Y_2 , e Y_3 que es N, el N está enlazado a un grupo R_{20} , y para cada Y_1 , Y_2 , e Y_3 que es C, el C está enlazado a dos grupos R_{20} , siempre que no haya más de un total de dos grupos (C_1-C_6) alquilo sustituidos en la totalidad de Y_1 , Y_2 , e Y_3 ;

R_{12a} y R_{12b} son independientemente -H o $-(C_1-C_6)$ alquilo;

E es =O, =S, =C(C_1-C_5) alquilo, =C(C_1-C_5) alquenilo, =NH(C_1-C_6) alquilo, o =N- OR_{20} ;

10 R_1 es -H, -halo, $-(C_1-C_4)$ alquilo, $-NO_2$, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -OC(halo)₃, -OCH(halo)₂, u -OCH₂(halo);

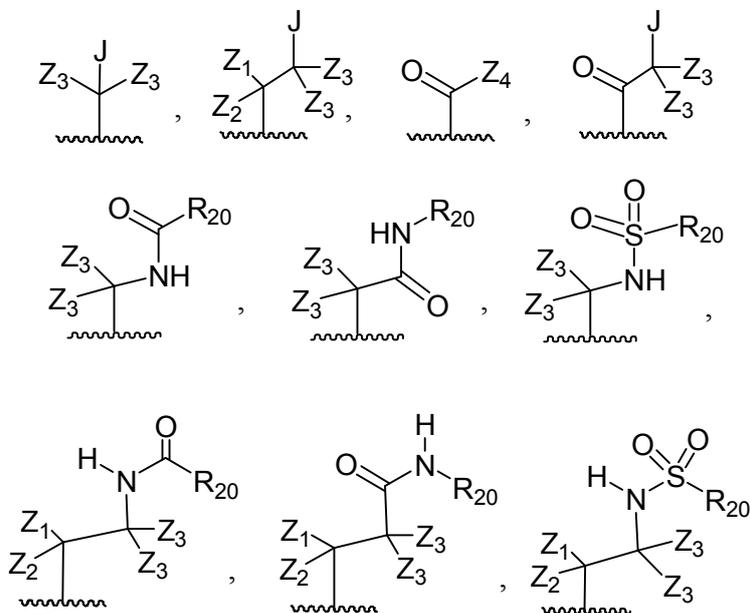
cada R_2 es independientemente:

(a) -halo, -OH, $-O(C_1-C_4)$ alquilo, -CN, $-NO_2$, -NH₂, $-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-(C_2-C_{10})$ alquenilo, $-(C_2-C_{10})$ alquinilo, -fenilo, o

(b) un grupo de fórmula Q;

15

donde Q es



Z₁ es -H, -OR₇, -SR₇, -CH₂-OR₇, -CH₂-SR₇, -CH₂-N(R₂₀)₂, o -halo;

Z₂ es -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -fenilo, o -halo;

cada Z₃ es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C₆)alquinilo, o -fenilo;

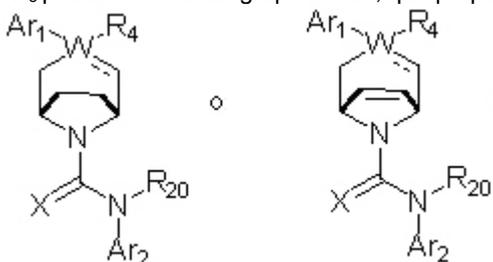
5 Z₄ es -H, -OH, -OR₂₀, -(C₁-C₆)alquilo, o -NR₂₀;

J es -OR₂₀, -SR₂₀, o -N(R₂₀)₂;

siempre que al menos un grupo R₂ sea un grupo de fórmula Q, y siempre que cuando Z₁ es -OR₇ o -SR₇, Z₂ no es -halo;

cada R₃ es independientemente:

10 (a) -H, (C₁-C₆)alquilo, o dos grupos R₃ pueden formar un grupo biciclo, que proporciona las siguientes estructuras,



cada R₇ es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₅-C₈)cicloalquenilo, -fenilo, -(C₁-C₆)haloalquilo, -(C₁-C₆)hidroxialquilo, -(C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquil-N(R₂₀)₂, o -CON(R₂₀)₂;

15 cada R₈ y R₉ son independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₅-C₈)cicloalquenilo, -fenilo, -CH₂C(halo)₃, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -OC(halo)₃, -OCH(halo)₂, -OCH₂(halo), -O-CN, -OH, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=NR₇, -N(R₇)₂, -NR₇OH, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SR₇, -S(O)R₇, o -S(O)₂R₇;

20 cada R₁₁ es independientemente -CN, -OH, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -halo, -N₃, -NO₂, -N(R₇)₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, u -OC(O)OR₇;

25 cada R₁₄ es independientemente -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₅-C₈)cicloalquenilo, -(C₁-C₆)alcoxi-(C₁-C₆)alquilo, -fenilo, C(halo)₃, CH(halo)₂, CH₂(halo), -heterociclo(3 a 7 miembros), -(C₁-C₆)haloalquilo, -(C₂-C₆)haloalquenilo, -(C₂-C₆)haloalquinilo, -(C₂-C₆)hidroxialquenilo, -(C₂-C₆)hidroxialquinilo, -(C₁-C₆)alcoxi(C₂-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alcoxi(C₂-C₆)alquenilo, -(C₁-C₆)alcoxi(C₂-C₆)alquinilo, -CN, -OH, -halo, OC(halo)₃, -N₃, -NO₂, -CH=NR₇, -N(R₇)₂, -NR₇OH, -OR₇, -SR₇, -O(CH₂)_bOR₇, -O(CH₂)_bSR₇, -O(CH₂)_bN(R₇)₂, -N(R₇)(CH₂)_bOR₇, -N(R₇)(CH₂)_bSR₇, -N(R₇)(CH₂)_bN(R₇)₂, -N(R₇)COR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -S(O)R₇, o -S(O)₂R₇, -S(O)₂N(R₇)₂, SO₂C(halo)₃, -CON(R₇)₂, -(C₁-C₅)alquil-C=NOR₇, -(C₁-C₅)alquil-C(O)-N(R₇)₂, -(C₁-C₆)alquil-NHSO₂N(R₇)₂, o -(C₁-C₆)alquil-C(=NH)-N(R₇)₂;

cada R₂₀ es independientemente -H o -(C₁-C₆)alquilo;

30 cada halo es independientemente -F, -Cl, -Br, o -I;

n es el entero 1, 2, ó 3;

p es el entero 1 ó 2;

cada b es independientemente el entero 1 ó 2;

q es el entero 0, 1, 2, 3, ó 4;

r es el entero 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6;
 s es el entero 0, 1, 2, 3, 4, ó 5;
 t es el entero 0, 1, 2, ó 3; y
 m es el entero 0, 1, ó 2.

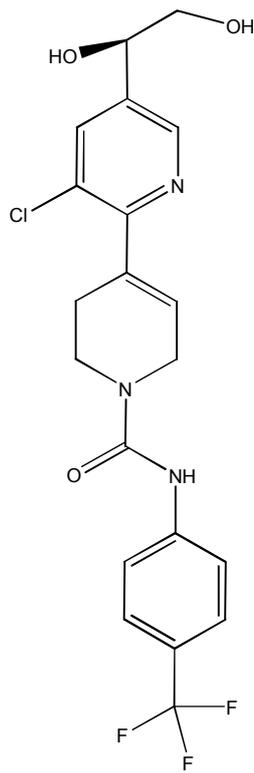
5

[0287] En otro aspecto en relación con la fórmula I.1, E es =O, =S, =CH(C₁-C₅)alquilo, =CH(C₁-C₅)alquenilo, o =N-OR₂₀.

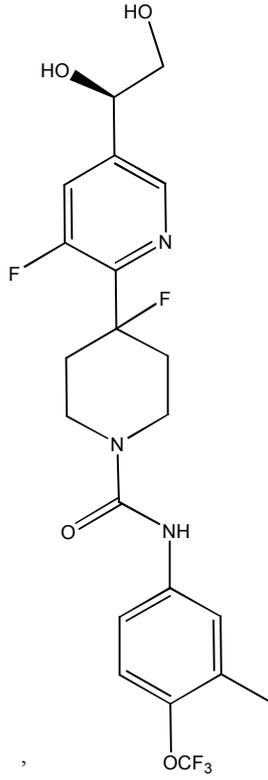
[0288] En otro aspecto en relación con la fórmula I.1, E es =O, =S, o =N-OR₂₀.

10

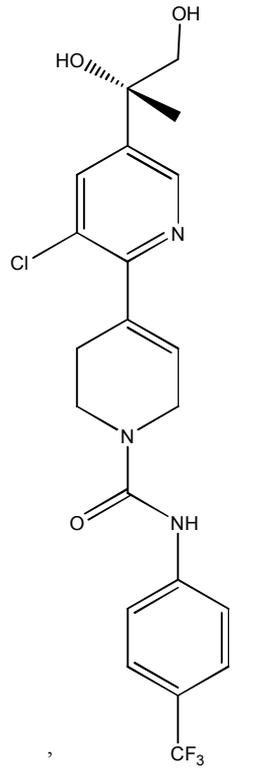
[0289] En otros aspectos, el compuesto de fórmula I es



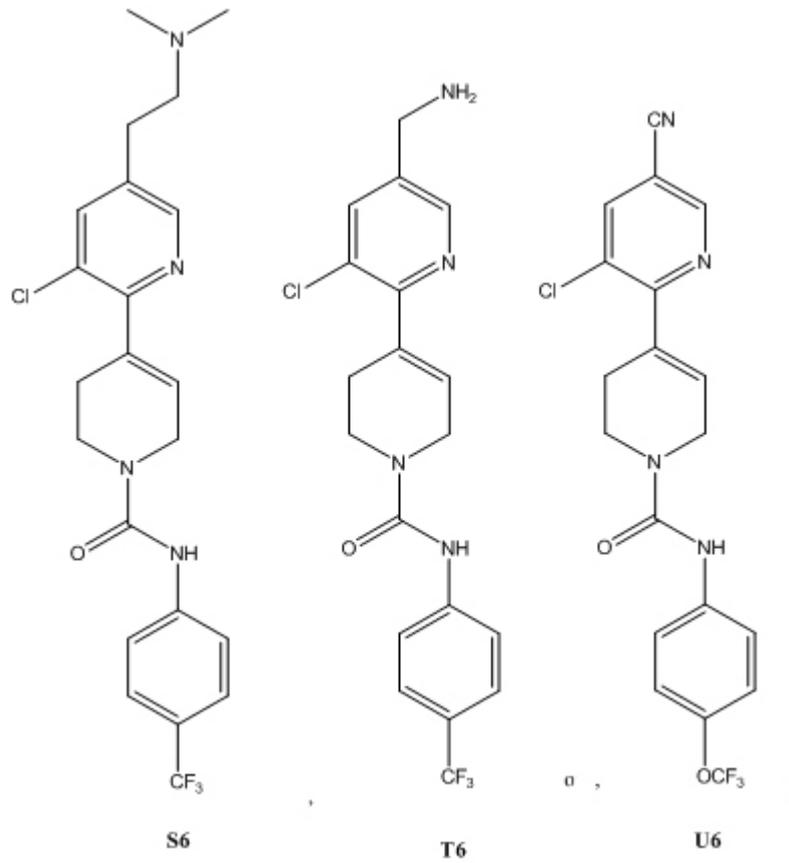
Q5



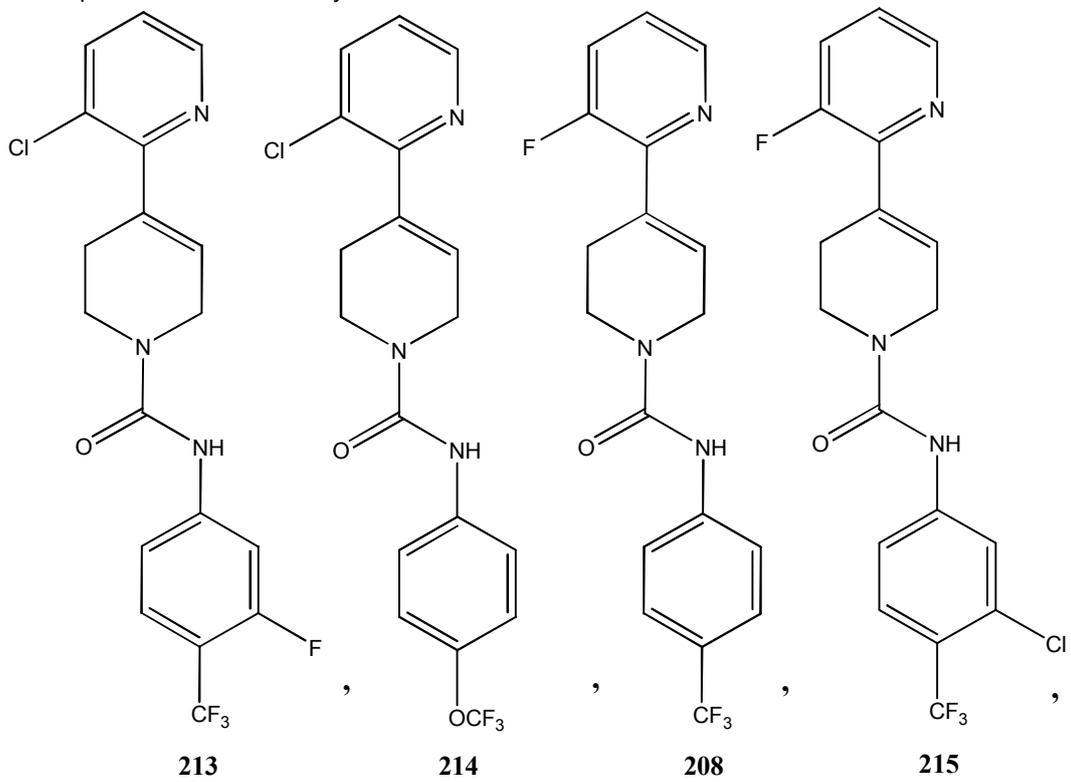
S5

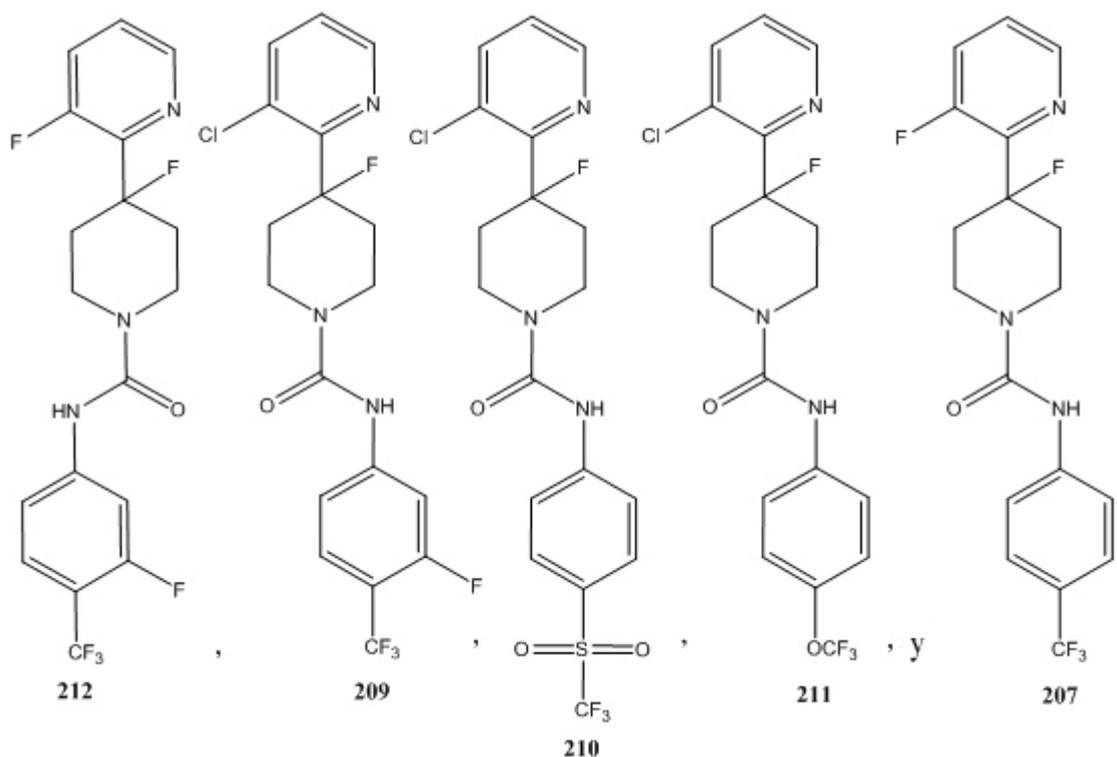


R6



[0290] Otros compuestos de interés incluyen



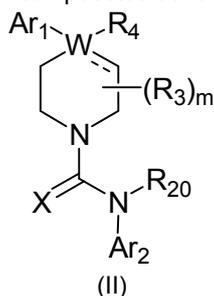


5 **[0291]** A menudo, la solubilidad acuosa de los compuestos es una característica deseable. Por ejemplo la solubilidad acuosa de un compuesto permite que el compuesto sea formulado más fácilmente en una variedad de formas de dosificación que pueden ser administradas a un animal. Cuando un compuesto no es completamente soluble en la sangre, se puede precipitar en ésta y, por consiguiente, la exposición del animal al fármaco no se corresponderá con la dosis administrada. La solubilidad acuosa aumenta la probabilidad de que un compuesto no precipite en la sangre de un animal, y hace que aumente la capacidad de predecir la exposición en sitio diana del compuesto.

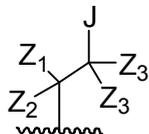
10 **[0292]** Los compuestos de fórmula I son altamente solubles en una solución acuosa. Por ejemplo, ya sea con un pH 6,8 ó con un pH 1,2, el compuesto 200 es insoluble en una solución acuosa, es decir, tiene una solubilidad acuosa $<0,1 \mu\text{M}$. Por contraposición, la solubilidad acuosa con un pH 6,8, en μM , de compuestos de fórmula I F2, E6, F6, y G2 es 3,0; 9,0; 9,2; y 38,2, respectivamente. La solubilidad acuosa con un pH 1,2, en μM , de compuestos de fórmula I F2, E6, F6 y G2 es 1,0; 27,2; >50 y >50 , respectivamente. Adicionalmente, la solubilidad acuosa ya sea con un pH 6,8 ó con un pH 1,2 de cada uno de los compuestos de fórmula I G6, H6, J2, y Z1 es $>50 \mu\text{M}$. Los siguientes compuestos son insolubles en un medio acuoso con un pH 6,8: 203, 207, 200, y 208. Los siguientes compuestos tienen una solubilidad acuosa muy baja con un pH 6,8: 209, 210, 211, 212, 213, 214, y 215 tienen una solubilidad acuosa, en μM , de 1,0; 0,4; 0,4; 1,9; 0,8; 1,8 y 0,6, respectivamente. La solubilidad acuosa, en μM , con un pH 1,2 de los compuestos 209, 210, 211, 212, 213, 214 y 215 es 9,3; 2,0; 1,3; 10,3; 39,6; >50 y 9,6, respectivamente. Por contraposición, la solubilidad acuosa con un pH 6,8, en μM , de compuestos de fórmula I N1, F1, C1, Y3, y U3 es 28,0; 22,6; 15,7; 17,4; y 26,4, respectivamente. Con un pH 1,2, los compuestos de fórmula I N1, F1, C1, Y3 y U3 tienen todos una solubilidad acuosa de $>50 \mu\text{M}$. La solubilidad acuosa, ya sea con un pH 6,8 ó con un pH 1,2, es $>50 \mu\text{M}$ para cada uno de los siguientes compuestos de fórmula I: H1, N6, Z1, S1, E2, y U1.

25 5.2 Compuestos de fórmula II

[0293] Los compuestos preferidos de fórmula I son compuestos de fórmula II:



o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde la línea discontinua, W, X, Ar₁, Ar₂, R₃, R₄, R₂₀, y m son como se ha definido anteriormente para compuestos de fórmula I, donde Q es

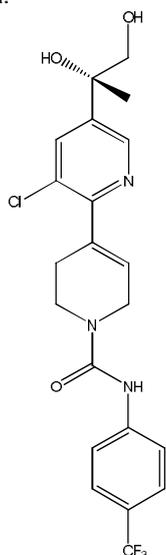


- 5 Z₁ es -OH, -SH, -N(R₂₀)₂, -CH₂-OH, -CH₂-SH, o -CH₂-N(R₂₀)₂;
 Z₂ es -H, -CH₃, o -CH₂-OR₇;
 cada Z₃ es independientemente -H o -CH₃; y
 J es -OH, -SH, o -N(R₂₀)₂.

- 10 **[0294]** Además de ser altamente solubles en una solución acuosa, los compuestos de fórmula II se prefieren porque los efectos secundarios son menos severos (por ejemplo, atenuación o eliminación de efectos secundarios del sistema nervioso central) en animales a los que se les administra un compuesto de fórmula II. Por ejemplo, la relajación muscular se atenúa o está ausente en animales a los que se les administra un compuesto de fórmula II. La sedación se atenúa o está ausente en animales a los que se les administra un compuesto de fórmula II. La ataxia se atenúa o está ausente en animales a los que se les administra un compuesto de fórmula II. La postura corporal plana (*flat body posture*) se atenúa o está ausente en animales a los que se les administra un compuesto de fórmula II. Los temblores se atenúan o están ausentes en animales a los que se les administra un compuesto de fórmula II. Cuando un compuesto induce efectos secundarios menos severos, aumenta el índice terapéutico, que es la diferencia entre una dosis eficaz y una dosis que causa efectos adversos. El índice terapéutico es una medida de la seguridad de un compuesto cuando es administrado a un animal. Cuanto mayor sea el índice terapéutico, más seguro será el compuesto.

- 25 **[0295]** Además, los compuestos de fórmula II tienen excelentes propiedades farmacocinéticas. Específicamente, el nivel plasmático de un compuesto de fórmula II en un animal es proporcional a la dosis. Por lo tanto, la cantidad de compuesto en el plasma de un animal se puede controlar más fácilmente de acuerdo con la dosis del compuesto administrado al animal. Además, para una dosis administrada dada, la concentración plasmática en el animal es mayor y se alcanza más rápidamente para un compuesto de fórmula II. Por ejemplo, el compuesto 200 alcanza su máxima concentración plasmática a las 3,1 h después de la administración. Por contraposición, el compuesto de fórmula II Z1 alcanza su máxima concentración plasmática a las 2,5 h después de la administración y esa máxima concentración plasmática es 2,5 veces mayor que la máxima para el compuesto 200. Adicionalmente, el compuesto de fórmula II R6 alcanza su máxima concentración plasmática a las 1,85 h después de la administración y esa máxima concentración plasmática es 5,3 veces mayor que la máxima para el compuesto 200. Para cada uno de los compuestos de fórmula II Z1 y R6, la concentración plasmática hasta 24 h es regularmente mayor para cada uno de ellos cuando se compara con el compuesto 200.

- 35 **[0296]** El compuesto R6 tiene la siguiente estructura:



[0297] Los compuestos de fórmula II se prefieren además porque tienen un alto índice terapéutico. El índice terapéutico es la diferencia entre la cantidad de un compuesto que es eficaz para tratar una Condición y la cantidad de ese mismo compuesto que induce efectos adversos.

[0298] A continuación se presentan otras aspectos de fórmula II.

[0299] En un aspecto, un compuesto de fórmula II es un derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula II.

5

[0300] En otro aspecto, un compuesto de fórmula II es un compuesto de fórmula II en donde el derivado es una sal farmacéuticamente aceptable.

[0301] En otro aspecto, un compuesto de fórmula II es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula II.

10

[0302] En otro aspecto, Ar₁ es un grupo piridilo.

[0303] En otro aspecto, Ar₁ es un grupo pirimidinilo.

15

[0304] En otro aspecto, Ar₁ es un grupo pirazinilo.

[0305] En otro aspecto, Ar₁ es un grupo piridazinilo.

20

[0306] En otro aspecto, W es C.

[0307] En otro aspecto, W es N.

[0308] En otro aspecto, X es O.

25

[0309] En otro aspecto, X es S.

[0310] En otro aspecto, X es N-CN.

30

[0311] En otro aspecto, X es N-OH.

[0312] En otro aspecto, X es N-OR₁₀.

[0313] En otro aspecto, Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo.

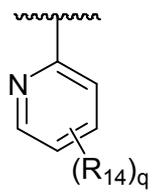
35

[0314] En otro aspecto, Ar₂ es un grupo benzotiazolilo.

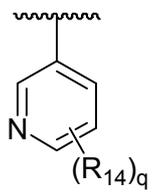
[0315] En otro aspecto, Ar₂ es un grupo benzooxazolilo.

40

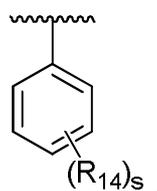
[0316] En otro aspecto, Ar₂ es



[0317] En otro aspecto, Ar₂ es

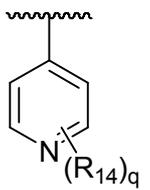


[0318] En otro aspecto, Ar₂ es

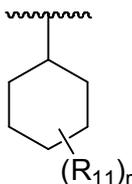


45

[0319] En otro aspecto, Ar₂ es



[0320] En otro aspecto, Ar₂ es



5

[0321] En otro aspecto, n o p es 1.

[0322] En otro aspecto, n o p es 2.

10

[0323] En otro aspecto, n es 3.

[0324] En otro aspecto, m es 2.

15

[0325] En otro aspecto, dos grupos R₃ juntos forman un puente (C₂-C₆), que está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈ independientemente seleccionados y conteniendo dicho puente opcionalmente -HC=CH- dentro del puente (C₂-C₆).

20

[0326] En otro aspecto, dos grupos R₃ juntos forman un puente (C₂-C₆), que está no sustituido o sustituido con un grupo R₈ y conteniendo dicho puente opcionalmente -HC=CH- dentro del puente (C₂-C₆).

[0327] En otro aspecto, dos grupos R₃ juntos forman un puente (C₂-C₃), que está no sustituido o sustituido con un grupo R₈ y conteniendo dicho puente opcionalmente -HC=CH- dentro del puente (C₂-C₃).

25

[0328] En otro aspecto, dos grupos R₃ juntos forman un puente (C₂-C₃), que está no sustituido y conteniendo dicho puente opcionalmente -HC=CH- dentro del puente (C₂-C₃).

30

[0330] En otro aspecto, dos grupos R₃ juntos forman un puente (C₂-C₆), que está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈ independientemente seleccionados, conteniendo dicho puente opcionalmente -HC=CH- dentro del puente (C₂-C₆), y uniendo dicho puente las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina o piperazina.

35

[0331] En otro aspecto, dos grupos R₃ juntos forman un puente (C₂-C₆), que está no sustituido o sustituido con un grupo R₈, conteniendo dicho puente opcionalmente -HC=CH- dentro del puente (C₂-C₆), y uniendo dicho puente las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina o piperazina.

40

[0332] En otro aspecto, dos grupos R₃ juntos forman un puente (C₂-C₃), que está no sustituido o sustituido con un grupo R₈, conteniendo dicho puente opcionalmente -HC=CH- dentro del puente (C₂-C₃), y uniendo dicho puente las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina o piperazina.

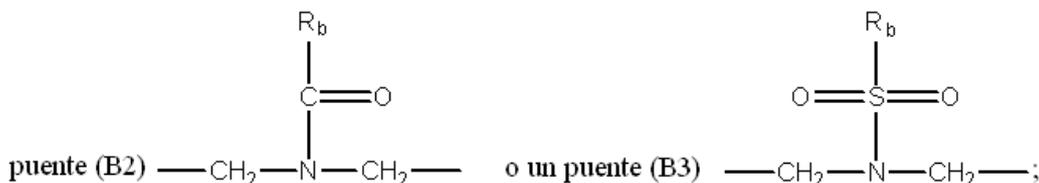
45

[0333] En otro aspecto, dos grupos R₃ juntos forman un puente (C₂-C₃), que está no sustituido, conteniendo dicho puente opcionalmente -HC=CH- dentro del puente (C₂-C₃), y uniendo dicho puente las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina o piperazina.

50

[0334] En otro aspecto, dos grupos R₃ juntos forman un puente (C₂), un puente -HC=CH-, o un puente (C₃) ninguno de los cuales está sustituido y uniendo dicho puente las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina o piperazina.

[0335] En otro aspecto, dos grupos R₃ juntos forman un puente -CH₂-N(R_a)-CH₂- (B1), un



donde R_a se selecciona de -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -CH₂-C(O)-R_c, -(CH₂)-C(O)-OR_c, -(CH₂)-C(O)-N(R_c)₂, -(CH₂)₂-O-R_c, -(CH₂)₂-S(O)₂-N(R_c)₂, o -(CH₂)₂-N(R_c)S(O)₂-R_c;

R_b se selecciona de:

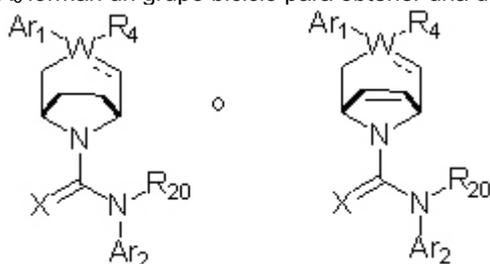
(a) -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -heterociclo(3 a 7 miembros), -N(R_c)₂, -N(R_c)-(C₃-C₈)cicloalquilo, o -N(R_c)-heterociclo(3 a 7 miembros); o

(b) -fenilo, -heteroarilo(5 ó 6 miembros), -N(R_c)-fenilo, o -N(R_c)-heteroarilo(5 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₇ independientemente seleccionados; y

cada R_c se selecciona independientemente de -H o -(C₁-C₄)alquilo;

[0336] En otro aspecto, el puente B1, B2, o B3 une las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina o piperazina.

[0337] En otro aspecto, dos grupos R₃ forman un grupo bicyclo para obtener una de las siguientes estructuras,



[0338] En otro aspecto, m es 1.

[0339] En otro aspecto, m es 0.

[0340] En otro aspecto, s o q es 0.

[0341] En otro aspecto, s o q es 1.

[0342] En otro aspecto, s o q es 2.

[0343] En otro aspecto, R₁ es -H.

[0344] En otro aspecto, R₁ es -halo.

[0345] En otro aspecto, R₁ es -Cl.

[0346] En otro aspecto, R₁ es -F.

[0347] En otro aspecto, R₁ es -CH₃.

[0348] En otro aspecto, R₁ es -NO₂.

[0349] En otro aspecto, R₁ es -CN.

[0350] En otro aspecto, R₁ es -OH.

[0351] En otro aspecto, R₁ es -OCH₃.

[0352] En otro aspecto, R₁ es -NH₂.

[0353] En otro aspecto, R₁ es -C(halo)₃.

[0354] En otro aspecto, R₁ es CF₃.

[0355] En otro aspecto, R₁ es -CH(halo)₂.

5 [0356] En otro aspecto, R₁ es -CH₂(halo).

[0357] En otro aspecto, Ar₁ es un grupo piridilo y n es 1.

[0358] En otro aspecto, Ar₁ es un grupo pirazinilo y p es 1.

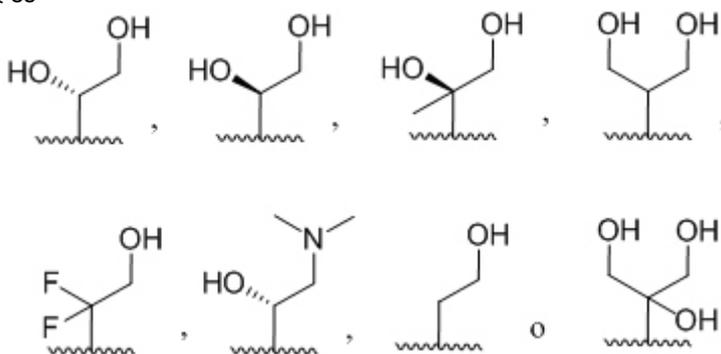
10

[0359] En otro aspecto, Ar₁ es un grupo pirimidinilo y p es 1.

[0360] En otro aspecto, Ar₁ es un grupo piridazinilo y p es 1.

15

[0361] En otro aspecto, Q es



[0362] En otro aspecto, J es -OR₂₀.

20

[0363] En otro aspecto, J es -OH.

[0364] En otro aspecto, Z₁ es -OR₇.

[0365] En otro aspecto, Z₁ es -OH.

25

[0366] En otro aspecto, Z₁ es -CH₂-OR₇.

[0367] En otro aspecto, Z₁ es -CH₂OH.

30

[0368] En otro aspecto, Z₂ es -CH₂-OR₇.

[0369] En otro aspecto, Z₂ es -CH₂OH.

[0370] En otro aspecto, Z₂ es -H o -CH₃.

35

[0371] En otro aspecto, Z₂ es -H.

[0372] En otro aspecto, Z₂ es -CH₃.

40

[0373] En otro aspecto, Z₃ es -H.

[0374] En otro aspecto, Z₃ es -CH₃.

[0375] En otro aspecto, m es 1 y R₃ es -(C₁-C₆)alquilo.

45

[0376] En otro aspecto, m es 1 y R₃ es -CH₃.

[0377] En otro aspecto, R₄ es -OH.

50

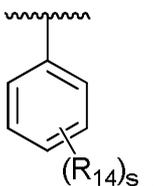
[0378] En otro aspecto, R₄ es -OCF₃

[0379] En otro aspecto, R₄ es -halo.

- [0380] En otro aspecto, R₄ es -F.
- 5 [0381] En otro aspecto, R₄ es -Cl.
- [0382] En otro aspecto, R₄ es -(C₁-C₆)alquilo.
- [0383] En otro aspecto, R₄ es -CH₃.
- 10 [0384] En otro aspecto, R₄ es -CH₂OH.
- [0385] En otro aspecto, R₄ es -CH₂Cl.
- [0386] En otro aspecto, R₄ es -CH₂Br.
- 15 [0387] En otro aspecto, R₄ es -CH₂I.
- [0388] En otro aspecto, R₄ es -CH₂F.
- 20 [0389] En otro aspecto, R₄ es -CH(halo)₂.
- [0390] En otro aspecto, R₄ es -CF₃.
- [0391] En otro aspecto, R₄ es -NO₂.
- 25 [0392] En otro aspecto, R₄ es -OR₁₀.
- [0393] En otro aspecto, R₄ es -SR₁₀.
- 30 [0394] En otro aspecto, R₄ es -C(O)R₁₀.
- [0395] En otro aspecto, R₄ es -COOH.
- [0396] En otro aspecto, R₄ es -C(O)H.
- 35 [0397] En otro aspecto, R₄ es -COOR₁₀.
- [0398] En otro aspecto, R₄ es -OC(O)R₁₀.
- 40 [0399] En otro aspecto, R₄ es -SO₂R₁₀.
- [0400] En otro aspecto, R₄ es -OC(O)NHR₁₀.
- [0401] En otro aspecto, R₄ es -NHC(O)R₁₃.
- 45 [0402] En otro aspecto, R₄ es -CON(R₁₃)₂.
- [0403] En otro aspecto, cada R₂₀ es independientemente -H o -(C₁-C₆)alquilo.
- 50 [0404] En otro aspecto, cada R₂₀ es independientemente -H o -(C₃-C₈)cicloalquilo.
- [0405] En otro aspecto, cada R₂₀ es independientemente -(C₁-C₆)alquilo o -(C₃-C₈)cicloalquilo.
- [0406] En otro aspecto, cada R₂₀ es -H.
- 55 [0407] En otro aspecto, cada R₂₀ es -(C₁-C₆)alquilo.
- [0408] En otro aspecto, cada R₂₀ es -(C₃-C₈)cicloalquilo.
- 60 [0409] En otro aspecto, Ar₂ es un grupo benzotiazolilo, benzoimidazolilo, o benzooxazolilo; y al menos uno de R₈ y R₉ es -H.
- [0410] En otro aspecto, Ar₂ es un grupo benzotiazolilo, benzoimidazolilo, o benzooxazolilo; y al menos uno de R₈ y R₉ no es -H.

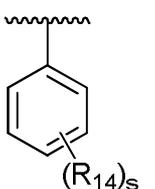
[0411] En otro aspecto, Ar₂ es un grupo benzotiazolilo, benzoimidazolilo, o benzooxazolilo; y al menos uno de R₈ y R₉ es -halo.

5 [0412] En otro aspecto, Ar₂ es



s es 1 y R₁₄ es -(C₁-C₆)alquilo, -halo, -C(halo)₃, -OC(halo)₃, -OR₇, -N(R₇)₂, -SO₂R₇, o -SO₂C(halo)₃.

[0413] En otro aspecto, Ar₂ es



10

s es 2, y cada grupo R₁₄ independientemente es -(C₁-C₆)alquilo, -halo, -C(halo)₃, -OC(halo)₃, -OR₇, -N(R₇)₂, -SO₂R₇, o -SO₂C(halo)₃.

15

[0414] En otro aspecto, J es -OH, y Z₁ es -OH.

[0415] En otro aspecto, J es -OH y Z₁ es -CH₂OH.

[0416] En otro aspecto, J es -OH, Z₁ es -OH, Z₂ es -H, y Z₃ es -H.

20

[0417] En otro aspecto, J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Z₂ es -H, y Z₃ es -H.

[0418] En otro aspecto, R₄ es -halo, J es -OH, Z₁ es -OH, Z₂ es -H, y Z₃ es -H.

25

[0419] En otro aspecto, R₄ es -halo, J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Z₂ es -H, y Z₃ es -H.

[0420] En otro aspecto, R₄ es -F, J es -OH, Z₁ es -OH, Z₂ es -H, y Z₃ es -H.

[0421] En otro aspecto, R₄ es -F, J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Z₂ es -H, y Z₃ es -H.

30

[0422] En otro aspecto, R₁ es -halo, R₄ es -halo, J es -OH, Z₁ es -OH, Z₂ es -H, y Z₃ es -H.

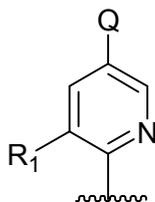
[0423] En otro aspecto, R₁ es -halo, R₄ es -halo, J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Z₂ es -H, y Z₃ es -H.

35

[0424] En otro aspecto, R₁ es -Cl, R₄ es -F, J es -OH, Z₁ es -OH, Z₂ es -H, y Z₃ es -H.

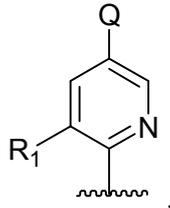
[0425] En otro aspecto, R₁ es -Cl, R₄ es -F, J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Z₂ es -H, y Z₃ es -H.

[0426] En otro aspecto Ar₁ es



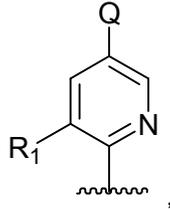
40

[0427] En otra realización, R₁ es -halo, R₄ es -halo, Ar₁ es



J es -OH, Z₁ es -OH, Z₂ es -H, y Z₃ es -H.

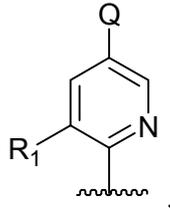
[0428] En otra realización, R₁ es -halo, R₄ es -halo, Ar₁ es



5

J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Z₂ es -H, y Z₃ es -H.

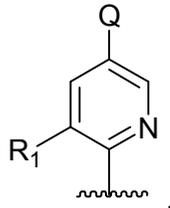
[0429] En otra realización, R₁ es -halo, R₄ es -halo, Ar₁ es



10

J es -OH, Z₁ es -OH, Z₂ es -H, Z₃ es -H, Ar₂ es benzooxazolilo, en donde al menos uno de R₈ o R₉ no es -H.

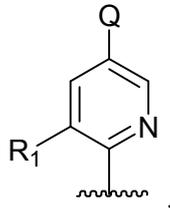
[0430] En otra realización, R₁ es -halo, R₄ es -halo, Ar₁ es



15

J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Z₂ es -H, Z₃ es -H, Ar₂ es benzooxazolilo, en donde al menos uno de R₈ o R₉ no es -H.

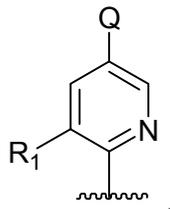
[0431] En otro aspecto, R₁ es -halo, R₄ es -halo, Ar₁ es



J es -OH, Z₁ es -OH, Z₂ es -H, Z₃ es -H, Ar₂ es benzotiazolilo, en donde al menos uno de R₈ o R₉ no es -H.

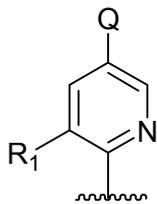
20

[0432] En otro aspecto, R₁ es -halo, R₄ es -halo, Ar₁ es



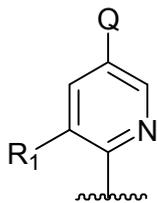
J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Z₂ es -H, Z₃ es -H, Ar₂ es benzotiazolilo, en donde al menos uno de R₈ o R₉ no es -H.

[0433] En otro aspecto, R₁ es -halo, R₄ es -halo, Ar₁ es



J es -OH, Z₁ es -OH, Z₂ es -H, Z₃ es -H, Ar₂ es benzoimidazolilo, en donde al menos uno de R₈ o R₉ no es -H.

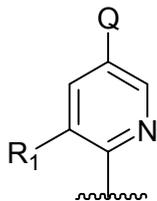
[0434] En otro aspecto, R₁ es -halo, R₄ es -halo, Ar₁ es



5

J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Z₂ es -H, Z₃ es -H, Ar₂ es benzoimidazolilo, donde al menos uno de R₈ o R₉ no es -H.

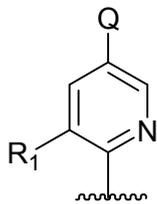
[0435] En otro aspecto, R₁ es -halo, R₄ es -halo, Ar₁ es,



10

J es -OH, Z₁ es -OH, Z₂ es -H, Z₃ es -H, Ar₂ es fenilo, en donde s es 1.

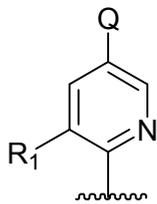
[0436] En otro aspecto, R₁ es -halo, R₄ es -halo, Ar₁ es



15

J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Z₂ es -H, Z₃ es -H, Ar₂ es fenilo, en donde s es 2.

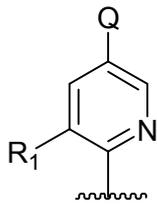
[0437] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, Ar₁ es



J es -OH, Z₁ es -OH, Z₂ es -H, y Z₃ es -H.

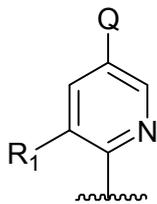
20

[0438] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, Ar₁ es



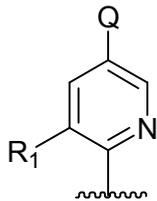
J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Z₂ es -H, y Z₃ es -H.

[0439] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, Ar₁ es



J es -OH, Z₁ es -OH, Z₂ es -H, Z₃ es -H, Ar₂ es benzooxazolilo, en donde al menos uno de R₈ o R₉ no es -H.

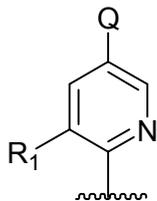
[0440] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, Ar₁ es



5

J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Z₂ es -H, Z₃ es -H, Ar₂ es benzooxazolilo, en donde al menos uno de R₈ o R₉ no es -H.

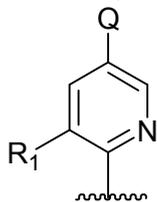
[0441] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, Ar₁ es



10

J es -OH, Z₁ es -OH, Z₂ es -H, Z₃ es -H, Ar₂ es benzotiazolilo, en donde al menos uno de R₈ o R₉ no es -H.

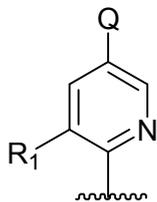
[0442] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, Ar₁ es



15

J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Z₂ es -H, Z₃ es -H, Ar₂ es benzotiazolilo, en donde al menos uno de R₈ o R₉ no es -H.

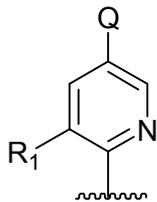
[0443] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, Ar₁ es



J es -OH, Z₁ es -OH, Z₂ es -H, Z₃ es -H, Ar₂ es benzoimidazolilo, en donde al menos uno de R₈ o R₉ no es -H.

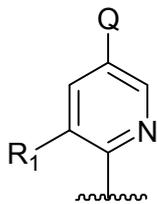
20

[0444] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, Ar₁ es



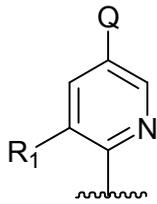
J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Z₂ es -H, Z₃ es -H, Ar₂ es benzoimidazolilo, en donde al menos uno de R₈ o R₉ no es -H.

[0445] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, Ar₁ es



J es -OH, Z₁ es -OH, Z₂ es -H, Z₃ es -H, Ar₂ es fenilo, en donde s es 1.

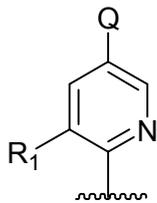
[0446] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, Ar₁ es



5

J es -OH, Z₁ es -OH, Z₂ es -H, Z₃ es -H, Ar₂ es fenilo, en donde s es 2.

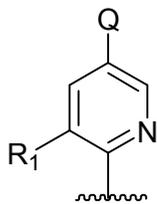
[0447] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, Ar₁ es



10

J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Z₂ es -H, Z₃ es -H, Ar₂ es fenilo, donde s es 1.

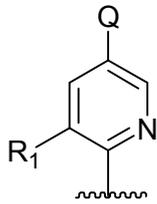
[0448] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, Ar₁ es



15

J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Z₂ es -H, Z₃ es -H, Ar₂ es fenilo, en donde s es 2.

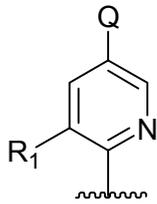
[0449] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, Ar₁ es



20

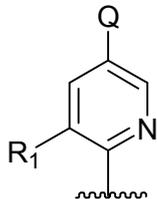
J es -OH, Z₁ es -OH, Z₂ es -H, Z₃ es -H, Ar₂ es fenilo, en donde s es 1, y R₁₄ es -(C₁-C₆)alquilo, -halo, -C(halo)₃, -OC(halo)₃, -OR₇, -N(R₇)₂, -SO₂R₇, o -SO₂C(halo)₃.

[0450] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, Ar₁ es



J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Z₂ es -H, Z₃ es -H, Ar₂ es fenilo, en donde s es 1, y R₁₄ es -(C₁-C₆)alquilo, Z₁ es -C(halo)₃, -OC(halo)₃, -OR₇, -N(R₇)₂, -SO₂R₇, o -SO₂C(halo)₃.

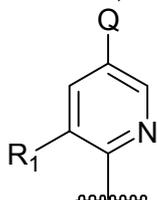
[0451] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, Ar₁ es



5

J es -OH, Z₁ es -OH, Z₂ es -H, Z₃ es -H, Ar₂ es fenilo, donde s es 2, y cada R₁₄ es independientemente -(C₁-C₆)alquilo, -halo, -C(halo)₃, -OC(halo)₃, -OR₇, -N(R₇)₂, -SO₂R₇, o -SO₂C(halo)₃.

[0452] En otro aspecto, la línea discontinua es un enlace doble, R₁ es -halo, Ar₁ es



10

J es -OH, Z₁ es -CH₂OH, Z₂ es -H, Z₃ es -H, Ar₂ es fenilo, donde s es 2, y cada R₁₄ es independientemente -(C₁-C₆)alquilo, -halo, -C(halo)₃, -OC(halo)₃, -OR₇, -N(R₇)₂, -SO₂R₇, o -SO₂C(halo)₃.

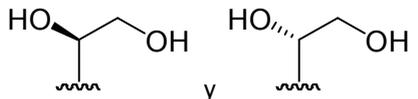
[0453] En otro aspecto Q es



15

donde el compuesto de fórmula II es racémico.

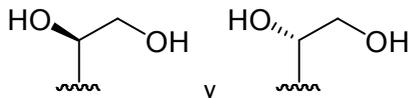
[0454] En otro aspecto Q es



20

donde el % ee del enantiómero R es mayor que 60%.

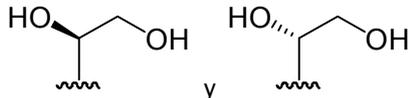
[0455] En otro aspecto Q es



25

donde el % ee del enantiómero R es mayor que 70%.

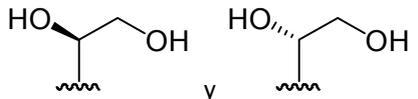
[0456] En otro aspecto Q es



30

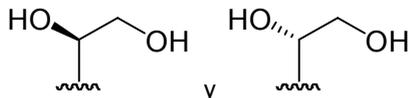
donde el % ee del enantiómero R es mayor que 80%.

[0457] En otro aspecto Q es



donde el % ee del enantiómero R es mayor que 90%.

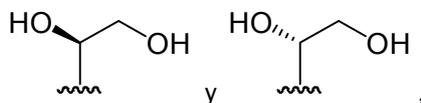
[0458] En otro aspecto Q es



35

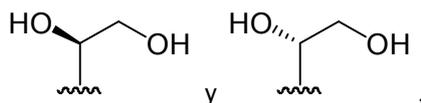
donde el % ee del enantiómero *R* es mayor que 99%.

[0459] En otro aspecto Q es



5 donde el % ee del enantiómero *S* es mayor que 60%.

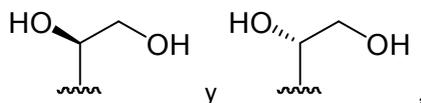
[0460] En otro aspecto Q es



10

donde el % ee del enantiómero *S* es mayor que 70%.

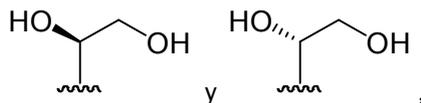
[0461] En otro aspecto Q es



15

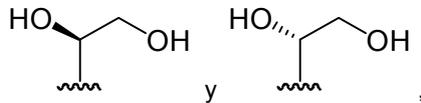
donde el % ee del enantiómero *S* es mayor que 80%.

[0462] En otro aspecto Q es



donde el % ee del enantiómero *S* es mayor que 90%.

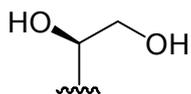
[0463] En otro aspecto Q es



20

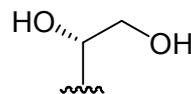
donde el % ee del enantiómero *S* es mayor que 99%.

[0464] En otro aspecto Q es

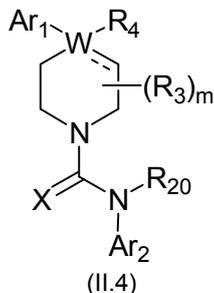


25

[0465] En otro aspecto Q es

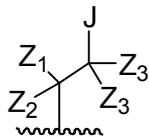


[0466] En otro aspecto, se describen los compuestos de fórmula II.4:



30

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde la línea discontinua, W, X, Ar₁, Ar₂, R₃, R₄, R₂₀, y m son según se ha definido anteriormente para compuestos de fórmula I.4, donde Q es



Z₁ es -OH, -SH, N(R₂₀)₂, -CH₂-OH, -CH₂-SH, o -CH₂-N(R₂₀)₂;

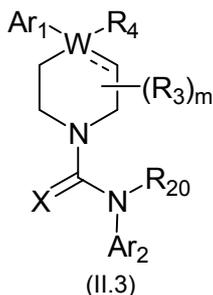
Z₂ es -H o -CH₃;

cada Z₃ es independientemente -H o -CH₃; y

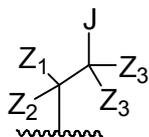
J es -OH, -SH, o -N(R₂₀)₂.

5

[0467] En otro aspecto, se describen compuestos de fórmula II.3:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde la línea discontinua, W, X, Ar₁, Ar₂, R₃, R₄, R₂₀, y m son según se ha definido anteriormente para compuestos de fórmula I.3, donde Q es



Z₁ es -OH, -SH, N(R₂₀)₂, -CH₂-OH, -CH₂-SH, o -CH₂-N(R₂₀)₂;

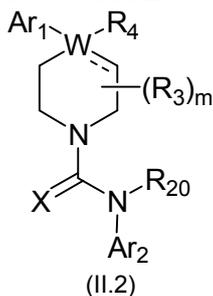
Z₂ es -H o -CH₃;

cada Z₃ es independientemente -H o -CH₃; y

J es -OH, -SH, o -N(R₂₀)₂.

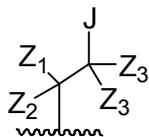
15

[0468] En otro aspecto, se describen compuestos de fórmula II.2:



20

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde la línea discontinua, W, X, Ar₁, Ar₂, R₃, R₄, R₂₀, y m son como se ha definido anteriormente para compuestos de fórmula I.2, donde Q es



Z₁ es -OH, -SH, N(R₂₀)₂, -CH₂-OH, -CH₂-SH, o -CH₂-N(R₂₀)₂;

Z₂ es -H o -CH₃;

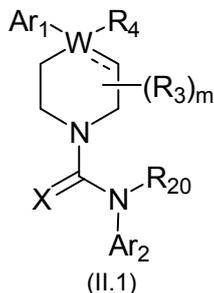
cada Z₃ es independientemente -H o -CH₃; y

J es -OH, -SH, o -N(R₂₀)₂.

25

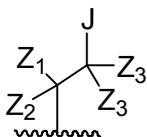
30

[0469] En otro aspecto, se describen compuestos de fórmula II.1:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde la línea discontinua, W, X, Ar₁, Ar₂, R₃, R₄, R₂₀, y m se han definido anteriormente para compuestos de fórmula I.1,

5 donde Q es



Z₁ es -OH, -SH, N(R₂₀)₂, -CH₂-OH, -CH₂-SH, o -CH₂-N(R₂₀)₂;

Z₂ es -H o -CH₃;

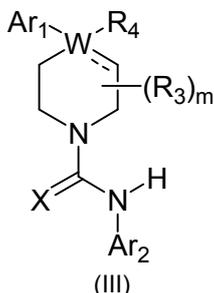
cada Z₃ es independientemente -H o -CH₃; y

J es -OH, -SH, o -N(R₂₀)₂.

10

5.3 Compuestos de fórmula III

[0470] En la fórmula III se definen compuestos de la invención:



o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde la línea discontinua, W, X, R₃, R₄, y m son tal como se define de la manera siguiente:

X es O, S, N-CN, N-OH, o N-OR₁₀;

W es N o C;

la línea discontinua indica la presencia o ausencia de un enlace y cuando la línea discontinua indica la presencia de un enlace o W es N entonces R₄ está ausente, de lo contrario, R₄ es -H, -OH, -OCF₃, -halo, -(C₁-C₆)alquilo, -CH₂OH, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂F, -CH(halo)₂, -CF₃, -OR₁₀, -SR₁₀, -COOH, -COOR₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)H, -OC(O)R₁₀, -OC(O)NHR₁₀, -NHC(O)R₁₃, -CON(R₁₃)₂, -S(O)₂R₁₀, o -NO₂;

R₁₀ es -(C₁-C₄)alquilo;

cada R₁₃ es independientemente -H, -(C₁-C₄)alquilo, -(C₁-C₄)alqueno, -(C₁-C₄)alquino, o -fenilo;

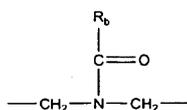
cada R₃ es independientemente

(a) -H, CH₂OR₇, o (C₁-C₆)alquilo; o

(b) dos grupos R₃ juntos forman un puente (C₂-C₆), el cual está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈ independientemente seleccionados y conteniendo dicho puente opcionalmente -HC=CH- dentro del puente (C₂-C₆);

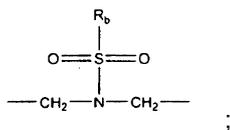
o

(c) dos grupos R₃ juntos forman un puente -CH₂-N(R_a)-CH₂-, un puente



o un puente

35



R_a se selecciona de -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -CH₂-C(O)-R_c, -(CH₂)-C(O)-OR_c, -(CH₂)-C(O)-N(R_c)₂, -(CH₂)₂-O-R_c, -(CH₂)₂-S(O)₂-N(R_c)₂, o -(CH₂)₂-N(R_c)S(O)₂-R_c;

5 R_b se selecciona de:

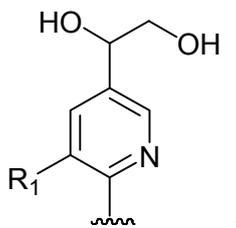
(a) -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -heterociclo(3 a 7 miembros), -N(R_c)₂, -N(R_c)-(C₃-C₈)cicloalquilo, o -N(R_c)-heterociclo(3 a 7 miembros); o

10 (b) -fenilo, -heteroarilo(5 ó 6 miembros), -N(R_c)-fenilo, o -N(R_c)-heteroarilo(5 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₇ independientemente seleccionados;

cada R_c se selecciona independientemente de -H o -(C₁-C₄)alquilo;

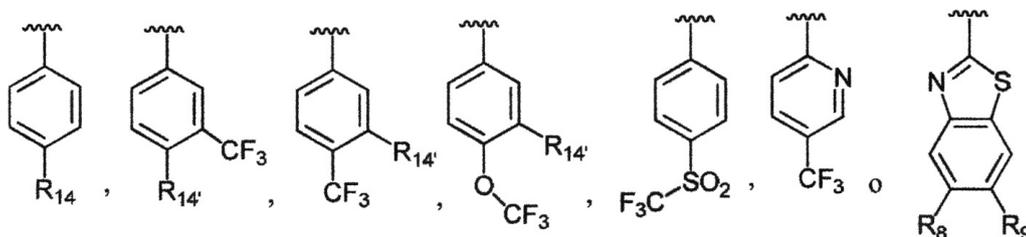
15 cada R₇ es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alqueno, -(C₂-C₆)alquino, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₅-C₈)cicloalqueno, -fenilo, -(C₁-C₆)haloalquilo, -(C₁-C₆)hidroxialquilo, -(C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquil-N(R₂₀)₂, o -CON(R₂₀)₂;

R₂₀ es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo o -(C₃-C₈)cicloalquilo; m es el entero 0, 1, ó 2; en donde Ar₁ es:



R₁ es -Cl, -F, o -CF₃;

20 donde Ar₂ es:



R₁₄ es -H, -Cl, -F, -Br, -OCF₃, -(C₁-C₆)alquilo, SO₂CF₃, SO₂(C₁-C₆)alquilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃ u -OCH(CH₃)₂ y preferentemente es -CF₃, -OCF₃, -Cl o -F;

25 R_{14'} es -H, -Cl, -F, -Br, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -OCF₃, u -OCH₂CH₃; y

cada R₈ y R₉ es independientemente -H, -Cl, -Br, -F, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃, *iso*-propilo o *tert*-butilo.

30 **[0471]** Además de ser altamente solubles en una solución acuosa tanto con un pH 6,8 como con un pH 1,2, de tener un índice terapéutico muy alto y de presentar excelentes parámetros farmacocinéticos según lo descrito para las fórmulas I y II, los compuestos de fórmula III se prefieren porque también tienen una buena biodisponibilidad, y se cree que son altamente eficaces en animales para el tratamiento del dolor. La biodisponibilidad es una medida para determinar qué cantidad de la dosis administrada alcanza la circulación sistémica después de la administración oral. Por ejemplo, los compuestos de fórmula III R6 y G1 tienen una biodisponibilidad de 68,9% y 70,7% después de la administración oral, respectivamente. El compuesto de fórmula III D2 produjo un máximo de 78,7% de reversión de hiperalgesia inducida por FCA a las 5 horas después de la administración, con un ED₅₀ de 1,63 mg/kg.

35 **[0472]** Se presentan a continuación ciertas realizaciones de fórmula III.

40 **[0473]** En una realización, un compuesto de fórmula III es un derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula III.

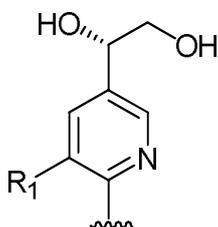
[0474] En otra realización, un compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula III donde el derivado es una sal farmacéuticamente aceptable.

[0475] En otra realización, un compuesto de fórmula III es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula III.

5 [0476] En otra realización, Ar₁ es:



[0477] En una realización preferida, Ar₁ es:



10

[0478] En otra realización, m es 2.

15

[0479] En otra realización, dos grupos R₃ juntos forman un puente (C₂-C₆), que está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈ independientemente seleccionados, y conteniendo dicho puente opcionalmente -HC=CH- dentro del puente (C₂-C₆).

20

[0480] En otra realización, dos grupos R₃ juntos forman un puente (C₂-C₆), que está no sustituido o sustituido con un grupo R₈, y conteniendo dicho puente opcionalmente -HC=CH- dentro del puente (C₂-C₆).

25

[0481] En otra realización, dos grupos R₃ juntos forman un puente (C₂-C₃), que está no sustituido o sustituido con un grupo R₈, y conteniendo dicho puente opcionalmente -HC=CH- dentro del puente (C₂-C₃).

[0482] En otra realización, dos grupos R₃ juntos forman un puente (C₂-C₃), que está no sustituido y conteniendo dicho puente opcionalmente -HC=CH- dentro del puente (C₂-C₃).

30

[0483] En otra realización, dos grupos R₃ juntos forman un puente (C₂), un puente -HC=CH-, o un puente (C₃), cada uno de los cuales está no sustituido.

[0484] En otra realización, dos grupos R₃ juntos forman un puente (C₂-C₆), que está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈ independientemente seleccionados, conteniendo dicho puente opcionalmente -HC=CH- dentro del puente (C₂-C₆), y uniendo dicho puente las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina o piperazina.

35

[0485] En otra realización, dos grupos R₃ juntos forman un puente (C₂-C₆), que está no sustituido o sustituido con un grupo R₈, conteniendo dicho puente opcionalmente -HC=CH- dentro del puente (C₂-C₆), y uniendo dicho puente las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina o piperazina.

40

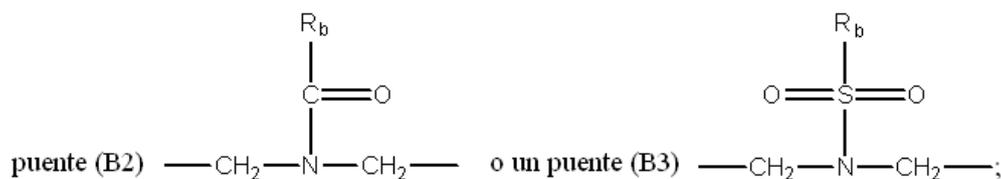
[0486] En otra realización, dos grupos R₃ juntos forman un puente (C₂-C₃), que está no sustituido o sustituido con un grupo R₈, conteniendo dicho puente opcionalmente -HC=CH- dentro del puente (C₂-C₃), y uniendo dicho puente las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina o piperazina.

[0487] En otra realización, dos grupos R₃ juntos forman un puente (C₂-C₃), que está no sustituido, conteniendo dicho puente opcionalmente -HC=CH- dentro del puente (C₂-C₃), y uniendo dicho puente las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina o piperazina.

45

[0488] En otra realización, dos grupos R₃ juntos forman un puente (C₂), un puente -HC=CH-, o un puente (C₃) cada uno de los cuales está no sustituido, y uniendo dicho puente las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina o piperazina.

[0489] En otra realización, dos grupos R₃ juntos forman un puente -CH₂-N(R_a)-CH₂- (B1), un



donde R_a se selecciona de -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -CH₂-C(O)-R_c, -(CH₂)-C(O)-OR_c, -(CH₂)-C(O)-N(R_c)₂, -(CH₂)₂-O-R_c, -(CH₂)₂-S(O)₂-N(R_c)₂, o -(CH₂)₂-N(R_c)S(O)₂-R_c;

R_b se selecciona de:

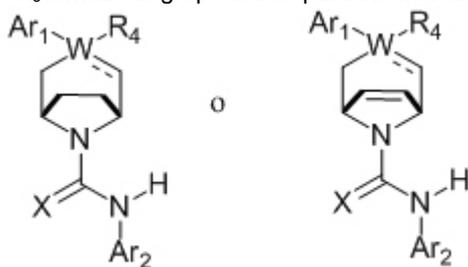
(a) -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -heterociclo(3 a 7 miembros), -N(R_c)₂, -N(R_c)-(C₃-C₈)cicloalquilo, o -N(R_c)-heterociclo(3 a 7 miembros); o

(b) -fenilo, -heteroarilo(5 ó 6 miembros), -N(R_c)-fenilo, o -N(R_c)-heteroarilo(5 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₇ independientemente seleccionados; y

cada R_c se selecciona independientemente de -H o -(C₁-C₄)alquilo;

[0490] En otra realización, el puente B1, B2, o B3 une las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina o piperazina.

[0491] En otra realización, dos grupos R₃ forman un grupo biciclo para obtener una de las siguientes estructuras,



[0492] En otra realización, m es 1.

[0493] En otra realización, m es 0.

[0494] En otra realización, X es O.

[0495] En otra realización, la línea discontinua indica la presencia de un enlace y R₄ está ausente.

[0496] En otra realización W es N y R₄ está ausente.

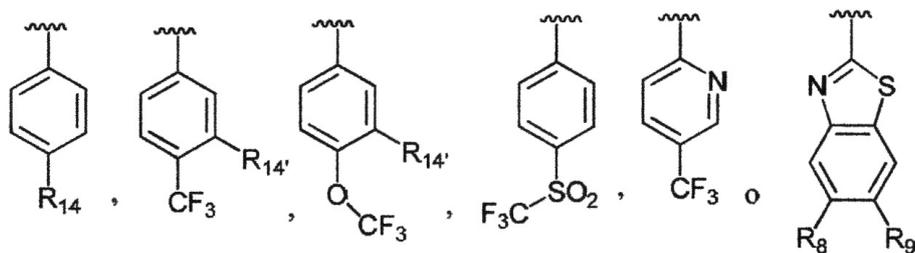
[0497] En otra realización R₄ es -H, -OH, -Cl, o F.

[0498] En otra realización, cada R₂₀ es independientemente -H o -(C₁-C₆)alquilo.

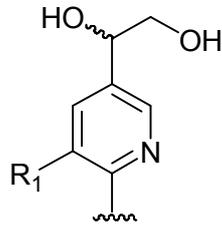
[0499] En otra realización, cada R₂₀ es -H.

[0500] En otra realización, cada R₂₀ es -(C₁-C₆)alquilo.

[0501] En otra realización Ar₂ se selecciona de



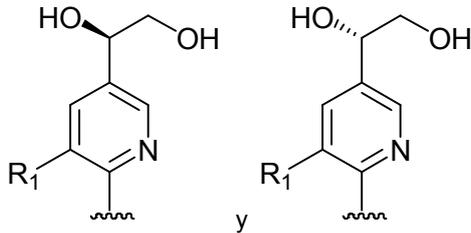
[0502] En otra realización Ar₁ es



donde el compuesto de fórmula III es racémico.

5

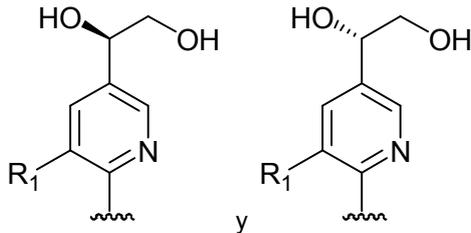
[0503] En otra realización Ar₁ es



donde el % ee del enantiómero *R* es mayor que 60%.

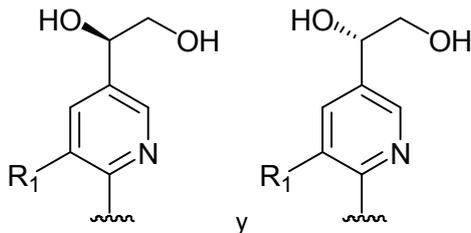
10

[0504] En otra realización Ar₁ es



donde el % ee del enantiómero *R* es mayor que 70%.

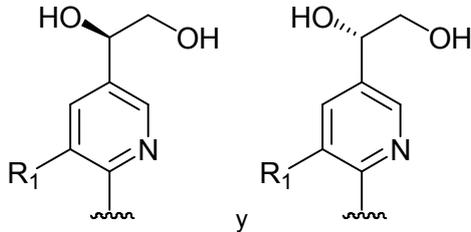
[0505] En otra realización Ar₁ es



15

donde el % ee del enantiómero *R* es mayor que 80%.

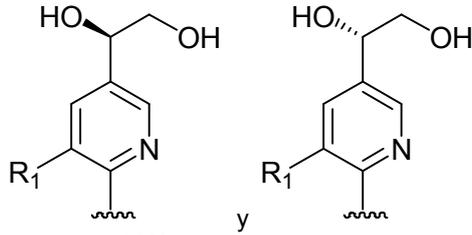
[0506] En otra realización Ar₁ es



20

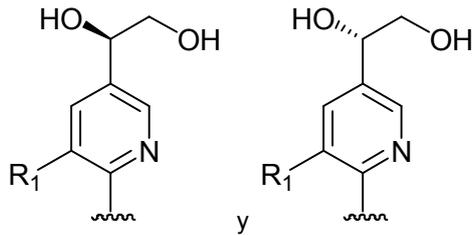
donde el % ee del enantiómero *R* es mayor que 90%.

[0507] En otra realización Ar₁ es



donde el % ee del enantiómero *R* es mayor que 99%.

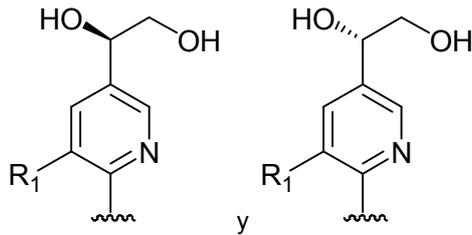
[0508] En otra realización Ar_1 es



5

donde el % ee del enantiómero *S* es mayor que 60%.

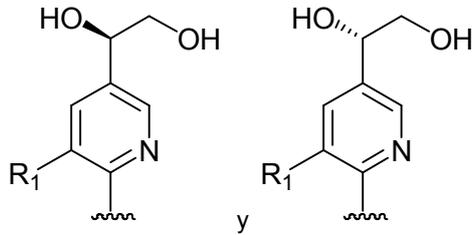
[0509] En otra realización Ar_1 es



10

donde el % ee del enantiómero *S* es mayor que 70%.

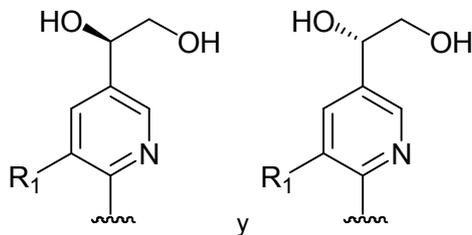
[0510] En otra realización Ar_1 es



15

donde el % ee del enantiómero *S* es mayor que 80%.

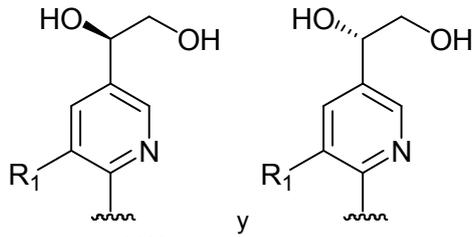
[0511] En otra realización Ar_1 es



donde el % ee del enantiómero *S* es mayor que 90%.

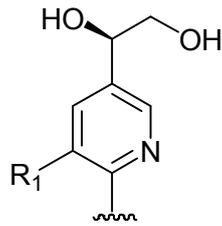
20

[0512] En otra realización Ar_1 es



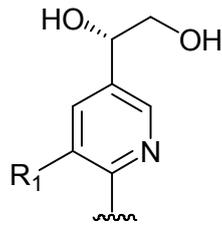
donde el % ee del enantiómero S es mayor que 99%.

[0513] En otra realización Ar₁ es

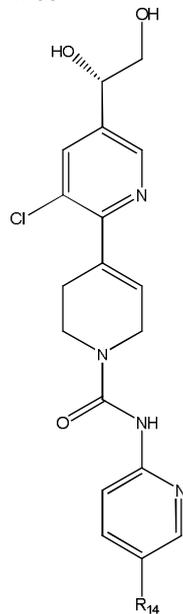


5

[0514] En otra realización Ar₁ es

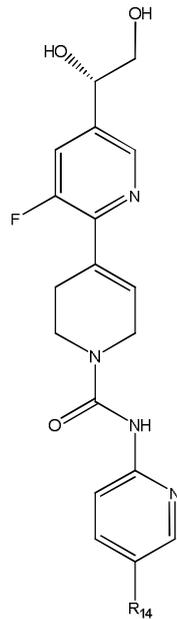


10 [0515] En otra realización el compuesto de fórmula III es



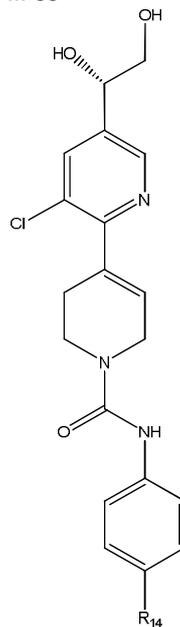
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

15 [0516] En otra realización el compuesto de fórmula III es



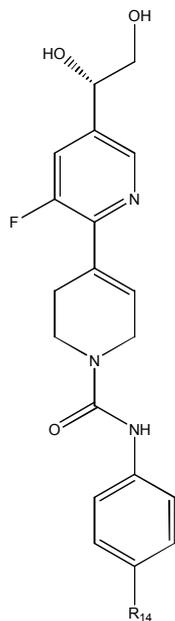
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

5 **[0517]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



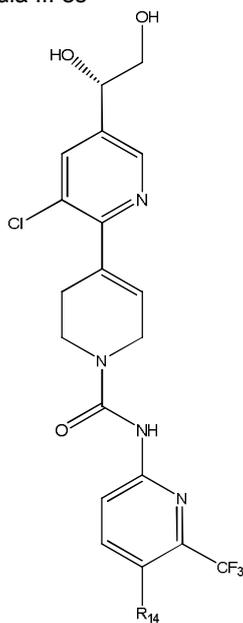
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

10 **[0518]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



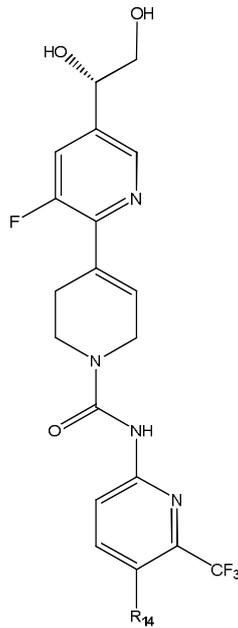
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

5 **[0519]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



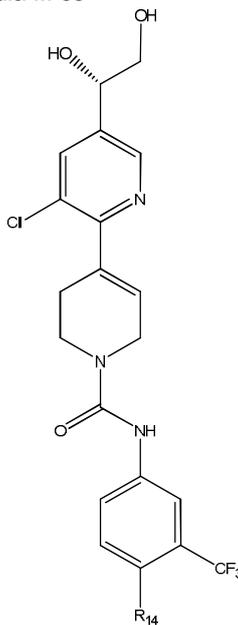
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

10 **[0520]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



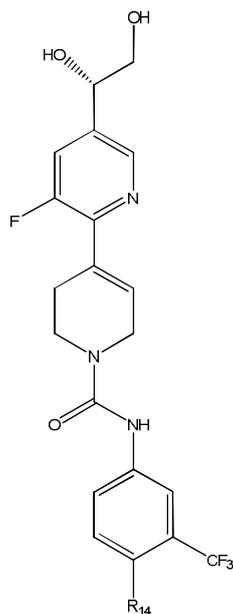
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

5 [0521] En otra realización el compuesto de fórmula III es



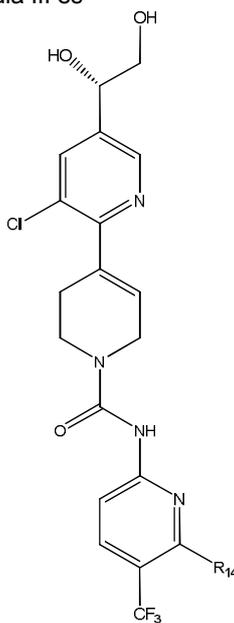
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

10 [0522] En otra realización el compuesto de fórmula III es



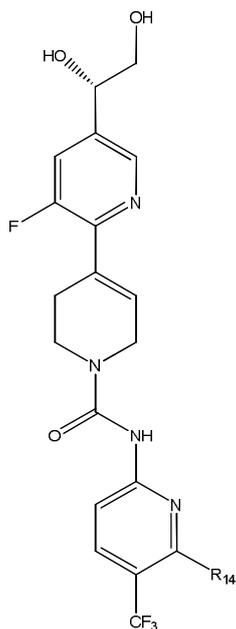
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

5 **[0523]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



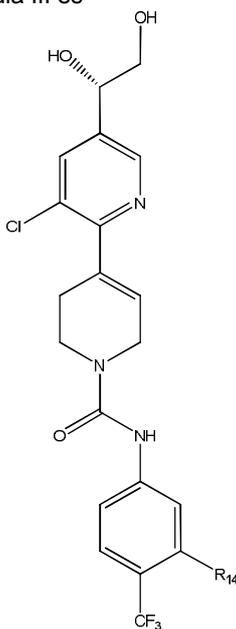
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

10 **[0524]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



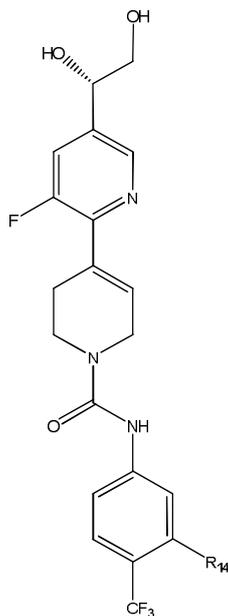
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

5 **[0525]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



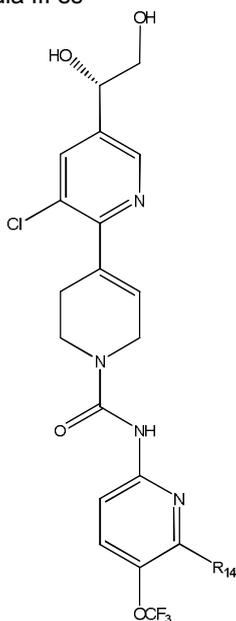
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

10 **[0526]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



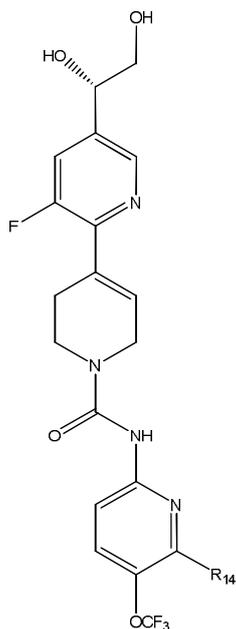
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

5 **[0527]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



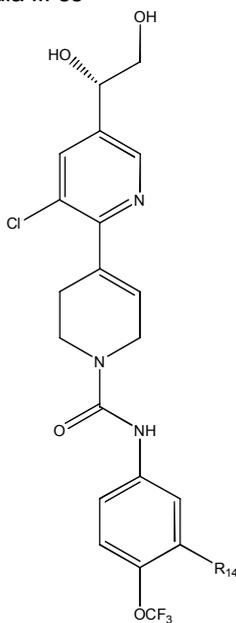
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

10 **[0528]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



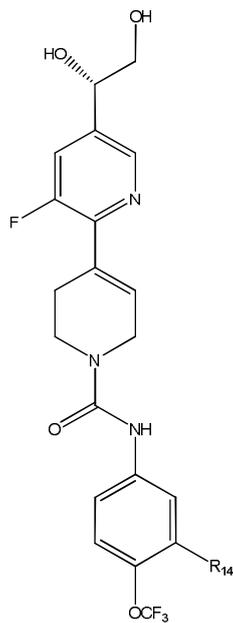
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R_{14} es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

5 [0529] En otra realización el compuesto de fórmula III es



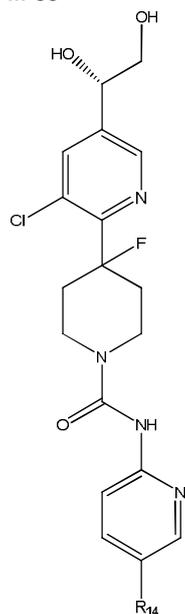
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R_{14} es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

10 [0530] En otra realización el compuesto de fórmula III es



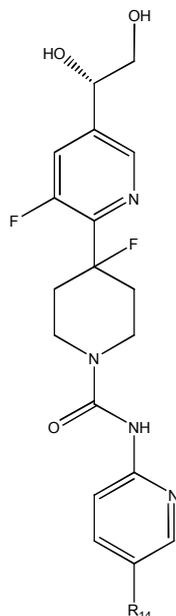
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R_{14} es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

5 **[0531]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



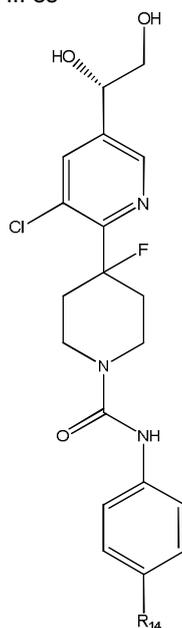
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R_{14} es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

10 **[0532]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



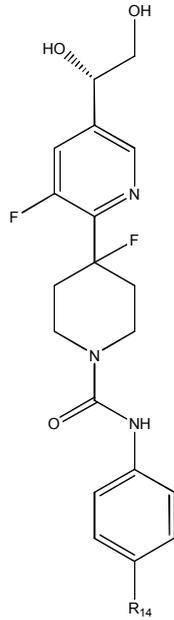
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

5 **[0533]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



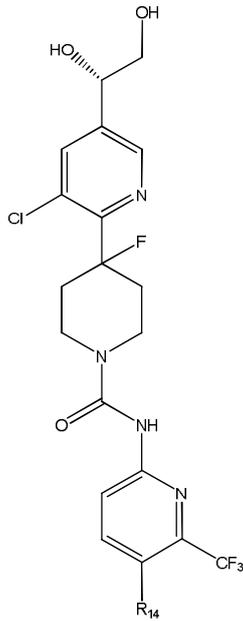
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

10 **[0534]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



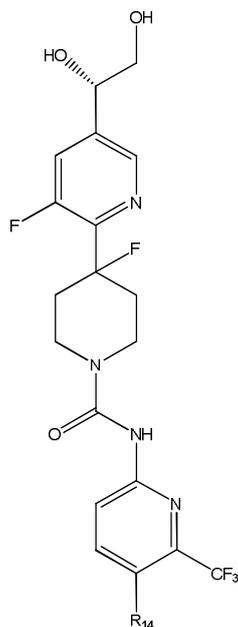
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R_{14} es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

5 **[0535]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



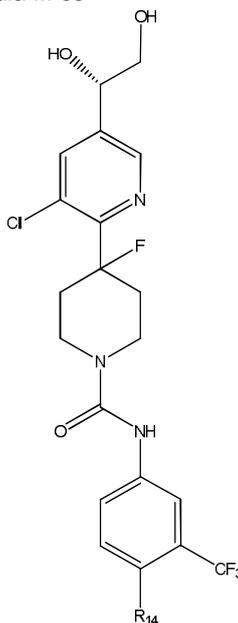
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R_{14} es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

10 **[0536]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



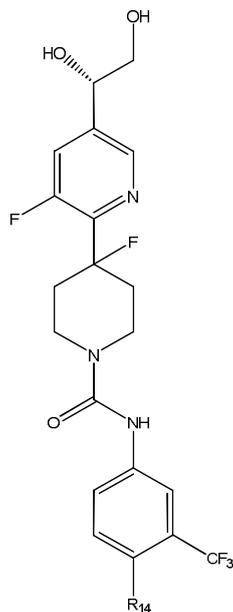
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

5 [0537] En otra realización el compuesto de fórmula III es



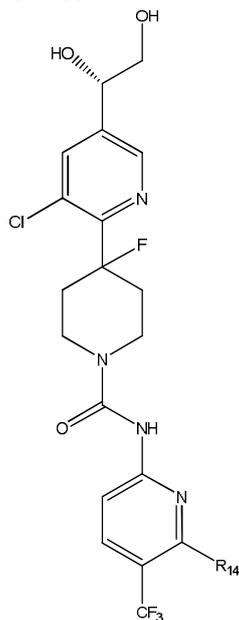
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

10 [0538] En otra realización el compuesto de fórmula III es



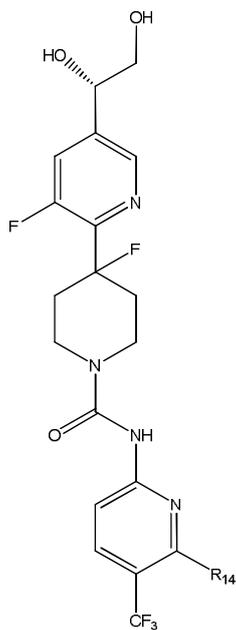
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

5 **[0539]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



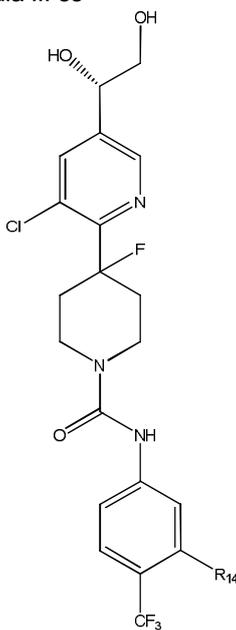
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

10 **[0540]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



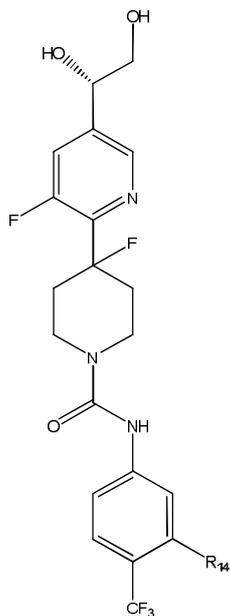
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

5 [0541] En otra realización el compuesto de fórmula III es



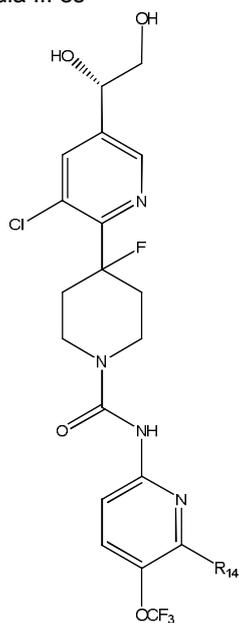
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

10 [0542] En otra realización el compuesto de fórmula III es



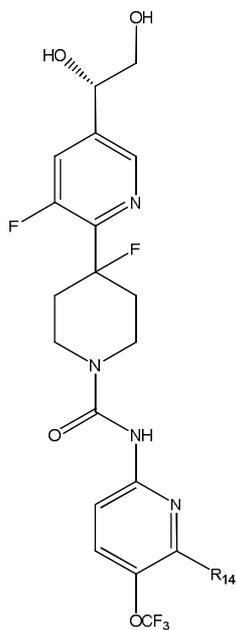
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

5 **[0543]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



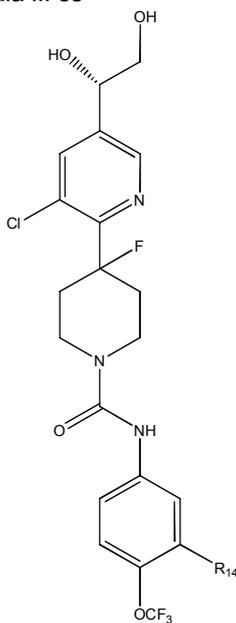
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

10 **[0544]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



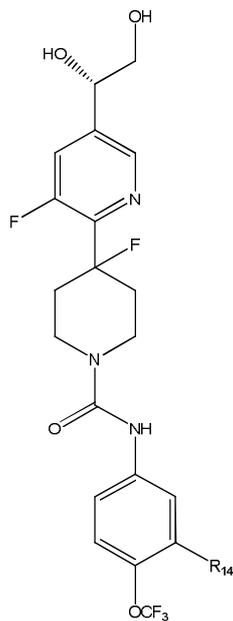
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

5 [0545] En otra realización el compuesto de fórmula III es



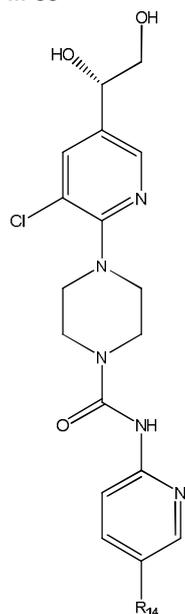
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

10 [0546] En otra realización el compuesto de fórmula III es



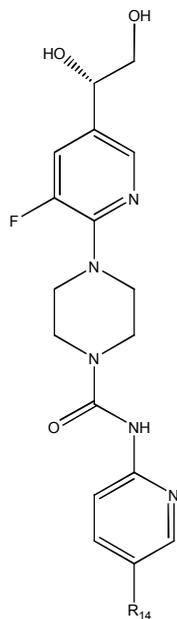
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R_{14} es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

5 **[0547]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



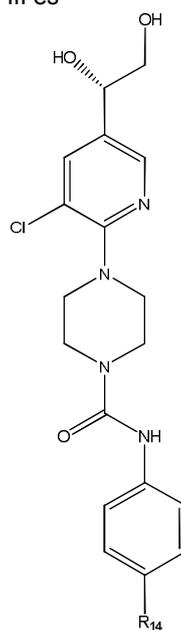
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R_{14} es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

10 **[0548]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



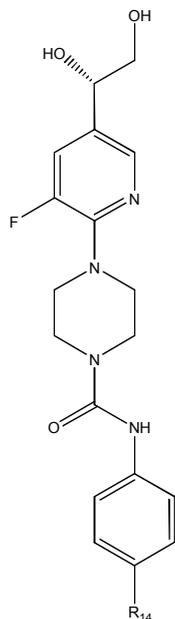
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

5 [0549] En otra realización el compuesto de fórmula III es



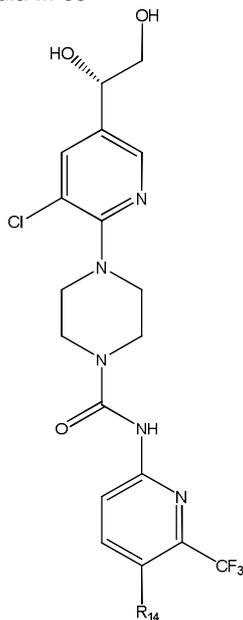
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

10 [0550] En otra realización el compuesto de fórmula III es



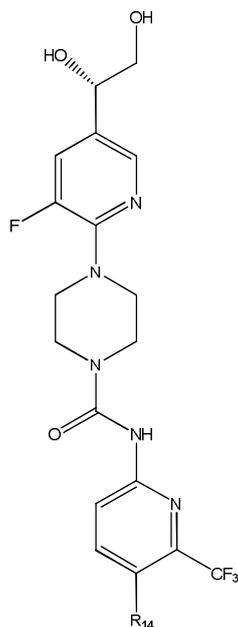
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

5 **[0551]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



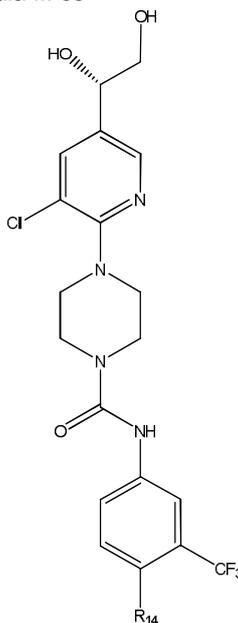
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

10 **[0552]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



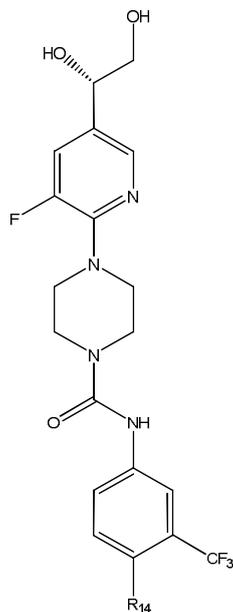
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

5 [0553] En otra realización el compuesto de fórmula III es



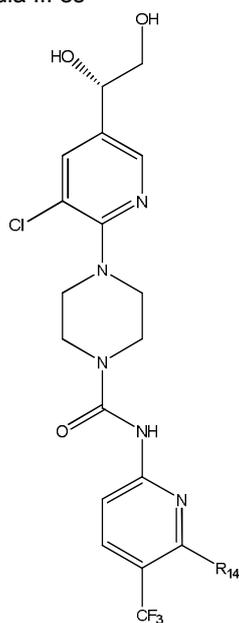
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

10 [0554] En otra realización el compuesto de fórmula III es



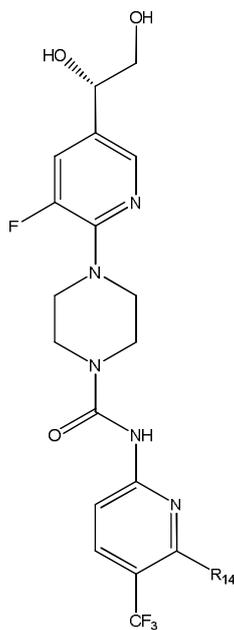
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

5 **[0555]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



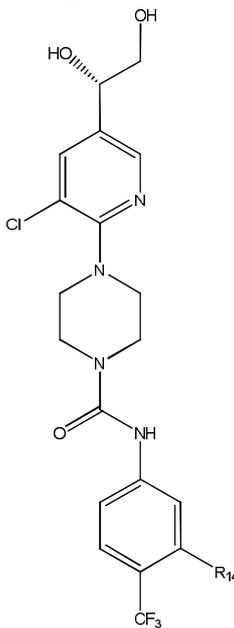
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

10 **[0556]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



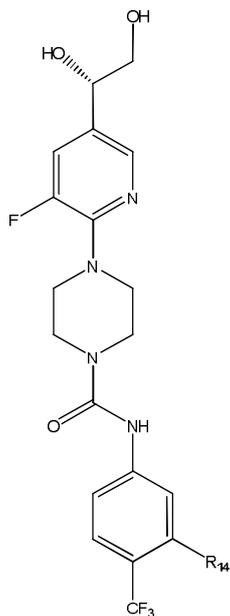
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

5 [0557] En otra realización el compuesto de fórmula III es



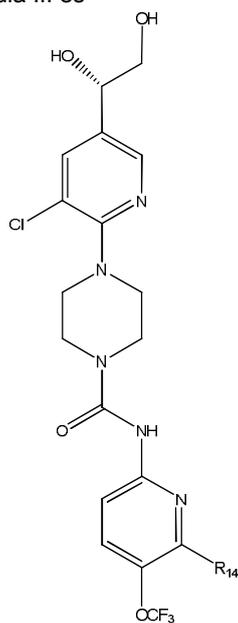
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

10 [0558] En otra realización el compuesto de fórmula III es



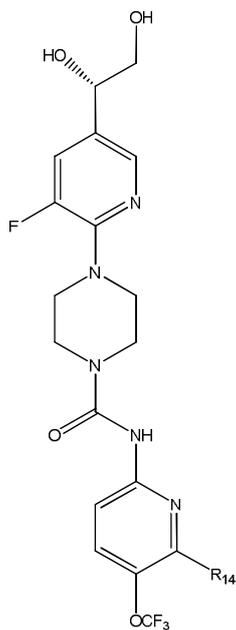
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

5 **[0559]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



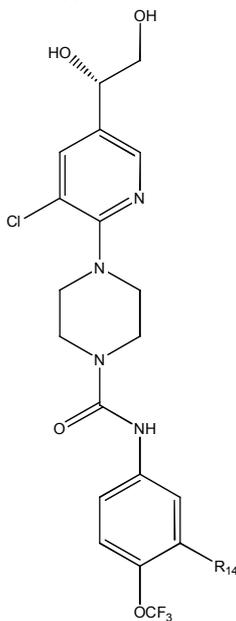
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

10 **[0560]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



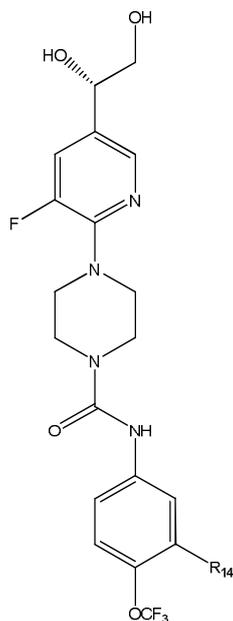
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

5 **[0561]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



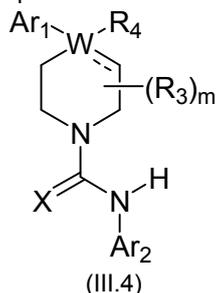
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R₁₄ es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

10 **[0562]** En otra realización el compuesto de fórmula III es



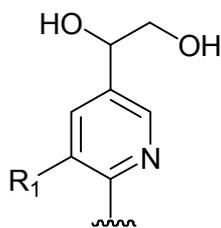
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R_{14} es según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

5 **[0563]** En otra realización, la invención abarca compuestos de fórmula III.4:

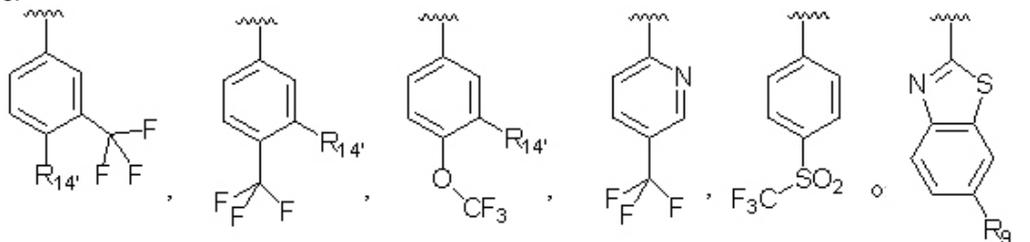


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde la línea discontinua, W, X, Ar_1 , Ar_2 , R_3 , R_4 y m son según se ha definido anteriormente para compuestos de fórmula I.4,

10 donde Ar_1 es:

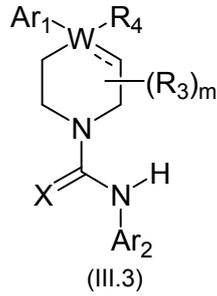


R_1 es -Cl, -F o $-CF_3$;
donde Ar_2 es:



15 $R_{14'}$ es -H, -Cl, -F, -Br, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃ u -OCH₂CH₃;
 R_9 es -Cl, F o CH₃.

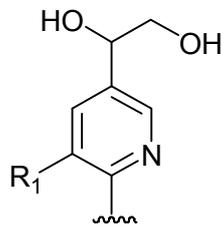
[0564] En otra realización, la invención abarca compuestos de fórmula III.3:



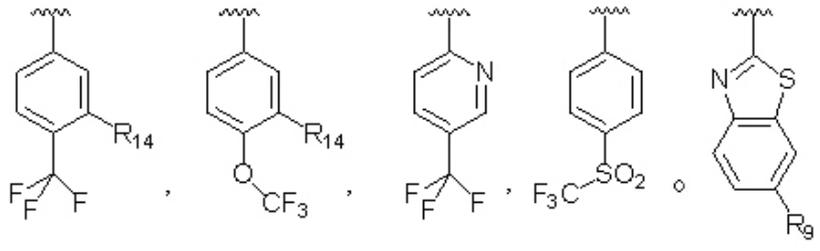
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde la línea discontinua, W, X, Ar₁, Ar₂, R₃, R₄ y m son según se ha definido anteriormente para compuestos de fórmula I.3,

5

donde Ar₁ es:



R₁ es -Cl, -F o -CF₃;
donde Ar₂ es:



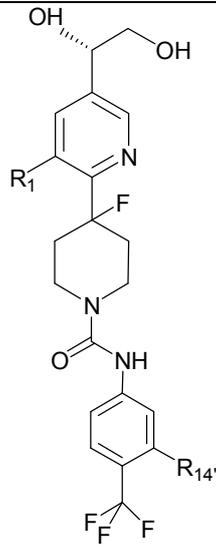
10

R₁₄ es -Cl, -F, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃ u -OCH₂CH₃;
R₉ es -Cl, F o CH₃.

[0565] A continuación se enumeran en las Tablas 1 a 30 compuestos ilustrativos de fórmula III:

15

Tabla 1

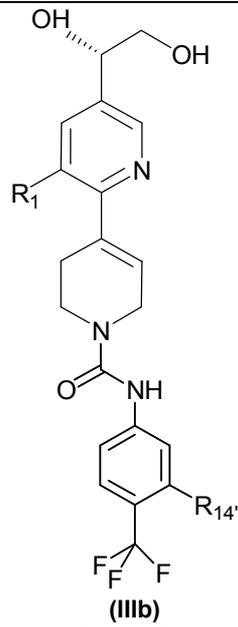


(IIIa)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁	R _{14'}
AAA	-Cl	-Cl
AAB	-Cl	-F
AAC	-Cl	-OCH ₃
AAD	-Cl	-OCH ₂ CH ₃
AAE	-F	-Cl
AAF	-F	-F
AAG	-F	-OCH ₃
AAH	-F	-OCH ₂ CH ₃
AAI	-CF ₃	-Cl
AAJ	-CF ₃	-F
AAK	-CF ₃	-OCH ₃
AAL	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃

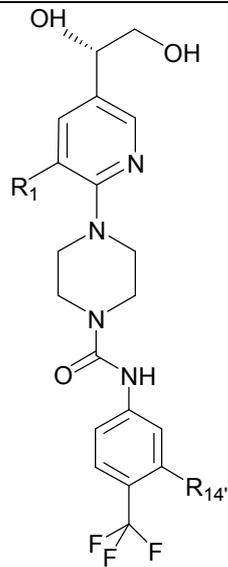
Tabla 2



y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁	R _{14'}
AAM	-Cl	-Cl
AAN	-Cl	-F
AAO	-Cl	-OCH ₃
AAP	-Cl	-OCH ₂ CH ₃
AAQ	-F	-Cl
AAR	-F	-F
AAS	-F	-OCH ₃
AAT	-F	-OCH ₂ CH ₃
AAU	-CF ₃	-Cl
AAV	-CF ₃	-F
AAW	-CF ₃	-OCH ₃
AAX	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃

Tabla 3

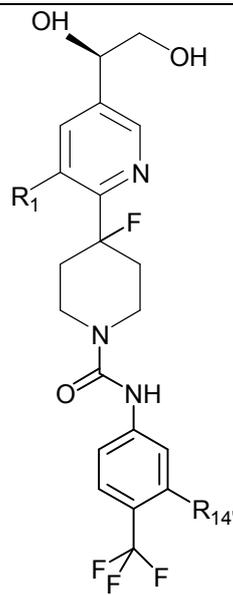


(IIIc)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁	R _{14'}
AAY	-Cl	-Cl
AAZ	-Cl	-F
ABA	-Cl	-OCH ₃
ABB	-Cl	-OCH ₂ CH ₃
ABC	-F	-Cl
ABD	-F	-F
ABE	-F	-OCH ₃
ABF	-F	-OCH ₂ CH ₃
ABG	-CF ₃	-Cl
ABH	-CF ₃	-F
ABI	-CF ₃	-OCH ₃
ABJ	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃

Tabla 4

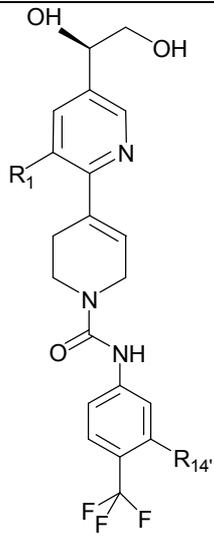


(III d)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁	R _{14'}
ABK	-Cl	-Cl
ABL	-Cl	-F
ABM	-Cl	-OCH ₃
ABN	-Cl	-OCH ₂ CH ₃
ABO	-F	-Cl
ABP	-F	-F
ABQ	-F	-OCH ₃
ABR	-F	-OCH ₂ CH ₃
ABS	-CF ₃	-Cl
ABT	-CF ₃	-F
ABU	-CF ₃	-OCH ₃
ABV	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃

Tabla 5

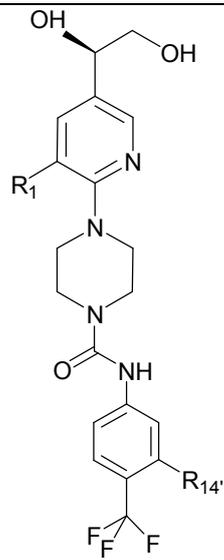


(IIIe)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁	R _{14'}
ABW	-Cl	-Cl
ABX	-Cl	-F
ABY	-Cl	-OCH ₃
ABZ	-Cl	-OCH ₂ CH ₃
ACA	-F	-Cl
ACB	-F	-F
ACC	-F	-OCH ₃
ACD	-F	-OCH ₂ CH ₃
ACE	-CF ₃	-Cl
ACF	-CF ₃	-F
ACG	-CF ₃	-OCH ₃
ACH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃

Tabla 6

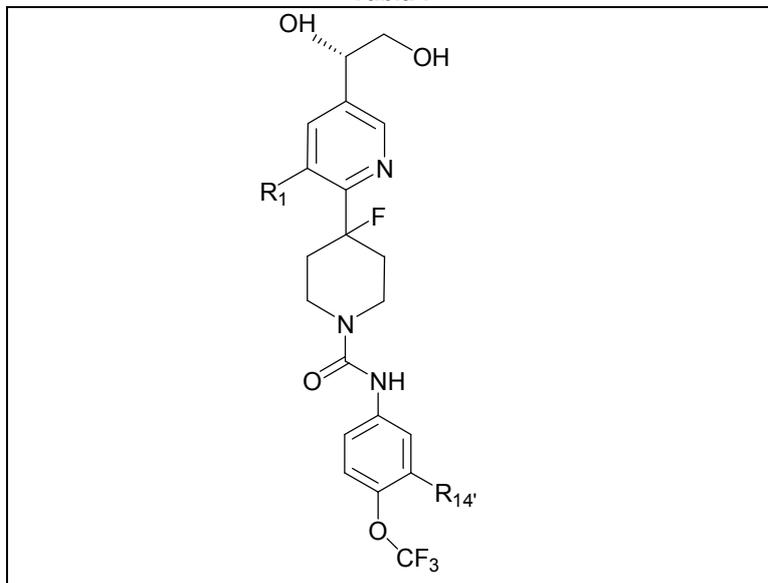


(III f)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁	R _{14'}
ACI	-Cl	-Cl
ACJ	-Cl	-F
ACK	-Cl	-OCH ₃
ACL	-Cl	-OCH ₂ CH ₃
ACM	-F	-Cl
ACN	-F	-F
ACO	-F	-OCH ₃
ACP	-F	-OCH ₂ CH ₃
ACQ	-CF ₃	-Cl
ACR	-CF ₃	-F
ACS	-CF ₃	-OCH ₃
ACT	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃

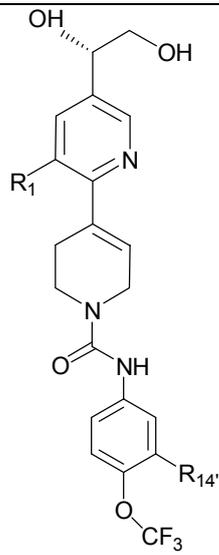
Tabla 7



y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁	R _{14'}
BAA	-Cl	-CH ₃
BAB	-Cl	-CH ₂ CH ₃
BAC	-Cl	-Cl
BAD	-F	-CH ₃
BAE	-F	-CH ₂ CH ₃
BAF	-F	-Cl
BAG	-CF ₃	-CH ₃
BAH	-CF ₃	-CH ₂ CH ₃
BAI	-CF ₃	-Cl

Tabla 8

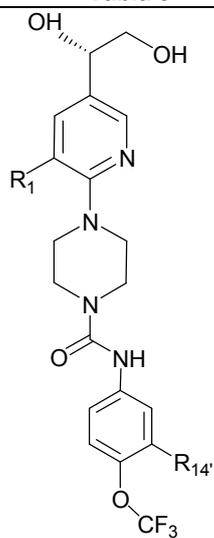


(IIIh)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁	R _{14'}
BAJ	-Cl	-CH ₃
BAK	-Cl	-CH ₂ CH ₃
BAL	-Cl	-Cl
BAM	-F	-CH ₃
BAN	-F	-CH ₂ CH ₃
BAO	-F	-Cl
BAP	-CF ₃	-CH ₃
BAQ	-CF ₃	-CH ₂ CH ₃
BAR	-CF ₃	-Cl

Tabla 9

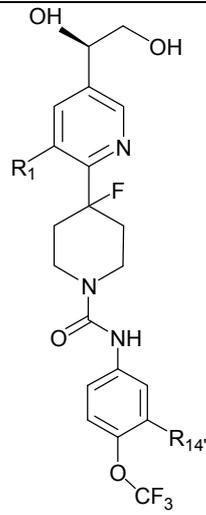


(III)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁	R _{14'}
BAS	-Cl	-CH ₃
BAT	-Cl	-CH ₂ CH ₃
BAU	-Cl	-Cl
BAV	-F	-CH ₃
BAW	-F	-CH ₂ CH ₃
BAX	-F	-Cl
BAY	-CF ₃	-CH ₃
BAZ	-CF ₃	-CH ₂ CH ₃
BBA	-CF ₃	-Cl

Tabla 10

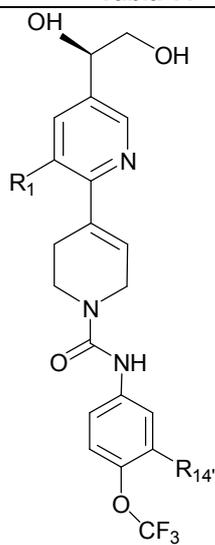


(IIIj)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁	R _{14'}
BBB	-Cl	-CH ₃
BBC	-Cl	-CH ₂ CH ₃
BBD	-Cl	-Cl
BBE	-F	-CH ₃
BBF	-F	-CH ₂ CH ₃
BBG	-F	-Cl
BBH	-CF ₃	-CH ₃
BBI	-CF ₃	-CH ₂ CH ₃
BBJ	-CF ₃	-Cl

Tabla 11

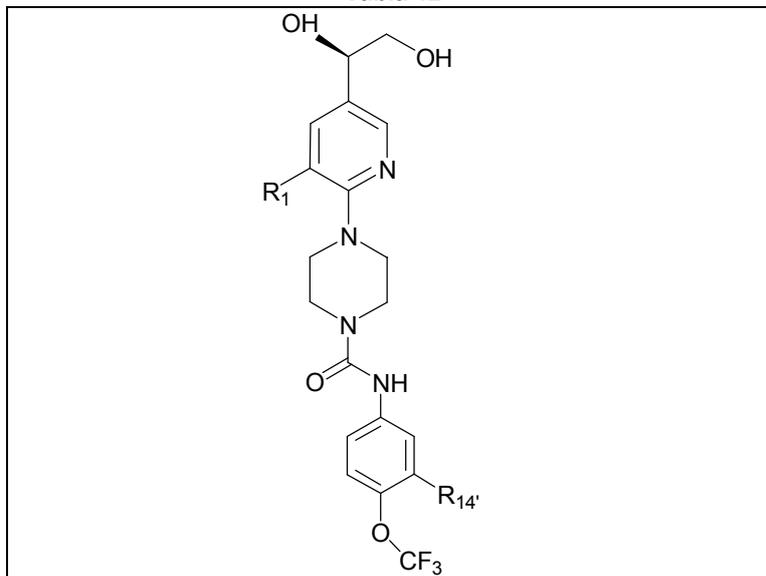


(IIIk)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁	R _{14'}
BBK	-Cl	-CH ₃
BBL	-Cl	-CH ₂ CH ₃
BBM	-Cl	-Cl
BBN	-F	-CH ₃
BBO	-F	-CH ₂ CH ₃
BBP	-F	-Cl
BBQ	-CF ₃	-CH ₃
BBR	-CF ₃	-CH ₂ CH ₃
BBS	-CF ₃	-Cl

Tabla 12

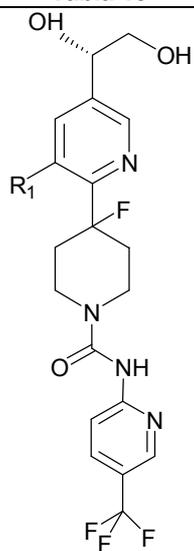


y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁	R _{14'}
BBT	-Cl	-CH ₃
BBU	-Cl	-CH ₂ CH ₃
BBV	-Cl	-Cl
BBW	-F	-CH ₃
BBX	-F	-CH ₂ CH ₃
BBY	-F	-Cl
BBZ	-CF ₃	-CH ₃
BCA	-CF ₃	-CH ₂ CH ₃
BCB	-CF ₃	-Cl

[0566] En otras formulaciones, el sustituyente R_{14'} de las Tablas 1 a 12 puede ser H.

Tabla 13

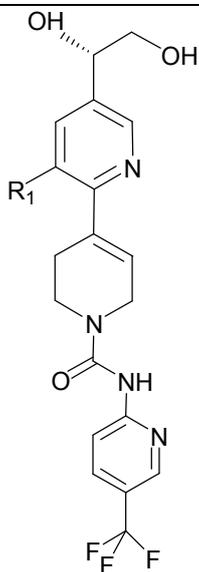


(III m)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁
CAA	-Cl
CAB	-F
CAC	-CF ₃

Tabla 14

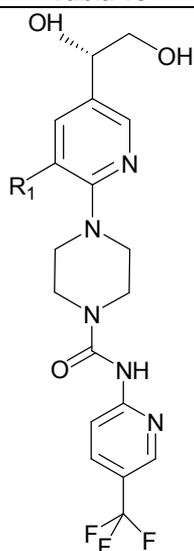


(III n)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁
CAD	-Cl
CAE	-F
CAF	-CF ₃

Tabla 15

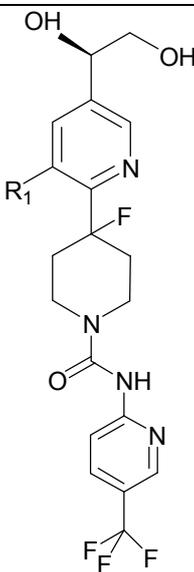


(IIIo)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁
CAG	-Cl
CAH	-F
CAI	-CF ₃

Tabla 16

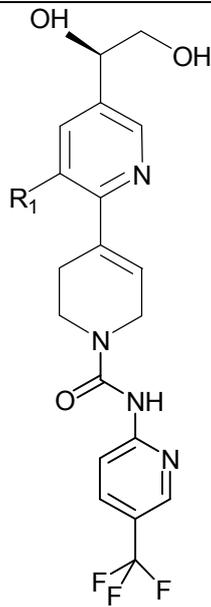


(IIIp)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁
CAJ	-Cl
CAK	-F
CAL	-CF ₃

Tabla 17

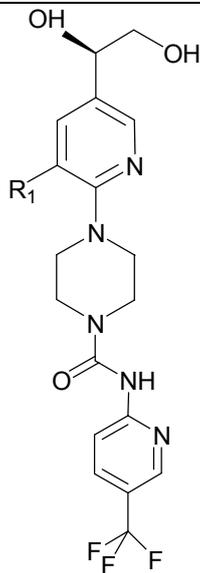


(IIIq)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁
CAM	-Cl
CAN	-F
CAO	-CF ₃

Tabla 18

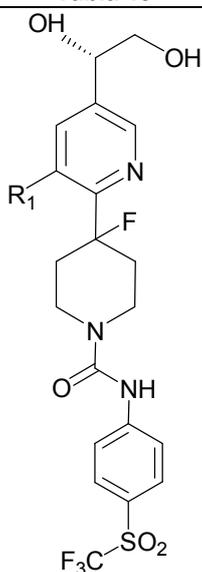


(IIIr)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁
CAP	-Cl
CAQ	-F
CAR	-CF ₃

Tabla 19

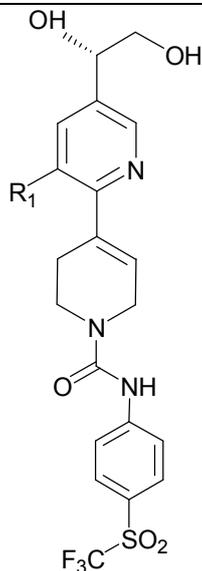


(III s)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁
DAA	-Cl
DAB	-F
DAC	-CF ₃

Tabla 20

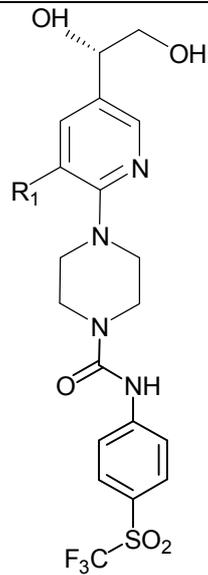


(III t)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁
DAD	-Cl
DAE	-F
DAF	-CF ₃

Tabla 21

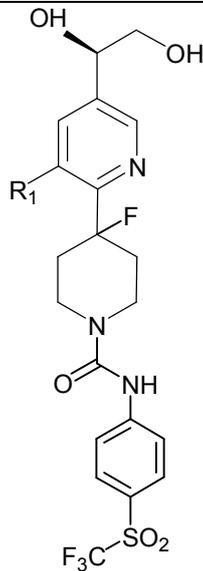


(IIIu)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁
DAG	-Cl
DAH	-F
DAI	-CF ₃

Tabla 22



(IIv)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁
DAJ	-Cl
DAK	-F
DAL	-CF ₃

Tabla 23

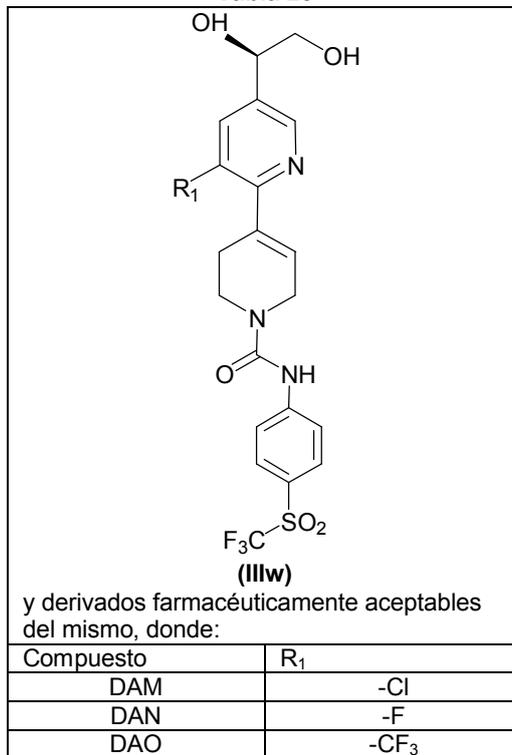


Tabla 24

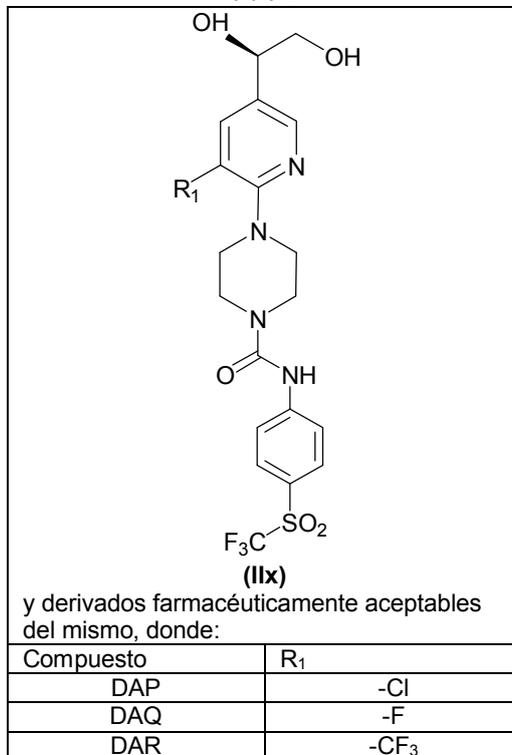
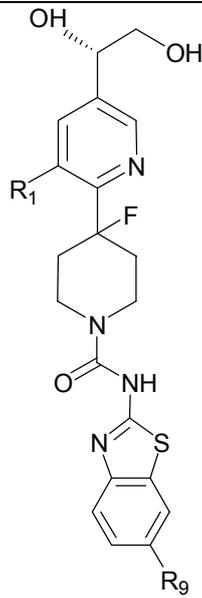


Tabla 25

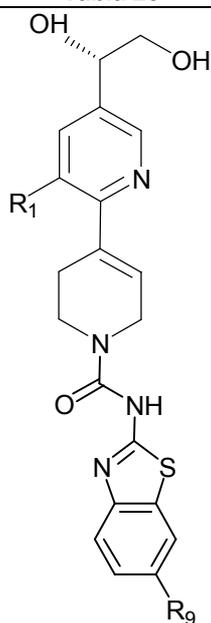


(Illy)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁	R ₉
EAA	-Cl	-Cl
EAB	-Cl	-F
EAC	-Cl	-CH ₃
EAD	-F	-Cl
EAE	-F	-F
EAF	-F	-CH ₃
EAG	-CF ₃	-Cl
EAH	-CF ₃	-F
EAI	-CF ₃	-CH ₃

Tabla 26

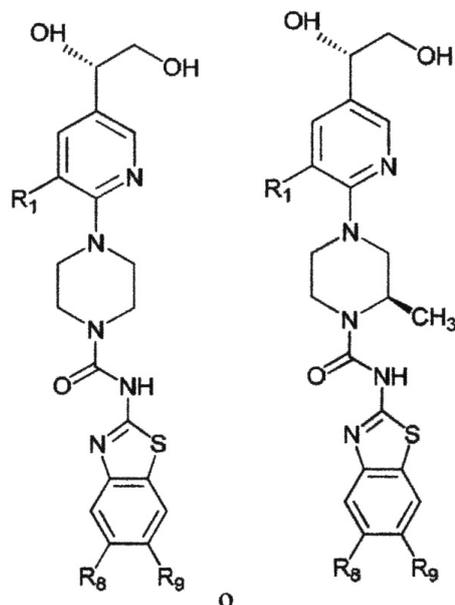


(IIIz)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁	R ₉
EAJ	-Cl	-Cl
EAK	-Cl	-F
EAL	-Cl	-CH ₃
EAM	-F	-Cl
EAN	-F	-F
EAO	-F	-CH ₃
EAP	-CF ₃	-Cl
EAQ	-CF ₃	-F
EAR	-CF ₃	-CH ₃

Tabla 27



(IIIa)

(IIIb)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁	R ₈	R ₉
EAS1 aa o ab	-Cl	-H	-H
EAS2 aa o ab	-Cl	-H	-Cl
EAS3 aa o ab	-Cl	-H	-Br
EAS4 aa o ab	-Cl	-H	-F
EAS5 aa o ab	-Cl	-H	-CH ₃
EAS6 aa o ab	-Cl	-H	-OCH ₃
EAS7 aa o ab	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
EAS8 aa o ab	-Cl	-H	-CF ₃
EAS9 aa o ab	-Cl	-H	-OCF ₃
EAS10 aa o ab	-Cl	-H	<i>iso</i> -propilo
EAS11 aa o ab	-Cl	-H	<i>tert</i> -butilo
EAS12 aa o ab	-Cl	-Cl	-H
EAS13 aa o ab	-Cl	-Cl	-Cl
EAS14 aa o ab	-Cl	-Cl	-Br
EAS15 aa o ab	-Cl	-Cl	-F
EAS16 aa o ab	-Cl	-Cl	-CH ₃
EAS17 aa o ab	-Cl	-Cl	-OCH ₃
EAS18 aa o ab	-Cl	-Cl	-OCH ₂ CH ₃
EAS19 aa o ab	-Cl	-Cl	-CF ₃
EAS20 aa o ab	-Cl	-Cl	-OCF ₃
EAS21 aa o ab	-Cl	-Cl	<i>iso</i> -propilo
EAS22 aa o ab	-Cl	-Cl	<i>tert</i> -butilo
EAS23 aa o ab	-Cl	-Br	-H
EAS24 aa o ab	-Cl	-Br	-Cl
EAS25 aa o ab	-Cl	-Br	-Br
EAS26 aa o ab	-Cl	-Br	-F
EAS27 aa o ab	-Cl	-Br	-CH ₃
EAS28 aa o ab	-Cl	-Br	-OCH ₃
EAS29 aa o ab	-Cl	-Br	-OCH ₂ CH ₃
EAS30 aa o ab	-Cl	-Br	-CF ₃
EAS31 aa o ab	-Cl	-Br	-OCF ₃
EAS32 aa o ab	-Cl	-Br	<i>iso</i> -propilo
EAS33 aa o ab	-Cl	-Br	<i>tert</i> -butilo

ES 2 453 947 T3

EAS34 aa o ab	-Cl	-F	-H
EAS35 aa o ab	-Cl	-F	-Cl
EAS36 aa o ab	-Cl	-F	-Br
EAS37 aa o ab	-Cl	-F	-F
EAS38 aa o ab	-Cl	-F	-CH ₃
EAS39 aa o ab	-Cl	-F	-OCH ₃
EAS40 aa o ab	-Cl	-F	-OCH ₂ CH ₃
EAS41 aa o ab	-Cl	-F	-CF ₃
EAS42 aa o ab	-Cl	-F	-OCF ₃
EAS43 aa o ab	-Cl	-F	<i>iso</i> -propilo
EAS44 aa o ab	-Cl	-F	<i>tert</i> -butilo
EAS45 aa o ab	-Cl	-CH ₃	-H
EAS46 aa o ab	-Cl	-CH ₃	-Cl
EAS47 aa o ab	-Cl	-CH ₃	-Br
EAS48 aa o ab	-Cl	-CH ₃	-F
EAS49 aa o ab	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
EAS50 aa o ab	-Cl	-CH ₃	-OCH ₃
EAS51 aa o ab	-Cl	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃
EAS52 aa o ab	-Cl	-CH ₃	-CF ₃
EAS53 aa o ab	-Cl	-CH ₃	-OCF ₃
EAS54 aa o ab	-Cl	-CH ₃	<i>iso</i> -propilo
EAS55 aa o ab	-Cl	-CH ₃	<i>tert</i> -butilo
EAS56 aa o ab	-Cl	-OCH ₃	-H
EAS57 aa o ab	-Cl	-OCH ₃	-Cl
EAS58 aa o ab	-Cl	-OCH ₃	-Br
EAS59 aa o ab	-Cl	-OCH ₃	-F
EAS60 aa o ab	-Cl	-OCH ₃	-CH ₃
EAS61 aa o ab	-Cl	-OCH ₃	-OCH ₃
EAS62 aa o ab	-Cl	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₃
EAS63 aa o ab	-Cl	-OCH ₃	-CF ₃
EAS64 aa o ab	-Cl	-OCH ₃	-OCF ₃
EAS65 aa o ab	-Cl	-OCH ₃	<i>iso</i> -propilo
EAS66 aa o ab	-Cl	-OCH ₃	<i>tert</i> -butilo
EAS67 aa o ab	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
EAS68 aa o ab	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-Cl
EAS69 aa o ab	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-Br
EAS70 aa o ab	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-F
EAS71 aa o ab	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-CH ₃
EAS72 aa o ab	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-OCH ₃
EAS73 aa o ab	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-OCH ₂ CH ₃
EAS74 aa o ab	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-CF ₃
EAS75 aa o ab	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-OCF ₃
EAS76 aa o ab	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	<i>iso</i> -propilo
EAS77 aa o ab	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	<i>tert</i> -butilo
EAS78 aa o ab	-Cl	-CF ₃	-H
EAS79 aa o ab	-Cl	-CF ₃	-Cl
EAS80 aa o ab	-Cl	-CF ₃	-Br
EAS81 aa o ab	-Cl	-CF ₃	-F
EAS82 aa o ab	-Cl	-CF ₃	-CH ₃
EAS83 aa o ab	-Cl	-CF ₃	-OCH ₃
EAS84 aa o ab	-Cl	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃
EAS85 aa o ab	-Cl	-CF ₃	-CF ₃
EAS86 aa o ab	-Cl	-CF ₃	-OCF ₃
EAS87 aa o ab	-Cl	-CF ₃	<i>iso</i> -propilo
EAS88 aa o ab	-Cl	-CF ₃	<i>tert</i> -butilo
EAS89 aa o ab	-Cl	-OCF ₃	-H
EAS90 aa o ab	-Cl	-OCF ₃	-Cl
EAS91 aa o ab	-Cl	-OCF ₃	-Br
EAS92 aa o ab	-Cl	-OCF ₃	-F
EAS93 aa o ab	-Cl	-OCF ₃	-CH ₃
EAS94 aa o ab	-Cl	-OCF ₃	-OCH ₃

ES 2 453 947 T3

EAS95 aa o ab	-Cl	-OCF ₃	-OCH ₂ CH ₃
EAS96 aa o ab	-Cl	-OCF ₃	-CF ₃
EAS97 aa o ab	-Cl	-OCF ₃	-OCF ₃
EAS98 aa o ab	-Cl	-OCF ₃	<i>iso</i> -propilo
EAS99 aa o ab	-Cl	-OCF ₃	<i>tert</i> -butilo
EAS100 aa o ab	-Cl	<i>iso</i> -propilo	-H
EAS101 aa o ab	-Cl	<i>iso</i> -propilo	-Cl
EAS102 aa o ab	-Cl	<i>iso</i> -propilo	-Br
EAS103 aa o ab	-Cl	<i>iso</i> -propilo	-F
EAS104 aa o ab	-Cl	<i>iso</i> -propilo	-CH ₃
EAS105 aa o ab	-Cl	<i>iso</i> -propilo	-OCH ₃
EAS106 aa o ab	-Cl	<i>iso</i> -propilo	-OCH ₂ CH ₃
EAS107 aa o ab	-Cl	<i>iso</i> -propilo	-CF ₃
EAS108 aa o ab	-Cl	<i>iso</i> -propilo	-OCF ₃
EAS109 aa o ab	-Cl	<i>iso</i> -propilo	<i>iso</i> -propilo
EAS110 aa o ab	-Cl	<i>iso</i> -propilo	<i>tert</i> -butilo
EAS111 aa o ab	-Cl	<i>tert</i> -butilo	-H
EAS112 aa o ab	-Cl	<i>tert</i> -butilo	-Cl
EAS113 aa o ab	-Cl	<i>tert</i> -butilo	-Br
EAS114 aa o ab	-Cl	<i>tert</i> -butilo	-F
EAS115 aa o ab	-Cl	<i>tert</i> -butilo	-CH ₃
EAS116 aa o ab	-Cl	<i>tert</i> -butilo	-OCH ₃
EAS117 aa o ab	-Cl	<i>tert</i> -butilo	-OCH ₂ CH ₃
EAS118 aa o ab	-Cl	<i>tert</i> -butilo	-CF ₃
EAS119 aa o ab	-Cl	<i>tert</i> -butilo	-OCF ₃
EAS120 aa o ab	-Cl	<i>tert</i> -butilo	<i>iso</i> -propilo
EAS121 aa o ab	-Cl	<i>tert</i> -butilo	<i>tert</i> -butilo
EAT1 aa o ab	-F	-H	-H
EAT2 aa o ab	-F	-H	-Cl
EAT3 aa o ab	-F	-H	-Br
EAT4 aa o ab	-F	-H	-F
EAT5 aa o ab	-F	-H	-CH ₃
EAT6 aa o ab	-F	-H	-OCH ₃
EAT7 aa o ab	-F	-H	-OCH ₂ CH ₃
EAT8 aa o ab	-F	-H	-CF ₃
EAT9 aa o ab	-F	-H	-OCF ₃
EAT10 aa o ab	-F	-H	<i>iso</i> -propilo
EAT11 aa o ab	-F	-H	<i>tert</i> -butilo
EAT12 aa o ab	-F	-Cl	-H
EAT13 aa o ab	-F	-Cl	-Cl
EAT14 aa o ab	-F	-Cl	-Br
EAT15 aa o ab	-F	-Cl	-F
EAT16 aa o ab	-F	-Cl	-CH ₃
EAT17 aa o ab	-F	-Cl	-OCH ₃
EAT18 aa o ab	-F	-Cl	-OCH ₂ CH ₃
EAT19 aa o ab	-F	-Cl	-CF ₃
EAT20 aa o ab	-F	-Cl	-OCF ₃
EAT21 aa o ab	-F	-Cl	<i>iso</i> -propilo
EAT22 aa o ab	-F	-Cl	<i>tert</i> -butilo
EAT23 aa o ab	-F	-Br	-H
EAT24 aa o ab	-F	-Br	-Cl
EAT25 aa o ab	-F	-Br	-Br
EAT26 aa o ab	-F	-Br	-F
EAT27 aa o ab	-F	-Br	-CH ₃
EAT28 aa o ab	-F	-Br	-OCH ₃
EAT29 aa o ab	-F	-Br	-OCH ₂ CH ₃
EAT30 aa o ab	-F	-Br	-CF ₃
EAT31 aa o ab	-F	-Br	-OCF ₃
EAT32 aa o ab	-F	-Br	<i>iso</i> -propilo
EAT33 aa o ab	-F	-Br	<i>tert</i> -butilo
EAT34 aa o ab	-F	-F	-H

ES 2 453 947 T3

EAT35 aa o ab	-F	-F	-Cl
EAT36 aa o ab	-F	-F	-Br
EAT37 aa o ab	-F	-F	-F
EAT38 aa o ab	-F	-F	-CH ₃
EAT39 aa o ab	-F	-F	-OCH ₃
EAT40 aa o ab	-F	-F	-OCH ₂ CH ₃
EAT41 aa o ab	-F	-F	-CF ₃
EAT42 aa o ab	-F	-F	-OCF ₃
EAT43 aa o ab	-F	-F	<i>iso</i> -propilo
EAT44 aa o ab	-F	-F	<i>tert</i> -butilo
EAT45 aa o ab	-F	-CH ₃	-H
EAT46 aa o ab	-F	-CH ₃	-Cl
EAT47 aa o ab	-F	-CH ₃	-Br
EAT48 aa o ab	-F	-CH ₃	-F
EAT49 aa o ab	-F	-CH ₃	-CH ₃
EAT50 aa o ab	-F	-CH ₃	-OCH ₃
EAT51 aa o ab	-F	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃
EAT52 aa o ab	-F	-CH ₃	-CF ₃
EAT53 aa o ab	-F	-CH ₃	-OCF ₃
EAT54 aa o ab	-F	-CH ₃	<i>iso</i> -propilo
EAT55 aa o ab	-F	-CH ₃	<i>tert</i> -butilo
EAT56 aa o ab	-F	-OCH ₃	-H
EAT57 aa o ab	-F	-OCH ₃	-Cl
EAT58 aa o ab	-F	-OCH ₃	-Br
EAT59 aa o ab	-F	-OCH ₃	-F
EAT60 aa o ab	-F	-OCH ₃	-CH ₃
EAT61 aa o ab	-F	-OCH ₃	-OCH ₃
EAT62 aa o ab	-F	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₃
EAT63 aa o ab	-F	-OCH ₃	-CF ₃
EAT64 aa o ab	-F	-OCH ₃	-OCF ₃
EAT65 aa o ab	-F	-OCH ₃	<i>iso</i> -propilo
EAT66 aa o ab	-F	-OCH ₃	<i>tert</i> -butilo
EAT67 aa o ab	-F	-OCH ₂ CH ₃	-H
EAT68 aa o ab	-F	-OCH ₂ CH ₃	-Cl
EAT69 aa o ab	-F	-OCH ₂ CH ₃	-Br
EAT70 aa o ab	-F	-OCH ₂ CH ₃	-F
EAT71 aa o ab	-F	-OCH ₂ CH ₃	-CH ₃
EAT72 aa o ab	-F	-OCH ₂ CH ₃	-OCH ₃
EAT73 aa o ab	-F	-OCH ₂ CH ₃	-OCH ₂ CH ₃
EAT74 aa o ab	-F	-OCH ₂ CH ₃	-CF ₃
EAT75 aa o ab	-F	-OCH ₂ CH ₃	-OCF ₃
EAT76 aa o ab	-F	-OCH ₂ CH ₃	<i>iso</i> -propilo
EAT77 aa o ab	-F	-OCH ₂ CH ₃	<i>tert</i> -butilo
EAT78 aa o ab	-F	-CF ₃	-H
EAT79 aa o ab	-F	-CF ₃	-Cl
EAT80 aa o ab	-F	-CF ₃	-Br
EAT81 aa o ab	-F	-CF ₃	-F
EAT82 aa o ab	-F	-CF ₃	-CH ₃
EAT83 aa o ab	-F	-CF ₃	-OCH ₃
EAT84 aa o ab	-F	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃
EAT85 aa o ab	-F	-CF ₃	-CF ₃
EAT86 aa o ab	-F	-CF ₃	-OCF ₃
EAT87 aa o ab	-F	-CF ₃	<i>iso</i> -propilo
EAT88 aa o ab	-F	-CF ₃	<i>tert</i> -butilo
EAT89 aa o ab	-F	-OCF ₃	-H
EAT90 aa o ab	-F	-OCF ₃	-Cl
EAT91 aa o ab	-F	-OCF ₃	-Br
EAT92 aa o ab	-F	-OCF ₃	-F
EAT93 aa o ab	-F	-OCF ₃	-CH ₃
EAT94 aa o ab	-F	-OCF ₃	-OCH ₃
EAT95 aa o ab	-F	-OCF ₃	-OCH ₂ CH ₃

ES 2 453 947 T3

EAT96 aa o ab	-F	-OCF ₃	-CF ₃
EAT97 aa o ab	-F	-OCF ₃	-OCF ₃
EAT98 aa o ab	-F	-OCF ₃	<i>iso-propilo</i>
EAT99 aa o ab	-F	-OCF ₃	<i>tert-butilo</i>
EAT100 aa o ab	-F	<i>iso-propilo</i>	-H
EAT101 aa o ab	-F	<i>iso-propilo</i>	-Cl
EAT102 aa o ab	-F	<i>iso-propilo</i>	-Br
EAT103 aa o ab	-F	<i>iso-propilo</i>	-F
EAT104 aa o ab	-F	<i>iso-propilo</i>	-CH ₃
EAT105 aa o ab	-F	<i>iso-propilo</i>	-OCH ₃
EAT106 aa o ab	-F	<i>iso-propilo</i>	-OCH ₂ CH ₃
EAT107 aa o ab	-F	<i>iso-propilo</i>	-CF ₃
EAT108 aa o ab	-F	<i>iso-propilo</i>	-OCF ₃
EAT109 aa o ab	-F	<i>iso-propilo</i>	<i>iso-propilo</i>
EAT110 aa o ab	-F	<i>iso-propilo</i>	<i>tert-butilo</i>
EAT111 aa o ab	-F	<i>tert-butilo</i>	-H
EAT112 aa o ab	-F	<i>tert-butilo</i>	-Cl
EAT113 aa o ab	-F	<i>tert-butilo</i>	-Br
EAT114 aa o ab	-F	<i>tert-butilo</i>	-F
EAT115 aa o ab	-F	<i>tert-butilo</i>	-CH ₃
EAT116 aa o ab	-F	<i>tert-butilo</i>	-OCH ₃
EAT117 aa o ab	-F	<i>tert-butilo</i>	-OCH ₂ CH ₃
EAT118 aa o ab	-F	<i>tert-butilo</i>	-CF ₃
EAT119 aa o ab	-F	<i>tert-butilo</i>	-OCF ₃
EAT120 aa o ab	-F	<i>tert-butilo</i>	<i>iso-propilo</i>
EAT121 aa o ab	-F	<i>tert-butilo</i>	<i>tert-butilo</i>
EAU1 aa o ab	-CF ₃	-H	-H
EAU2 aa o ab	-CF ₃	-H	-Cl
EAU3 aa o ab	-CF ₃	-H	-Br
EAU4 aa o ab	-CF ₃	-H	-F
EAU5 aa o ab	-CF ₃	-H	-CH ₃
EAU6 aa o ab	-CF ₃	-H	-OCH ₃
EAU7 aa o ab	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
EAU8 aa o ab	-CF ₃	-H	-CF ₃
EAU9 aa o ab	-CF ₃	-H	-OCF ₃
EAU10 aa o ab	-CF ₃	-H	<i>iso-propilo</i>
EAU11 aa o ab	-CF ₃	-H	<i>tert-butilo</i>
EAU12 aa o ab	-CF ₃	-Cl	-H
EAU13 aa o ab	-CF ₃	-Cl	-Cl
EAU14 aa o ab	-CF ₃	-Cl	-Br
EAU15 aa o ab	-CF ₃	-Cl	-F
EAU16 aa o ab	-CF ₃	-Cl	-CH ₃
EAU17 aa o ab	-CF ₃	-Cl	-OCH ₃
EAU18 aa o ab	-CF ₃	-Cl	-OCH ₂ CH ₃
EAU19 aa o ab	-CF ₃	-Cl	-CF ₃
EAU20 aa o ab	-CF ₃	-Cl	-OCF ₃
EAU21 aa o ab	-CF ₃	-Cl	<i>iso-propilo</i>
EAU22 aa o ab	-CF ₃	-Cl	<i>tert-butilo</i>
EAU23 aa o ab	-CF ₃	-Br	-H
EAU24 aa o ab	-CF ₃	-Br	-Cl
EAU25 aa o ab	-CF ₃	-Br	-Br
EAU26 aa o ab	-CF ₃	-Br	-F
EAU27 aa o ab	-CF ₃	-Br	-CH ₃
EAU28 aa o ab	-CF ₃	-Br	-OCH ₃
EAU29 aa o ab	-CF ₃	-Br	-OCH ₂ CH ₃
EAU30 aa o ab	-CF ₃	-Br	-CF ₃
EAU31 aa o ab	-CF ₃	-Br	-OCF ₃
EAU32 aa o ab	-CF ₃	-Br	<i>iso-propilo</i>
EAU33 aa o ab	-CF ₃	-Br	<i>tert-butilo</i>
EAU34 aa o ab	-CF ₃	-F	-H
EAU35 aa o ab	-CF ₃	-F	-Cl

ES 2 453 947 T3

EAU36 aa o ab	-CF ₃	-F	-Br
EAU37 aa o ab	-CF ₃	-F	-F
EAU38 aa o ab	-CF ₃	-F	-CH ₃
EAU39 aa o ab	-CF ₃	-F	-OCH ₃
EAU40 aa o ab	-CF ₃	-F	-OCH ₂ CH ₃
EAU41 aa o ab	-CF ₃	-F	-CF ₃
EAU42 aa o ab	-CF ₃	-F	-OCF ₃
EAU43 aa o ab	-CF ₃	-F	<i>iso</i> -propilo
EAU44 aa o ab	-CF ₃	-F	<i>tert</i> -butilo
EAU45 aa o ab	-CF ₃	-CH ₃	-H
EAU46 aa o ab	-CF ₃	-CH ₃	-Cl
EAU47 aa o ab	-CF ₃	-CH ₃	-Br
EAU48 aa o ab	-CF ₃	-CH ₃	-F
EAU49 aa o ab	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
EAU50 aa o ab	-CF ₃	-CH ₃	-OCH ₃
EAU51 aa o ab	-CF ₃	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃
EAU52 aa o ab	-CF ₃	-CH ₃	-CF ₃
EAU53 aa o ab	-CF ₃	-CH ₃	-OCF ₃
EAU54 aa o ab	-CF ₃	-CH ₃	<i>iso</i> -propilo
EAU55 aa o ab	-CF ₃	-CH ₃	<i>tert</i> -butilo
EAU56 aa o ab	-CF ₃	-OCH ₃	-H
EAU57 aa o ab	-CF ₃	-OCH ₃	-Cl
EAU58 aa o ab	-CF ₃	-OCH ₃	-Br
EAU59 aa o ab	-CF ₃	-OCH ₃	-F
EAU60 aa o ab	-CF ₃	-OCH ₃	-CH ₃
EAU61 aa o ab	-CF ₃	-OCH ₃	-OCH ₃
EAU62 aa o ab	-CF ₃	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₃
EAU63 aa o ab	-CF ₃	-OCH ₃	-CF ₃
EAU64 aa o ab	-CF ₃	-OCH ₃	-OCF ₃
EAU65 aa o ab	-CF ₃	-OCH ₃	<i>iso</i> -propilo
EAU66 aa o ab	-CF ₃	-OCH ₃	<i>tert</i> -butilo
EAU67 aa o ab	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
EAU68 aa o ab	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-Cl
EAU69 aa o ab	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-Br
EAU70 aa o ab	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-F
EAU71 aa o ab	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-CH ₃
EAU72 aa o ab	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-OCH ₃
EAU73 aa o ab	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-OCH ₂ CH ₃
EAU74 aa o ab	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-CF ₃
EAU75 aa o ab	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-OCF ₃
EAU76 aa o ab	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	<i>iso</i> -propilo
EAU77 aa o ab	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	<i>tert</i> -butilo
EAU78 aa o ab	-CF ₃	-CF ₃	-H
EAU79 aa o ab	-CF ₃	-CF ₃	-Cl
EAU80 aa o ab	-CF ₃	-CF ₃	-Br
EAU81 aa o ab	-CF ₃	-CF ₃	-F
EAU82 aa o ab	-CF ₃	-CF ₃	-CH ₃
EAU83 aa o ab	-CF ₃	-CF ₃	-OCH ₃
EAU84 aa o ab	-CF ₃	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃
EAU85 aa o ab	-CF ₃	-CF ₃	-CF ₃
EAU86 aa o ab	-CF ₃	-CF ₃	-OCF ₃
EAU87 aa o ab	-CF ₃	-CF ₃	<i>iso</i> -propilo
EAU88 aa o ab	-CF ₃	-CF ₃	<i>tert</i> -butilo
EAU89 aa o ab	-CF ₃	-OCF ₃	-H
EAU90 aa o ab	-CF ₃	-OCF ₃	-Cl
EAU91 aa o ab	-CF ₃	-OCF ₃	-Br
EAU92 aa o ab	-CF ₃	-OCF ₃	-F
EAU93 aa o ab	-CF ₃	-OCF ₃	-CH ₃
EAU94 aa o ab	-CF ₃	-OCF ₃	-OCH ₃
EAU95 aa o ab	-CF ₃	-OCF ₃	-OCH ₂ CH ₃
EAU96 aa o ab	-CF ₃	-OCF ₃	-CF ₃

ES 2 453 947 T3

EAU97 aa o ab	-CF ₃	-OCF ₃	-OCF ₃
EAU98 aa o ab	-CF ₃	-OCF ₃	<i>iso</i> -propilo
EAU99 aa o ab	-CF ₃	-OCF ₃	<i>tert</i> -butilo
EAU100 aa o ab	-CF ₃	<i>iso</i> -propilo	-H
EAU101 aa o ab	-CF ₃	<i>iso</i> -propilo	-Cl
EAU102 aa o ab	-CF ₃	<i>iso</i> -propilo	-Br
EAU103 aa o ab	-CF ₃	<i>iso</i> -propilo	-F
EAU104 aa o ab	-CF ₃	<i>iso</i> -propilo	-CH ₃
EAU105 aa o ab	-CF ₃	<i>iso</i> -propilo	-OCH ₃
EAU106 aa o ab	-CF ₃	<i>iso</i> -propilo	-OCH ₂ CH ₃
EAU107 aa o ab	-CF ₃	<i>iso</i> -propilo	-CF ₃
EAU108 aa o ab	-CF ₃	<i>iso</i> -propilo	-OCF ₃
EAU109 aa o ab	-CF ₃	<i>iso</i> -propilo	<i>iso</i> -propilo
EAU110 aa o ab	-CF ₃	<i>iso</i> -propilo	<i>tert</i> -butilo
EAU111 aa o ab	-CF ₃	<i>tert</i> -butilo	-H
EAU112 aa o ab	-CF ₃	<i>tert</i> -butilo	-Cl
EAU113 aa o ab	-CF ₃	<i>tert</i> -butilo	-Br
EAU114 aa o ab	-CF ₃	<i>tert</i> -butilo	-F
EAU115 aa o ab	-CF ₃	<i>tert</i> -butilo	-CH ₃
EAU116 aa o ab	-CF ₃	<i>tert</i> -butilo	-OCH ₃
EAU117 aa o ab	-CF ₃	<i>tert</i> -butilo	-OCH ₂ CH ₃
EAU118 aa o ab	-CF ₃	<i>tert</i> -butilo	-CF ₃
EAU119 aa o ab	-CF ₃	<i>tert</i> -butilo	-OCF ₃
EAU120 aa o ab	-CF ₃	<i>tert</i> -butilo	<i>iso</i> -propilo
EAU121 aa o ab	-CF ₃	<i>tert</i> -butilo	<i>tert</i> -butilo
EAV1 aa o ab	-CH ₃	-H	-H
EAV2 aa o ab	-CH ₃	-H	-Cl
EAV3 aa o ab	-CH ₃	-H	-Br
EAV4 aa o ab	-CH ₃	-H	-F
EAV5 aa o ab	-CH ₃	-H	-CH ₃
EAV6 aa o ab	-CH ₃	-H	-OCH ₃
EAV7 aa o ab	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
EAV8 aa o ab	-CH ₃	-H	-CF ₃
EAV9 aa o ab	-CH ₃	-H	-OCF ₃
EAV10 aa o ab	-CH ₃	-H	<i>iso</i> -propilo
EAV11 aa o ab	-CH ₃	-H	<i>tert</i> -butilo
EAV12 aa o ab	-CH ₃	-Cl	-H
EAV13 aa o ab	-CH ₃	-Cl	-Cl
EAV14 aa o ab	-CH ₃	-Cl	-Br
EAV15 aa o ab	-CH ₃	-Cl	-F
EAV16 aa o ab	-CH ₃	-Cl	-CH ₃
EAV17 aa o ab	-CH ₃	-Cl	-OCH ₃
EAV18 aa o ab	-CH ₃	-Cl	-OCH ₂ CH ₃
EAV19 aa o ab	-CH ₃	-Cl	-CF ₃
EAV20 aa o ab	-CH ₃	-Cl	-OCF ₃
EAV21 aa o ab	-CH ₃	-Cl	<i>iso</i> -propilo
EAV22 aa o ab	-CH ₃	-Cl	<i>tert</i> -butilo
EAV23 aa o ab	-CH ₃	-Br	-H
EAV24 aa o ab	-CH ₃	-Br	-Cl
EAV25 aa o ab	-CH ₃	-Br	-Br
EAV26 aa o ab	-CH ₃	-Br	-F
EAV27 aa o ab	-CH ₃	-Br	-CH ₃
EAV28 aa o ab	-CH ₃	-Br	-OCH ₃
EAV29 aa o ab	-CH ₃	-Br	-OCH ₂ CH ₃
EAV30 aa o ab	-CH ₃	-Br	-CF ₃
EAV31 aa o ab	-CH ₃	-Br	-OCF ₃
EAV32 aa o ab	-CH ₃	-Br	<i>iso</i> -propilo
EAV33 aa o ab	-CH ₃	-Br	<i>tert</i> -butilo
EAV34 aa o ab	-CH ₃	-F	-H
EAV35 aa o ab	-CH ₃	-F	-Cl
EAV36 aa o ab	-CH ₃	-F	-Br

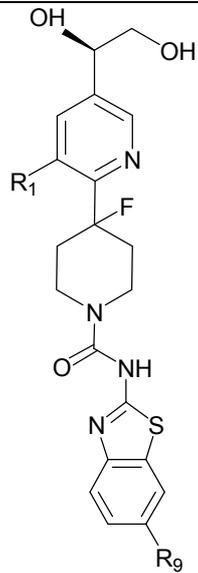
ES 2 453 947 T3

EAV37 aa o ab	-CH ₃	-F	-F
EAV38 aa o ab	-CH ₃	-F	-CH ₃
EAV39 aa o ab	-CH ₃	-F	-OCH ₃
EAV40 aa o ab	-CH ₃	-F	-OCH ₂ CH ₃
EAV41 aa o ab	-CH ₃	-F	-CF ₃
EAV42 aa o ab	-CH ₃	-F	-OCF ₃
EAV43 aa o ab	-CH ₃	-F	<i>iso</i> -propilo
EAV44 aa o ab	-CH ₃	-F	<i>tert</i> -butilo
EAV45 aa o ab	-CH ₃	-CH ₃	-H
EAV46 aa o ab	-CH ₃	-CH ₃	-Cl
EAV47 aa o ab	-CH ₃	-CH ₃	-Br
EAV48 aa o ab	-CH ₃	-CH ₃	-F
EAV49 aa o ab	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
EAV50 aa o ab	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃
EAV51 aa o ab	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃
EAV52 aa o ab	-CH ₃	-CH ₃	-CF ₃
EAV53 aa o ab	-CH ₃	-CH ₃	-OCF ₃
EAV54 aa o ab	-CH ₃	-CH ₃	<i>iso</i> -propilo
EAV55 aa o ab	-CH ₃	-CH ₃	<i>tert</i> -butilo
EAV56 aa o ab	-CH ₃	-OCH ₃	-H
EAV57 aa o ab	-CH ₃	-OCH ₃	-Cl
EAV58 aa o ab	-CH ₃	-OCH ₃	-Br
EAV59 aa o ab	-CH ₃	-OCH ₃	-F
EAV60 aa o ab	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃
EAV61 aa o ab	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃
EAV62 aa o ab	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₃
EAV63 aa o ab	-CH ₃	-OCH ₃	-CF ₃
EAV64 aa o ab	-CH ₃	-OCH ₃	-OCF ₃
EAV65 aa o ab	-CH ₃	-OCH ₃	<i>iso</i> -propilo
EAV66 aa o ab	-CH ₃	-OCH ₃	<i>tert</i> -butilo
EAV67 aa o ab	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
EAV68 aa o ab	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-Cl
EAV69 aa o ab	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-Br
EAV70 aa o ab	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-F
EAV71 aa o ab	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-CH ₃
EAV72 aa o ab	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-OCH ₃
EAV73 aa o ab	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-OCH ₂ CH ₃
EAV74 aa o ab	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-CF ₃
EAV75 aa o ab	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-OCF ₃
EAV76 aa o ab	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	<i>iso</i> -propilo
EAV77 aa o ab	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	<i>tert</i> -butilo
EAV78 aa o ab	-CH ₃	-CF ₃	-H
EAV79 aa o ab	-CH ₃	-CF ₃	-Cl
EAV80 aa o ab	-CH ₃	-CF ₃	-Br
EAV81 aa o ab	-CH ₃	-CF ₃	-F
EAV82 aa o ab	-CH ₃	-CF ₃	-CH ₃
EAV83 aa o ab	-CH ₃	-CF ₃	-OCH ₃
EAV84 aa o ab	-CH ₃	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃
EAV85 aa o ab	-CH ₃	-CF ₃	-CF ₃
EAV86 aa o ab	-CH ₃	-CF ₃	-OCF ₃
EAV87 aa o ab	-CH ₃	-CF ₃	<i>iso</i> -propilo
EAV88 aa o ab	-CH ₃	-CF ₃	<i>tert</i> -butilo
EAV89 aa o ab	-CH ₃	-OCF ₃	-H
EAV90 aa o ab	-CH ₃	-OCF ₃	-Cl
EAV91 aa o ab	-CH ₃	-OCF ₃	-Br
EAV92 aa o ab	-CH ₃	-OCF ₃	-F
EAV93 aa o ab	-CH ₃	-OCF ₃	-CH ₃
EAV94 aa o ab	-CH ₃	-OCF ₃	-OCH ₃
EAV95 aa o ab	-CH ₃	-OCF ₃	-OCH ₂ CH ₃
EAV96 aa o ab	-CH ₃	-OCF ₃	-CF ₃
EAV97 aa o ab	-CH ₃	-OCF ₃	-OCF ₃

ES 2 453 947 T3

EAV98 aa o ab	-CH ₃	-OCF ₃	<i>iso</i> -propilo
EAV99 aa o ab	-CH ₃	-OCF ₃	<i>tert</i> -butilo
EAV100 aa o ab	-CH ₃	<i>iso</i> -propilo	-H
EAV101 aa o ab	-CH ₃	<i>iso</i> -propilo	-Cl
EAV102 aa o ab	-CH ₃	<i>iso</i> -propilo	-Br
EAV103 aa o ab	-CH ₃	<i>iso</i> -propilo	-F
EAV104 aa o ab	-CH ₃	<i>iso</i> -propilo	-CH ₃
EAV105 aa o ab	-CH ₃	<i>iso</i> -propilo	-OCH ₃
EAV106 aa o ab	-CH ₃	<i>iso</i> -propilo	-OCH ₂ CH ₃
EAV107 aa o ab	-CH ₃	<i>iso</i> -propilo	-CF ₃
EAV108 aa o ab	-CH ₃	<i>iso</i> -propilo	-OCF ₃
EAV109 aa o ab	-CH ₃	<i>iso</i> -propilo	<i>iso</i> -propilo
EAV110 aa o ab	-CH ₃	<i>iso</i> -propilo	<i>tert</i> -butilo
EAV111 aa o ab	-CH ₃	<i>tert</i> -butilo	-H
EAV112 aa o ab	-CH ₃	<i>tert</i> -butilo	-Cl
EAV113 aa o ab	-CH ₃	<i>tert</i> -butilo	-Br
EAV114 aa o ab	-CH ₃	<i>tert</i> -butilo	-F
EAV115 aa o ab	-CH ₃	<i>tert</i> -butilo	-CH ₃
EAV116 aa o ab	-CH ₃	<i>tert</i> -butilo	-OCH ₃
EAV117 aa o ab	-CH ₃	<i>tert</i> -butilo	-OCH ₂ CH ₃
EAV118 aa o ab	-CH ₃	<i>tert</i> -butilo	-CF ₃
EAV119 aa o ab	-CH ₃	<i>tert</i> -butilo	-OCF ₃
EAV120 aa o ab	-CH ₃	<i>tert</i> -butilo	<i>iso</i> -propilo
EAV121 aa o ab	-CH ₃	<i>tert</i> -butilo	<i>tert</i> -butilo

Tabla 28

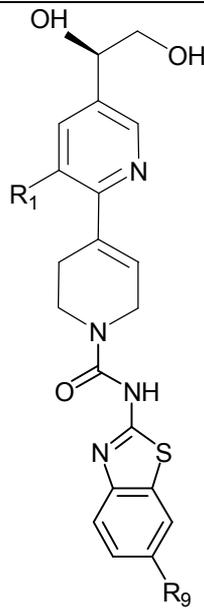


(IIIbb)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁	R ₉
EBB	-Cl	-Cl
EBC	-Cl	-F
EBD	-Cl	-CH ₃
EBE	-F	-Cl
EBF	-F	-F
EBG	-F	-CH ₃
EBH	-CF ₃	-Cl
EBI	-CF ₃	-F
EBJ	-CF ₃	-CH ₃

Tabla 29

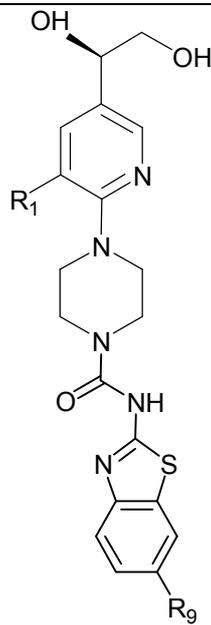


(IIIc)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁	R ₉
EBK	-Cl	-Cl
EBL	-Cl	-F
EBM	-Cl	-CH ₃
EBN	-F	-Cl
EBO	-F	-F
EBP	-F	-CH ₃
EBQ	-CF ₃	-Cl
EBR	-CF ₃	-F
EBS	-CF ₃	-CH ₃

Tabla 30

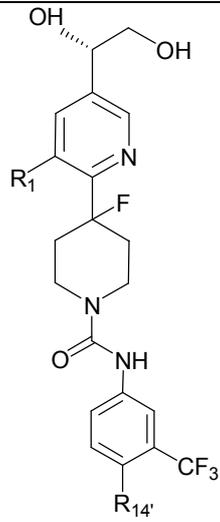


(IIIdd)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁	R ₉
EBT	-Cl	-Cl
EBU	-Cl	-F
EBV	-Cl	-CH ₃
EBW	-F	-Cl
EBX	-F	-F
EBY	-F	-CH ₃
EBZ	-CF ₃	-Cl
ECA	-CF ₃	-F
ECB	-CF ₃	-CH ₃

Tabla 31

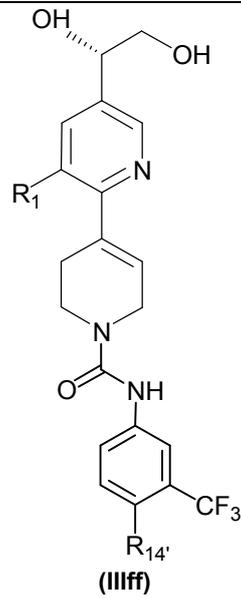


(IIlee)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁	R _{14'}
FAA	-Cl	-Cl
FAB	-Cl	-F
FAC	-Cl	-Br
FAD	-Cl	-OCH ₃
FAE	-Cl	-OCH ₂ CH ₃
FAF	-F	-Cl
FAG	-F	-F
FAH	-F	-Br
FAI	-F	-OCH ₃
FAJ	-F	-OCH ₂ CH ₃
FAK	-CF ₃	-Cl
FAL	-CF ₃	-F
FAM	-CF ₃	-Br
FAN	-CF ₃	-OCH ₃
FAO	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃

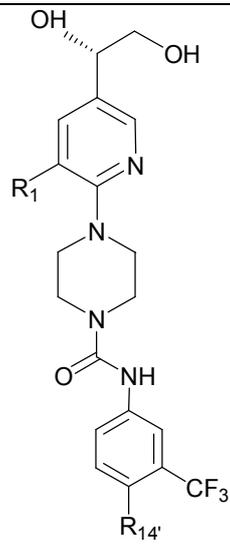
Tabla 32



y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁	R _{14'}
FAP	-Cl	-Cl
FAQ	-Cl	-F
FAR	-Cl	-Br
FAS	-Cl	-OCH ₃
FAT	-Cl	-OCH ₂ CH ₃
FAU	-F	-Cl
FAV	-F	-F
FAW	-F	-Br
FAX	-F	-OCH ₃
FAY	-F	-OCH ₂ CH ₃
FAZ	-CF ₃	-Cl
FBA	-CF ₃	-F
FBB	-CF ₃	-Br
FBC	-CF ₃	-OCH ₃
FBD	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃

Tabla 33

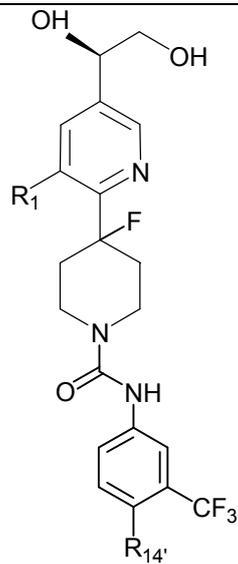


(IIIgg)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁	R _{14'}
FBE	-Cl	-Cl
FBF	-Cl	-F
FBG	-Cl	-Br
FBH	-Cl	-OCH ₃
FBI	-Cl	-OCH ₂ CH ₃
FBJ	-F	-Cl
FBK	-F	-F
FBL	-F	-Br
FBM	-F	-OCH ₃
FBN	-F	-OCH ₂ CH ₃
FBO	-CF ₃	-Cl
FBP	-CF ₃	-F
FBQ	-CF ₃	-Br
FBR	-CF ₃	-OCH ₃
FBS	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃

Tabla 34

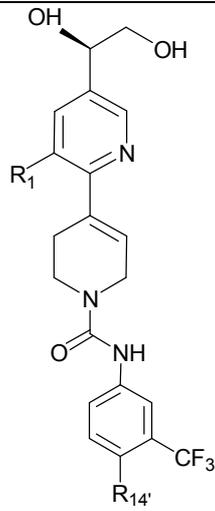


(IIIh)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁	R _{14'}
FBT	-Cl	-Cl
FBU	-Cl	-F
FBV	-Cl	-Br
FBW	-Cl	-OCH ₃
FBX	-Cl	-OCH ₂ CH ₃
FBY	-F	-Cl
FBZ	-F	-F
FCA	-F	-Br
FCB	-F	-OCH ₃
FCC	-F	-OCH ₂ CH ₃
FCD	-CF ₃	-Cl
FCE	-CF ₃	-F
FCF	-CF ₃	-Br
F CG	-CF ₃	-OCH ₃
FCH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃

Tabla 35

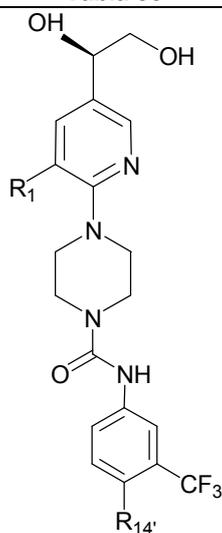


(III)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁	R _{14'}
FCI	-Cl	-Cl
FCJ	-Cl	-F
FCK	-Cl	-Br
FCL	-Cl	-OCH ₃
FCM	-Cl	-OCH ₂ CH ₃
FCN	-F	-Cl
FCO	-F	-F
FCP	-F	-Br
FCQ	-F	-OCH ₃
FCR	-F	-OCH ₂ CH ₃
FCS	-CF ₃	-Cl
FCT	-CF ₃	-F
FCU	-CF ₃	-Br
FCV	-CF ₃	-OCH ₃
FCW	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃

Tabla 36



(IIIj)

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Compuesto	R ₁	R _{14'}
FCX	-Cl	-Cl
FCY	-Cl	-F
FCZ	-Cl	-Br
FDA	-Cl	-OCH ₃
FDB	-Cl	-OCH ₂ CH ₃
FDC	-F	-Cl
FDD	-F	-F
FDE	-F	-Br
FDG	-F	-OCH ₃
FDH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃
FDI	-CF ₃	-Cl
FDJ	-CF ₃	-F
FDK	-CF ₃	-Br
FDL	-CF ₃	-OCH ₃
		-OCH ₂ CH ₃

5.4 Definiciones

5 [0567] Según se usa en la presente, los términos usados anteriormente tienen el siguiente significado:

10 “-(C₁-C₁₀)alquilo” significa un hidrocarburo acíclico de cadena lineal o ramificado que tiene desde 1 a 10 átomos de carbono. -(C₁-C₁₀)alquilos de cadena lineal representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, -n-hexilo, -n-heptilo, -n-octilo, -n-nonilo y -n-decilo. -(C₁-C₁₀)alquilos ramificados representativos incluyen -*iso*-propilo, -*sec*-butilo, -*iso*-butilo, -*tert*-butilo, -*iso*-pentilo, -*neo*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,2-dimetilhexilo, 1,3-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 1,2-dimetilheptilo, 1,3-dimetilheptilo y 3,3-dimetilheptilo.

15 “-(C₁-C₆)alquilo” significa un hidrocarburo acíclico de cadena lineal o ramificado que tiene desde 1 a 6 átomos de carbono. -(C₁-C₆)alquilos de cadena lineal representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y -n-hexilo. -(C₁-C₆)alquilos ramificados representativos incluyen -*iso*-propilo, -*sec*-butilo, -*iso*-butilo, -*tert*-butilo, -*iso*-pentilo, -*neo*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo y 3,3-dimetilbutilo.

20 “-(C₁-C₆)haloalquilo” significa un hidrocarburo acíclico de cadena lineal o ramificado que tiene desde 1 a 6 átomos de carbono según se ha definido anteriormente para -(C₁-C₆)alquilo, el cual está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos halo seleccionados independientemente.

"-(C₁-C₆)hidroxialquilo" significa un hidrocarburo acíclico de cadena lineal o ramificado que tiene desde 1 a 6 átomos de carbono según se ha definido anteriormente para -(C₁-C₆)alquilo, el cual está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos hidroxilo.

"-(C₁-C₄)alquilo" significa un hidrocarburo acíclico de cadena lineal o ramificado que tiene desde 1 a 4 átomos de carbono. -(C₁-C₄)alquilos de cadena lineal representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo y -n-butilo. -(C₁-C₄)alquilos ramificados representativos incluyen -*iso*-propilo, -*sec*-butilo, -*iso*-butilo y -*tert*-butilo.

"-(C₂-C₁₀)alqueno" significa un hidrocarburo acíclico de cadena lineal o ramificado que tiene desde 2 a 10 átomos de carbono e incluye al menos un enlace doble carbono-carbono. (C₂-C₁₀)alquenos de cadena lineal y ramificados representativos incluyen -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -*iso*-butilenilo, -1-pentenilo, -2-pentenilo, -3-metil-1-butenilo, -2-metil-2-butenilo, -2,3-dimetil-2-butenilo, -1-hexenilo, -2-hexenilo, -3-hexenilo, -1-heptenilo, -2-heptenilo, -3-heptenilo, -1-octenilo, -2-octenilo, -3-octenilo, -1-nonenilo, -2-nonenilo, -3-nonenilo, -1-decenilo, -2-decenilo, -3-decenilo y similares.

"-(C₂-C₆)alqueno" significa un hidrocarburo acíclico de cadena lineal o ramificado que tiene desde 2 a 6 átomos de carbono e incluye al menos un enlace doble carbono-carbono. (C₂-C₆)alquenos de cadena lineal y ramificados representativos incluyen -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -*iso*-butilenilo, -1-pentenilo, -2-pentenilo, -3-metil-1-butenilo, -2-metil-2-butenilo, -2,3-dimetil-2-butenilo, -1-hexenilo, -2-hexenilo, 3-hexenilo y similares.

"-(C₂-C₆)haloalqueno" significa un hidrocarburo acíclico de cadena lineal o ramificado que tiene desde 2 a 6 átomos de carbono e incluye al menos un enlace doble carbono-carbono según se ha definido anteriormente para -(C₂-C₆)alqueno, el cual está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos halo seleccionados independientemente.

"-(C₂-C₆)hidroxialqueno" significa un hidrocarburo acíclico de cadena lineal o ramificado que tiene desde 2 a 6 átomos de carbono e incluye al menos un enlace doble carbono-carbono según se ha definido anteriormente para -(C₂-C₆)alqueno, el cual está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos hidroxilo.

"-(C₂-C₁₀)alquino" significa un hidrocarburo acíclico de cadena lineal o ramificado que tiene desde 2 a 10 átomos de carbono e incluye al menos un enlace triple carbono-carbono. -(C₂-C₁₀)alquinos de cadena lineal y ramificados representativos incluyen -acetilenilo, -propinilo, -1-butinilo, -2-butinilo, -1-pentinilo, -2-pentinilo, -3-metil-1-butinilo, -4-pentinilo, -1-hexinilo, -2-hexinilo, -5-hexinilo, -1-heptinilo, -2-heptinilo, -6-heptinilo, -1-octinilo, -2-octinilo, -7-octinilo, -1-noninilo, -2-noninilo, -8-noninilo, -1-decinilo, -2-decinilo, -9-decinilo y similares.

"-(C₂-C₆)alquino" significa un hidrocarburo acíclico de cadena lineal o ramificado que tiene desde 2 a 6 átomos de carbono e incluye al menos un enlace triple carbono-carbono. (C₂-C₆)alquinos de cadena lineal y ramificados representativos incluyen -acetilenilo, -propinilo, -1-butinilo, -2-butinilo, -1-pentinilo, -2-pentinilo, -3-metil-1-butinilo, -4-pentinilo, -1-hexinilo, -2-hexinilo, -5-hexinilo y similares.

"-(C₂-C₆)haloalquino" significa un hidrocarburo acíclico de cadena lineal o ramificado que tiene desde 2 a 6 átomos de carbono e incluye al menos un enlace triple carbono-carbono, el cual está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos halo seleccionados independientemente.

"-(C₂-C₆)hidroxialquino" significa un hidrocarburo acíclico de cadena lineal o ramificado que tiene desde 2 a 6 átomos de carbono e incluye al menos un enlace triple carbono-carbono, el cual está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos hidroxilo.

"-(C₁-C₆)alcoxi" significa un hidrocarburo acíclico de cadena lineal o ramificado que tiene uno o más grupos éter y desde 1 a 6 átomos de carbono. -(C₁-C₆)alcoxis de cadena lineal y ramificados representativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, hexoxi, metoximetilo, 2-metoxietilo, 5-metoxipentilo, 3-etoxibutilo y similares.

"-(C₁-C₆)alcoxi(C₂-C₆)alquilo" significa un hidrocarburo acíclico de cadena lineal o ramificado que tiene uno o más grupos éter y desde 1 a 6 átomos de carbono según se ha definido anteriormente para el grupo -(C₁-C₆)alcoxi, el cual está sustituido con un grupo -(C₂-C₆)alquilo.

"-(C₁-C₆)alcoxi(C₂-C₆)alqueno" significa un hidrocarburo acíclico de cadena lineal o ramificado que tiene uno o más grupos éter y desde 1 a 6 átomos de carbono según se ha definido anteriormente para el grupo -(C₁-C₆)alcoxi, el cual está sustituido con un grupo -(C₂-C₆)alqueno.

"-(C₁-C₆)alcoxi(C₂-C₆)alquino" significa un hidrocarburo acíclico de cadena lineal o ramificado que tiene uno o más grupos éter y desde 1 a 6 átomos de carbono, el cual está sustituido con un grupo -(C₂-C₆)alquino.

"-(C₁-C₆)alcoxi(C₃-C₈)cicloalquilo" significa un hidrocarburo acíclico de cadena lineal o ramificado que tiene uno o más grupos éter y desde 1 a 6 átomos de carbono según se ha definido anteriormente para el grupo -(C₁-C₆)alquilo, el cual está sustituido con un grupo -(C₃-C₈)cicloalquilo.

"-(C₃-C₁₀)cicloalquilo" significa un hidrocarburo cíclico saturado que tiene desde 3 a 10 átomos de carbono. (C₃-C₁₀)cicloalquilos representativos son -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -cicloheptilo, -ciclooctilo, -ciclononilo y -ciclododecilo.

"-(C₃-C₈)cicloalquilo" significa un hidrocarburo cíclico saturado que tiene desde 3 a 8 átomos de carbono. (C₃-C₈)cicloalquilos representativos incluyen -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -cicloheptilo y -ciclooctilo.

"-(C₅-C₈)cicloalqueno" significa un hidrocarburo cíclico no aromático que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono en el sistema cíclico y desde 5 a 8 átomos de carbono. -(C₅-C₈)cicloalquenos representativos incluyen -ciclopentenilo, -ciclopentadienilo, -ciclohexenilo, -ciclohexadienilo, -cicloheptenilo, -cicloheptadienilo, -cicloheptatrienilo, -ciclooctenilo, -ciclooctadienilo, -ciclooctatrienilo, -ciclooctatetraenilo y similares.

"-heterociclo(3 a 7 miembros)" significa un anillo heterocíclico, monocíclico de 3 a 7 miembros, el cual es saturado, insaturado no aromático o aromático. Un heterociclo de 3 miembros puede contener hasta 1 heteroátomo, un heterociclo de 4 miembros puede contener hasta 2 heteroátomos, un heterociclo de 5 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos, un heterociclo de 6 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos y un heterociclo de 7

miembros puede contener hasta 5 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona independientemente del nitrógeno, el cual puede ser cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El -heterociclo(3 a 7 miembros) puede estar unido mediante un átomo de nitrógeno o carbono. -heterociclos(3 a 7 miembros) representativos incluyen piridilo, furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2,3-dihidrofuranilo, dihidropirranilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopirranilo y similares.

"-heteroarilo(5 a 10 miembros)" significa un anillo heterociclo aromático de 5 a 10 miembros, incluyendo sistemas de anillo tanto monocíclico como bicíclico, donde al menos un átomo de carbono de uno o ambos anillos se sustituye con un heteroátomo seleccionado independientemente del nitrógeno, oxígeno y azufre, o al menos dos átomos de carbono de uno o ambos anillos se sustituye con un heteroátomo seleccionado independientemente del nitrógeno, oxígeno y azufre. En una realización, uno de los anillos del -heteroarilo(5 a 10 miembros) contiene al menos un átomo de carbono. En otra realización, ambos anillos del -heteroarilo(5 a 10 miembros) contienen al menos un átomo de carbono. -heteroarilos(5 a 10 miembros) representativos incluyen piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiadiazolilo, triazinilo, tienilo, cinnolinilo, ftalazinilo y quinazolinilo.

"-heteroarilo(5 ó 6 miembros)" significa un anillo heterociclo, monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros, donde al menos un átomo de carbono se sustituye con un heteroátomo seleccionado independientemente del nitrógeno, oxígeno y azufre. En una realización, uno de los anillos del -heteroarilo(5 ó 6 miembros) contiene al menos un átomo de carbono. -heteroarilos(5 ó 6 miembros) representativos incluyen piridilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,5-triazinilo y tiofenilo.

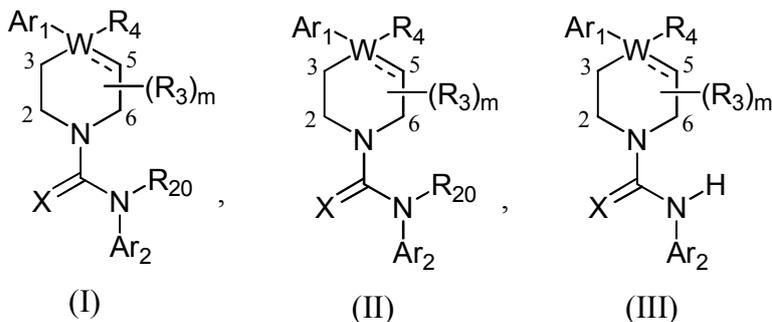
"-CH₂(halo)" significa un grupo metilo, donde uno de los hidrógenos del grupo metilo ha sido sustituido con un halógeno. Los grupos -CH₂(halo) representativos incluyen -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br y -CH₂I.

"-CH(halo)₂" significa un grupo metilo, donde dos de los hidrógenos del grupo metilo han sido sustituidos con un halógeno. Los grupos -CH(halo)₂ representativos incluyen -CHF₂, -CHCl₂, -CHBr₂, CHBrCl, CHClI y -CHI₂.

"-C(halo)₃" significa un grupo metilo, donde cada uno de los hidrógenos del grupo metilo ha sido sustituido con un halógeno. Los grupos -C(halo)₃ representativos incluyen -CF₃, -CCl₃, -CBr₃ y -Cl₃.

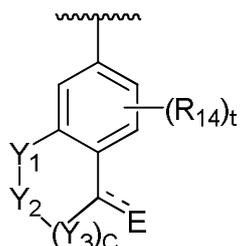
"-halógeno" o "-Halo" significa -F, -Cl, -Br o -I.

"Puente (C₂-C₆)" según se utiliza en la presente significa una cadena de hidrocarburo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono que unen dos átomos del anillo de piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina o piperazina de los compuestos de fórmulas I, II y/o III para formar un sistema de anillo bicíclico fusionado. Las posiciones del anillo de piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina o piperazina se indican a continuación:

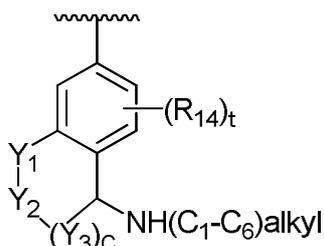


Por ejemplo, compuestos de la invención pueden comprender un puente (C₂-C₆) que une las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina o piperazina (dos grupos R₃ juntos pueden formar un puente (C₂-C₆)). Ejemplos de compuestos donde dos grupos R₃ pueden juntos formar un puente (C₂-C₆) incluyen compuestos que comprenden los siguientes sistemas de anillo: 8-aza-biciclo[3.2.1]octano; 8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno; 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano; 8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno; 8-azabicyclo[3.2.1]octa-3,6-dieno; 3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-6-eno; 9-aza-biciclo[3.3.1]nonano; 9-azabicyclo[3.3.1]non-3-eno; 9-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno; 9-azabicyclo[3.3.1]nona-3,6-dieno; 9-azabicyclo[3.3.1]nona-3,7-dieno; 3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano; 3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-eno; 3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-7-eno; 10-aza-biciclo[4.3.1]decano; 10-azabicyclo[4.3.1]dec-8-eno; 8,10-diazabicyclo[4.3.1]decano; 8,10-diazabicyclo[4.3.1]dec-3-eno; 8,10-diazabicyclo[4.3.1]dec-4-eno; 8-azabicyclo[4.3.1]dec-4-eno; 8-azabicyclo[4.3.1]dec-3-eno; 8-azabicyclo[4.3.1]deca-2,6(10)-dieno; 8-azabicyclo[4.3.1]deca-3,6(10)-dieno; 8-azabicyclo[4.3.1]deca-4,6(10)-dieno; 11-aza-bicyclo[5.3.1]undecano; 11-azabicyclo[5.3.1]undec-8-eno; 9,11-diazabicyclo[5.3.1]undecano; 12-aza-bicyclo[6.3.1]dodecano; 12-azabicyclo[6.3.1]dodec-9-eno; y 10,12-diazabicyclo[6.3.1]dodecano.

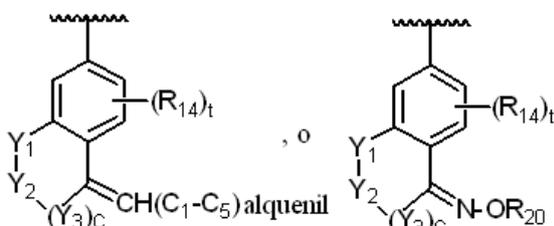
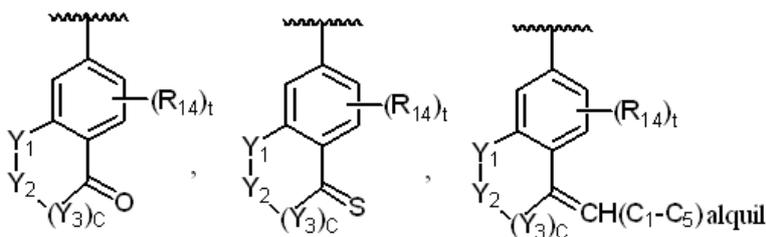
[0568] En relación con el grupo Ar₂



cuando E es -NH(C₁-C₆)alquilo se entenderá que la línea discontinua en el anterior grupo Ar₂ está ausente, es decir el grupo Ar₂ es

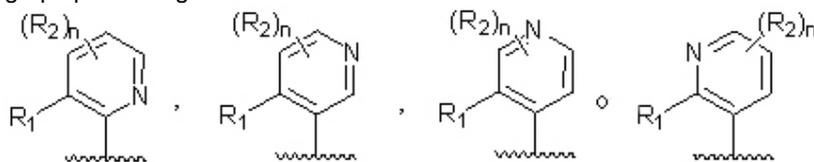


5 donde Y₁, Y₂, Y₃, R₁₄, c y t son según se ha definido anteriormente para compuestos de fórmula I. Cuando E es =O, =S, =C(C₁-C₅)alquilo, =C(C₁-C₅)alqueno o =N-OR₂₀, se entenderá que la línea discontinua en el grupo Ar₂ de arriba está presente, es decir, el grupo Ar₂ es



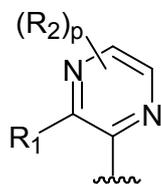
10 respectivamente, donde Y₁, Y₂, Y₃, R₁₄, R₂₀, c y t son según se ha definido anteriormente para compuestos de Fórmula I.

[0569] La expresión “grupo piridilo” significa



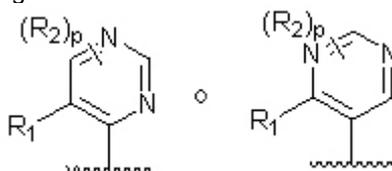
15 donde R₁, R₂ y n son según se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula I, y donde los números designan la posición de cada átomo en el anillo.

[0570] La expresión “grupo pirazinilo” significa



20 donde R₁, R₂ y p son según se ha definido anteriormente para compuestos de fórmula I.

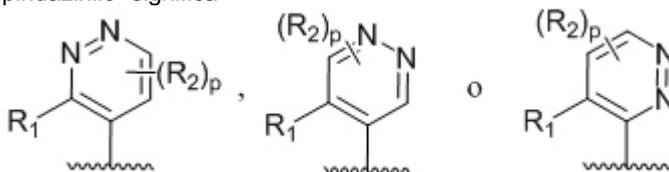
[0571] La expresión “grupo pirimidinilo” significa



donde R₁, R₂ y p son según se ha definido anteriormente para compuestos de fórmula I.

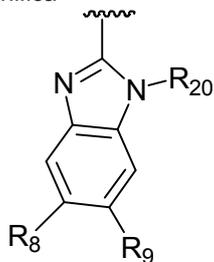
5

[0572] La expresión “grupo piridazinilo” significa



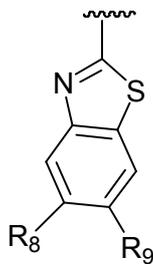
donde R₁, R₂ y p son según se ha definido anteriormente para compuestos de fórmula I.

10 [0573] La expresión “grupo benzoimidiazolilo” significa



donde R₈, R₉ y R₂₀ son según se ha definido anteriormente para compuestos de fórmula I.

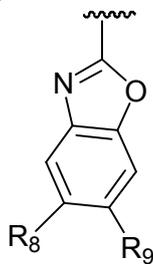
[0574] La expresión “grupo benzotiazolilo” significa



15

donde R₈ y R₉ son según se ha definido anteriormente para compuestos de fórmula I.

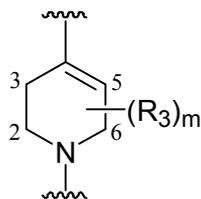
[0575] La expresión “grupo benzooxazolilo” significa



20

donde R₈ y R₉ son según se ha definido anteriormente para compuestos de fórmula I.

[0576] La expresión “tetrahidropiridilo” significa



donde los números designan la posición de cada átomo del anillo tetrahidropiridilo.

5 **[0577]** El término "animal" incluye, aunque sin carácter limitativo, una vaca, un mono, un babuino, un chimpancé, un caballo, una oveja, un cerdo, una gallina, un pavo, una codorniz, un gato, un perro, un ratón, una rata, un conejo, una cobaya, y un humano.

10 **[0578]** La expresión "derivado farmacéuticamente aceptable", según se usa en la presente memoria, incluye cualquier sal, solvato, radiomarcado, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico, y/o tautómero farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, de un compuesto de fórmula I. En una realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal, solvato, radiomarcado, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico, y/o tautómero farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, de un compuesto de fórmula I. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, de un compuesto de fórmula I.

15 **[0579]** La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, es cualquier sal farmacéuticamente aceptable que se pueda preparar a partir de un compuesto de fórmula I, incluyendo una sal formada a partir de un ácido y un grupo funcional básico, tal como un grupo nitrógeno, de un compuesto de fórmula I. Entre las sales ilustrativas se incluyen, aunque sin limitarse a las mismas, sales sulfato, citrato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluensulfonato, y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" incluye también una sal preparada a partir de un compuesto de fórmula I, que tenga un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional ácido carboxílico, y una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Entre las bases adecuadas se incluyen, aunque sin limitarse a las mismas, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio, cesio, y litio; hidróxidos de metal alcalino térreo tal como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y zinc; amoníaco y aminas orgánicas, tales como mono-, di-, o trialquilaminas no sustituidas o hidroxisustituidas; dicitclohexilamina; tributil amina; piridina; picolina; N-metil,N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, o tris-(2-hidroxi-(C₁-C₃)alquil aminas), tales como mono-, bis-, o tris-(2-hidroxietil)amina, 2-hidroxi-*tert*-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di-[(C₁-C₃)alquil]-N-(hidroxi-(C₁-C₃)alquil)-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina, o tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los expertos en la materia reconocerán que, por ejemplo, se pueden preparar sales de adición de ácido de un compuesto de fórmula I, mediante la reacción de los compuestos con el ácido apropiado a través de una variedad de métodos conocidos.

40 **[0580]** Los compuestos de fórmula I abarcan todos los solvatos de compuestos de fórmula I. Los "solvatos" son conocidos en la técnica y se consideran una combinación, asociación física y/o solvatación de un compuesto de fórmula I, con una molécula de disolvente, por ejemplo, un disolvato, monosolvato o hemisolvato cuando la relación de la molécula de disolvente con respecto a la molécula del compuesto de fórmula I es 2:1, 1:1 ó 1:2, respectivamente. Esta asociación física conlleva grados variables de enlaces iónicos y covalentes, incluyendo enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato se puede aislar, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan a la red cristalina de un sólido cristalino. Así, "solvato", según se usa en la presente memoria, abarca solvatos tanto de fase de solución como aislables. Un Compuesto de Fórmula I de la invención puede estar presente como una forma solvatada con un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como agua, metanol, etanol, y similares, y se pretende que la invención incluya formas tanto solvatadas como no solvatadas del compuesto de fórmula I. Puesto que "hidrato" se refiere a un subgrupo particular de solvatos, es decir, en los que la molécula del disolvente es agua, los hidratos están incluidos dentro de los solvatos de la invención. La preparación de solvatos es conocida en la técnica. Por ejemplo, M. Caira *et al.*, *J. Pharmaceut. Sci.*, 93(3):601-611 (2004), describe la preparación de solvatos de fluconazol con acetato de etilo y con agua. Preparaciones similares de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares son descritas por E.C. van Tonder *et al.*, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5(1), artículo 12 (2004), y A.L. Bingham *et al.*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Un proceso típico no limitativo conlleva la disolución del compuesto de fórmula I, en una cantidad deseada del disolvente deseado (orgánico, agua o mezclas de los mismos) a temperaturas por encima de entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C, el enfriamiento de la solución a una velocidad suficiente para formar cristales, y el aislamiento de los cristales mediante métodos conocidos, por ejemplo, filtración. Para mostrar la presencia del disolvente en un cristal del solvato se pueden usar técnicas analíticas, por ejemplo, espectroscopia infrarroja.

5 **[0581]** Adicionalmente, uno o más átomos de hidrógeno, carbono u otros átomos de un compuesto de fórmula I, se pueden sustituir por un isótopo del átomo de hidrógeno, carbono u otros átomos. Compuestos de fórmula I incluyen todas las formas radiomarcadas de compuestos de fórmula I. Dichos "radiomarcado", "forma radiomarcada" y similares de un compuesto de fórmula I, cada uno de los cuales queda incluido en la invención, son útiles como herramienta de investigación y/o diagnóstico en estudios farmacocinéticos del metabolismo y en ensayos de unión. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a un compuesto de fórmula I de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos radiomarcados de la invención se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos tritados de Fórmula I se pueden preparar al introducir tritio en el compuesto particular de Fórmula I, por ejemplo, mediante deshalogenación catalítica con tritio. Este método puede incluir la reacción de un precursor, sustituido adecuadamente con halógeno, de un compuesto de Fórmula I, con gas de tritio en presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo, Pd/C, en presencia o ausencia de una base. Pueden hallarse otros métodos apropiados para preparar compuestos tritados en Filer, *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Parte A)*, Capítulo 6 (1987). Los compuestos marcados con ^{14}C se pueden preparar utilizando materiales de partida que tienen un carbono ^{14}C .

10 **[0582]** Un compuesto de fórmula I, puede contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar origen a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas. Compuestos de fórmula I abarcan todas estas formas posibles así como sus formas racémicas y resueltas o cualquier mezcla de las mismas. Cuando un compuesto de fórmula I, contiene un enlace doble olefínico u otro centro de asimetría geométrica, y a no ser que se especifique lo contrario, el mismo pretende incluir todos los "isómeros geométricos", por ejemplo, isómeros geométricos tanto E como Z. La invención también pretende abarcar todos los "tautómeros", por ejemplo, tautómeros cetona-enol, amida-ácido imídico, lactama-lactima, enamina-imina, amina-imina, y enamina-enimina.

25 **[0583]** Tal como se usan en el presente documento, las expresiones "estereoisómero", "forma estereoisomérica", y similares, son expresiones generales para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren únicamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares mutuas ("diastereómeros").

30 **[0584]** La expresión "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes.

[0585] El término "enantiómero" o "enantiomérico" se refiere a una molécula que no es superponible sobre su imagen especular y por lo tanto ópticamente activa en donde el enantiómero hace girar el plano de luz polarizada en una dirección y su imagen especular hace girar el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.

35 **[0586]** El término "racémica" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros que es ópticamente inactiva.

[0587] El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o depleción de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

40 **[0588]** Se pueden obtener isómeros ópticos de un compuesto de fórmula I, mediante técnicas conocidas tales como cromatografía quiral o formación de sales diastereoméricas a partir de un ácido o base ópticamente activos.

45 **[0589]** La pureza óptica puede establecerse en términos de exceso enantiomérico (% ee), la cual se determina por la fórmula:

$$\% ee = \left[\frac{\text{enantiómero mayor(mol)} - \text{enantiómero menor(mol)}}{\text{enantiómero mayor(mol)} + \text{enantiómero menor(mol)}} \right] \times 100\%$$

[0590] La expresión "cantidad eficaz", cuando se usa en relación con un compuesto de fórmula I significa una cantidad eficaz para: (a) tratar o prevenir una Condición; o (b) inhibir la función de TRPV 1 en una célula.

50 **[0591]** La expresión "cantidad eficaz", cuando se usa en relación con el otro agente terapéutico, significa una cantidad para proporcionar el efecto terapéutico del agente terapéutico.

[0592] La expresión "índice terapéutico" describe el lapso entre la dosis que es eficaz y la dosis que induce efectos adversos.

55 **[0593]** Cuando un primer grupo es "sustituido con uno o más" segundos grupos, uno o más átomos de hidrógeno del primer grupo se sustituyen con el número correspondiente de segundos grupos. Cuando el número de segundos grupos es dos o mayor, cada segundo grupo puede ser el mismo o diferente. En una realización, el número de segundos grupos es uno o dos. En otra realización, el número de segundos grupos es uno.

60 **[0594]** El término "MeOH" significa metanol, es decir alcohol metílico.

[0595] El término "EtOH" significa etanol, es decir alcohol etílico.

[0596] El término "*t*-BuOH" significa alcohol *tert*-butílico, es decir, 2-metilpropan-2-ol.

5 [0597] El término "THF" significa tetrahidrofurano.

[0598] El término "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida.

[0599] El término "DCM" significa cloruro de metileno, es decir, diclorometano.

10

[0600] El término "DCE" significa dicloroetano.

[0601] El término "DME" significa 1,2-dimetoxietano, es decir, éter dimetílico de etilénico.

15

[0602] El término "EtOAc" significa acetato de etilo.

[0603] El término "NH₄OH" significa hidróxido de amonio.

[0604] El término "TEA" significa trietilamina.

20

[0605] El término "MeCN" significa acetonitrilo.

[0606] El término "NaH" significa hidruro sódico.

25

[0607] El término "AcOH" significa ácido acético.

[0608] El término "DIEA" significa *N,N*-diisopropiletilamina o *N*-etil*N*-isopropilpropan-2-amina.

30

[0609] El término "DMSO" significa dimetilsulfóxido, es decir, metilsulfonilmetano.

[0610] El término "DAST" significa trifluoruro de (dietilamino)azufre.

[0611] El término "LiHMDS" significa hexametildisilazida de litio.

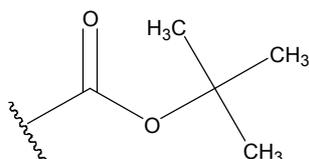
35

[0612] El término "BuLi" significa butil litio.

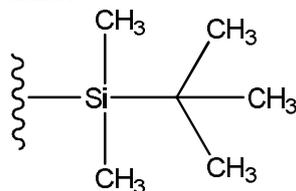
[0613] El término "DPPP" significa 1,3-bis(difenilfosfino)propano.

40

[0614] El término "BOC" significa *tert*-butiloxicarbonilo:



[0615] El término "TBS" significa *tert*-butildimetilsililo:



45

[0616] El término "TsOH" significa ácido *p*-toluensulfónico o ácido toluen-4-sulfónico.

[0617] El término "TMSBr" significa bromuro de trimetilsililo o (CH₃)₃SiBr.

50

[0618] El término "TMSCl" significa cloruro de trimetilsililo o (CH₃)₃SiCl.

[0619] El término "IBD" significa enfermedad inflamatoria intestinal.

[0620] El término "IBS" significa síndrome del intestino irritable.

[0621] El término "ALS" significa esclerosis lateral amiotrófica.

5 [0622] Las expresiones "tratamiento de", "tratar", y similares incluyen la mejora o cese de una Condición o un síntoma de la misma.

10 [0623] En una de las realizaciones, el tratamiento incluye la inhibición, por ejemplo, la reducción de la frecuencia global de episodios de una Condición o un síntoma de la misma.

[0624] Las expresiones "prevención de", "prevenir" y similares incluyen la evitación del comienzo de una Condición o un síntoma de la misma.

5.5 Métodos para preparar compuestos de fórmula I

15

[0625] Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse al usar síntesis orgánica convencional o mediante los métodos ilustrativos mostrados en los esquemas a continuación.

5.5.1 Métodos para preparar compuestos de fórmula I donde W es C y la línea discontinua está ausente

20

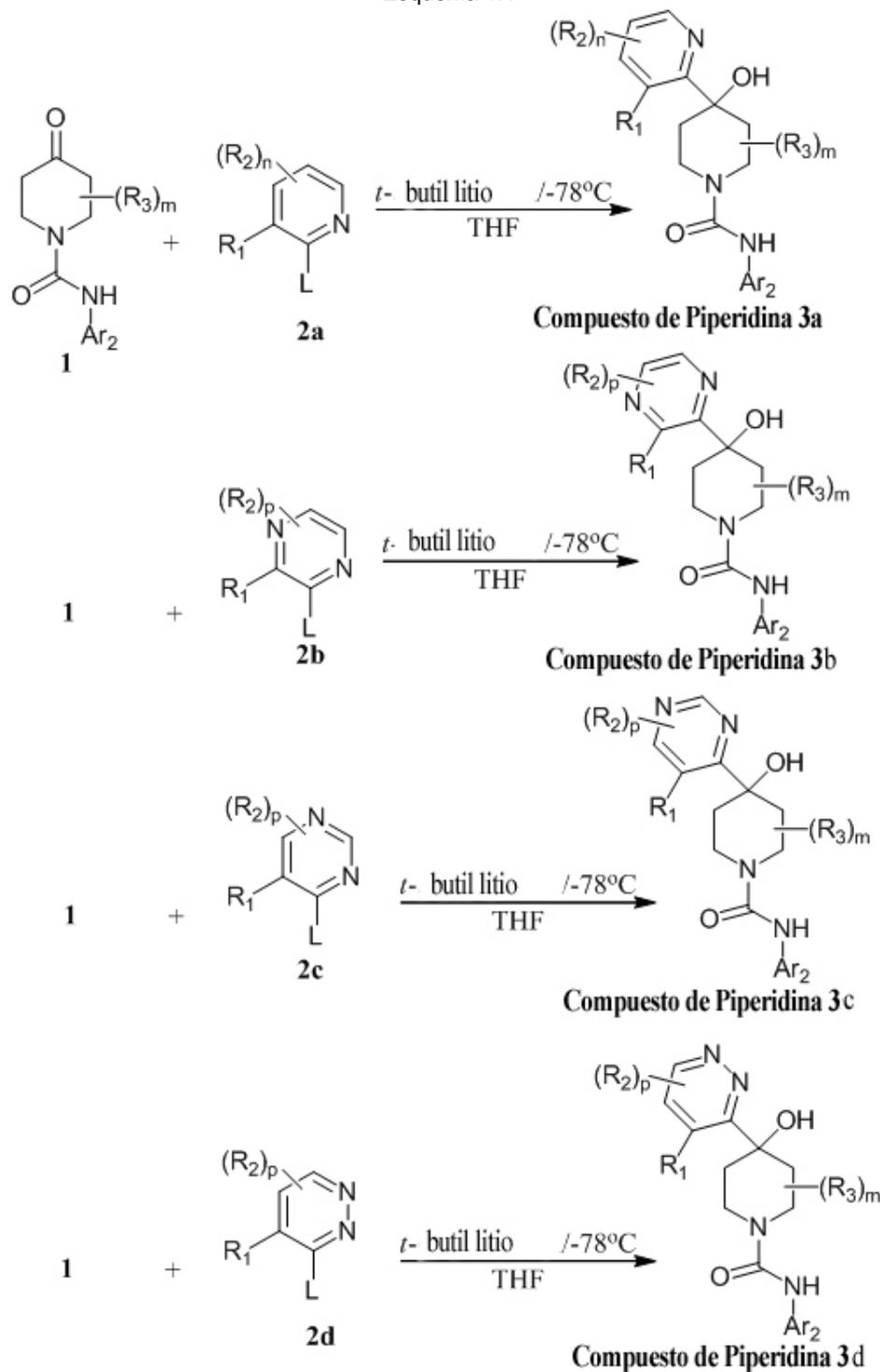
[0626] Los compuestos de Fórmula I donde W es C y la línea discontinua está ausente, es decir, "Compuestos de Piperidina", pueden prepararse al usar síntesis orgánica convencional o mediante los métodos ilustrativos mostrados en los esquemas a continuación.

5.5.1.1 Métodos para preparar los compuestos de piperidina donde X es O y R₄ es -OH o -F

25

[0627] Los compuestos de Fórmula I donde X es O y R₄ es -OH pueden obtenerse mediante el método ilustrativo mostrado a continuación en el esquema 1.1:

Esquema 1.1



donde Ar_2 , R_1 , R_2 , R_3 , n , m y p son según se ha definido para compuestos de fórmula I y L es halógeno.

5

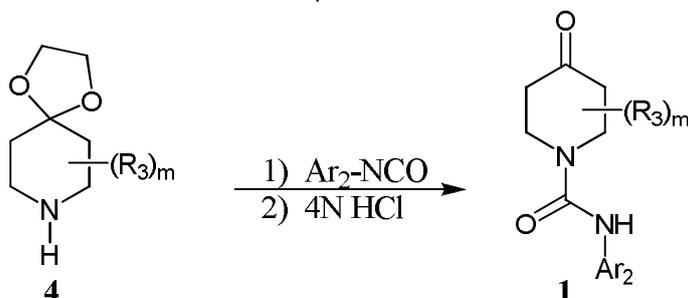
[0628] A una solución de 2a-d en presencia de *tert*-butil litio (1,7M en heptano, 6,45mL, 11,12mmol) en THF (20mL) a -78°C se le adiciona por goteo el compuesto 1 en THF anhidro (10mL). La mezcla de reacción se agita a -78°C durante aproximadamente 3h y se enfría (*quenched*) con NH_4Cl acuoso a aproximadamente 0°C , y a continuación las capas orgánica y acuosa se separan. La capa acuosa se extrae con THF, las partes orgánicas se combinan, y se secan (Na_2SO_4). La solución resultante se concentra bajo presión reducida para obtener un residuo. El residuo se somete a cromatografía usando cromatografía en columna de gel de sílice que se eluye con acetato de etilo/hexano (elución con gradiente desde 30:70 hasta 70:30) para obtener un Compuesto de Piperidina donde X es O y R_4 es $-\text{OH}$ (3a-d).

10

[0629] Los compuestos de Fórmula 2a-d están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica.

5 [0630] El compuesto 1 puede obtenerse al hacer reaccionar el compuesto 4 con un isocianato, según se muestra a continuación en el esquema 1.2:

Esquema 1.2



donde R_3 y m son según se ha definido anteriormente y R es Ar_2 .

10

[0631] El compuesto 4 (20mmol) en cloroformo se adiciona a una solución de un isocianato de fórmula $R\text{-NCO}$ en cloroformo (30mL) a aproximadamente 25°C . La mezcla de reacción resultante se agita durante aproximadamente 3 h a aproximadamente 25°C , a continuación se concentra bajo presión reducida para obtener un residuo. El residuo se suspende en THF (50mL) y se adiciona HCl 4N (50mL) a la solución resultante. La mezcla de reacción se deja bajo agitación durante aproximadamente 12 h. A continuación, la mezcla de reacción se vierte en agua (200mL), y el pH se ajusta a 10 ó más con una base de carbonato de potasio acuosa. La solución resultante se extrae con acetato de etilo y las capas de acetato de etilo se combinan, se secan (MgSO_4) y se concentran bajo presión reducida para obtener un residuo que se puede cromatografiar usando cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/hexano (elución con gradiente desde 30:70 hasta 70:30) para obtener el compuesto 1.

15

20

[0632] Los isocianatos de fórmula $Ar_2\text{-NCO}$ están disponibles comercialmente o pueden prepararse al hacer reaccionar una amina $Ar_2\text{NH}_2$ con fosgeno según métodos conocidos (Véase, por ejemplo, H. Eckert y B. Foster, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 26, 894 (1987); H. Eckert, Ger. Offen. DE 3 440 141; *Chem. Abstr.* 106, 4294d (1987); y L. Contarca *et al.*, *Synthesis*, 553-576 (1996). Por ejemplo, una amina $Ar_2\text{NH}_2$ puede hacerse reaccionar con trifosgeno según se muestra a continuación.

25



[0633] Típicamente, una solución de trifosgeno (aproximadamente 0,3 equivalente ó 0,3eq.) en DCM (aproximadamente 0,3M) se adiciona lentamente a una solución agitada de la amina (aproximadamente 1,0eq.) en DCM (aproximadamente 0,3M) a aproximadamente 25°C . A continuación, la mezcla de reacción se agita a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 10 min. y la temperatura se aumenta hasta aproximadamente 70°C . Después de agitar a 70°C durante 3h., la mezcla de reacción se enfría a 25°C , se filtra, y el filtrado se concentra para obtener el isocianato.

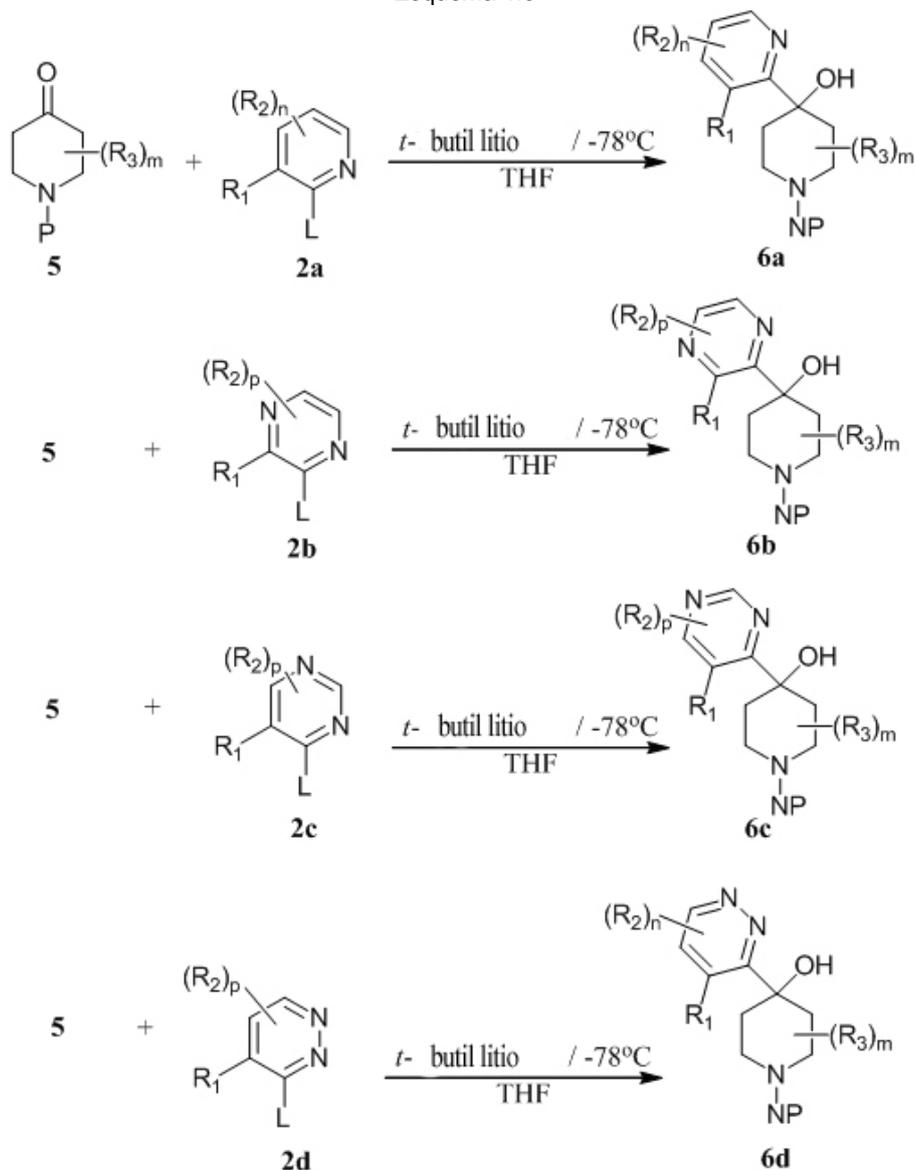
30

[0634] Los acetales cíclicos de fórmula 4 están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica.

35

[0635] Los Compuestos de Piperidina donde X es O y R_4 es $-\text{OH}$ también pueden obtenerse mediante el método ilustrativo mostrado a continuación en los esquemas 1.3 y 1.4:

Esquema 1.3



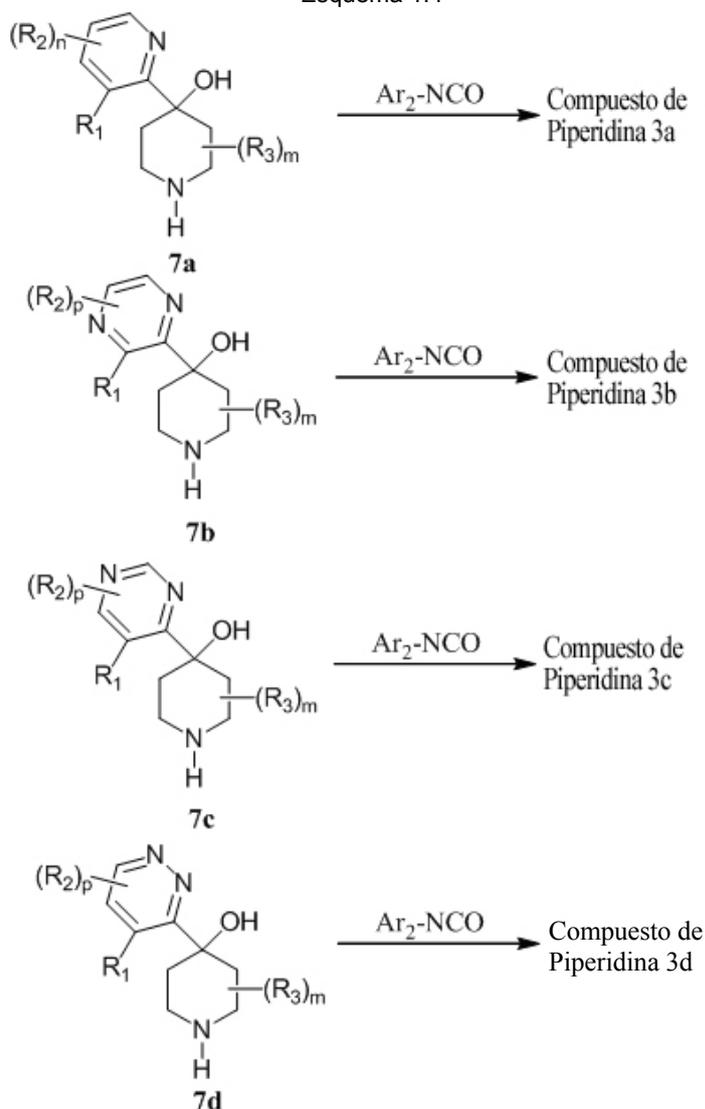
donde R_1 , R_2 , R_3 , n , m y p son según se ha definido anteriormente, L es un halógeno, y NP es un grupo protector de nitrógeno (véase, por ejemplo, T.W. Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis* 494-653 (3ª ed. 1999)).

5

[0636] Se le adiciona por goteo a una solución de *t*-BuLi (1,7M en heptano, 18,4mL, 31,3mmol) o *n*-BuLi (1,6M en heptano, 19,5mL, 31,3mmol) en éter (30mL) una solución de un compuesto de Fórmula 2a-d (31,3mmol) en éter (20mL) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agita a -78°C durante aproximadamente 1 hora. A la solución resultante se le adiciona por goteo un compuesto de Fórmula 5 (25,0mmol) disuelto en éter (20mL) a -78°C y la mezcla resultante se deja bajo agitación a aproximadamente -50°C durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfría (*quenched*) con NH_4Cl acuoso a 0°C y la mezcla de reacción se extrae con éter. Las partes orgánicas se combinan, se secan (Na_2SO_4), y se concentran bajo presión reducida para obtener un residuo que se puede cromatografiar usando cromatografía flash en columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/hexano (elución con gradiente desde 30/70 hasta 70/30) para obtener un compuesto de Fórmula 6a-d. A continuación, el grupo protector de nitrógeno se retira para obtener un compuesto de Fórmula 7a-d, respectivamente. A continuación, el compuesto de Fórmula 7a-d se hace reaccionar con un isocianato de fórmula R-NCO para obtener el compuesto de Fórmula 3a-d, según se muestra a continuación en el esquema 1.4:

15

Esquema 1.4

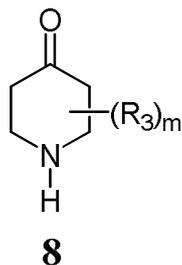


donde Ar_2 , R_1 , R_2 , R_3 , n , m y p son según se ha definido anteriormente.

5 **[0637]** A una solución de un compuesto de Fórmula 7a-d (1 mmol) en DCM (1mL) se le adiciona por goteo una solución de isocianato Ar_2-NCO (1mmol) en DCM (1mL) a aproximadamente 25°C. La mezcla resultante se deja bajo agitación a 25°C durante 3h y se concentra bajo presión reducida para obtener un residuo que se puede cromatografiar usando una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/hexano (elución con gradiente desde 10/90 hasta 70/30) para obtener un compuesto de Fórmula 3a-d.

10

[0638] Un compuesto de Fórmula 5 está disponible comercialmente o puede prepararse al proteger el átomo de nitrógeno de un compuesto de Fórmula 8, mostrado a continuación:

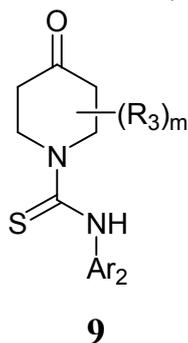


15 **[0639]** Los compuestos de Fórmula 8 están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica.

5 [0640] Se puede utilizar cualquier grupo protector de nitrógeno conocido en la técnica para proteger el átomo de nitrógeno en el compuesto de Fórmula 8. Se describen grupos protectores apropiados en T.W. Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 494-653 (3ª ed. 1999). Los isocyanatos de Fórmula Ar_2-NCO están disponibles comercialmente o pueden prepararse según se ha descrito anteriormente.

5.5.1.2 Métodos para preparar compuestos de piperidina donde X es S y R_4 es -OH

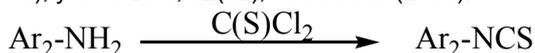
10 [0641] El Compuesto de Piperidina donde X es S y R_4 es -OH puede obtenerse mediante un método análogo al descrito anteriormente en el Esquema 1.1 para obtener los Compuestos de Piperidina donde X es O y R_4 es -OH (3a-d), excepto que, en lugar del compuesto 1, se usa un compuesto de Fórmula 9, mostrado a continuación,



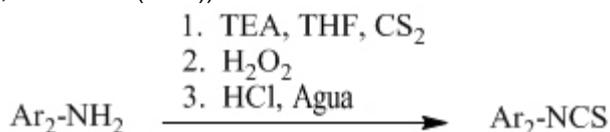
15 donde R_3 y m son según se ha definido anteriormente.

[0642] El compuesto de Fórmula 9 puede obtenerse mediante un método análogo al descrito anteriormente en el Esquema 1.2 para obtener el compuesto 1, excepto que, en lugar del isocianato Ar_2-NCO , se usa un isotiocianato de fórmula Ar_2-NCS .

20 [0643] Los isotiocianatos están disponibles comercialmente o pueden prepararse al hacer reaccionar una amina de fórmula Ar_2NH_2 con tiofosgeno, según se muestra en el esquema a continuación (Véase, por ejemplo, *Tett. Lett.*, 41(37), 7207-7209 (2000); *Org. Prep. Proced., Int.*, 23(6), 729-734 (1991); *J. Heterocycle Chem.*, 28(4), 1091-1097 (1991); *J. Fluorine Chem.*, 41(3), 303-310 (1988); y *Tett. Lett.*, 42(32), 5414-5416 (2001).



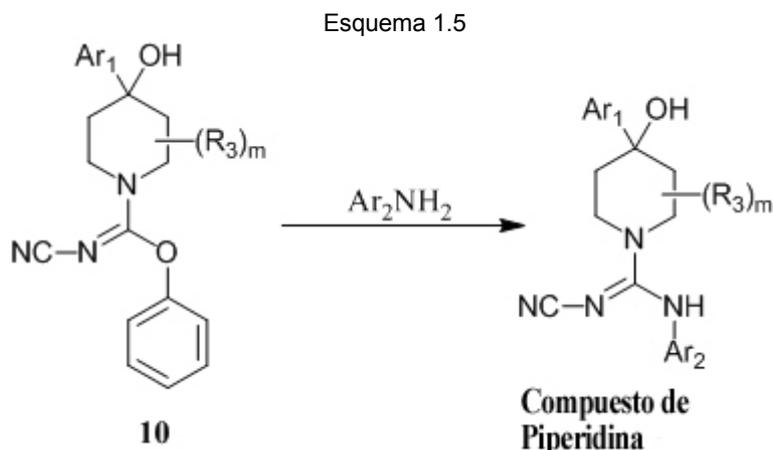
25 [0644] De manera alternativa, los isotiocianatos de fórmula Ar_2-NCS pueden prepararse al hacer reaccionar una amina de fórmula Ar_2NH_2 con disulfuro de carbono en presencia de trietilamina (TEA) en THF, seguido por una reacción con peróxido de hidrógeno y ácido clorhídrico en agua, según se muestra en el esquema a continuación (Véase, por ejemplo, *J. Org. Chem.*, 62(13), 4539-4540 (1997)).



30 [0645] El Compuesto de Piperidina donde X es S y R_4 es -OH puede obtenerse mediante un método análogo al descrito anteriormente en los Esquemas 1.3 y 1.4 para proporcionar los Compuestos de Piperidina donde X es O y R_4 es -OH (3a-d), excepto que, en lugar del isocianato de fórmula Ar_2-NCO , se usa un isotiocianato de fórmula Ar_2-NCS .

5.5.1.3 Métodos para preparar compuestos de piperidina donde X es N-CN y R_4 es -OH

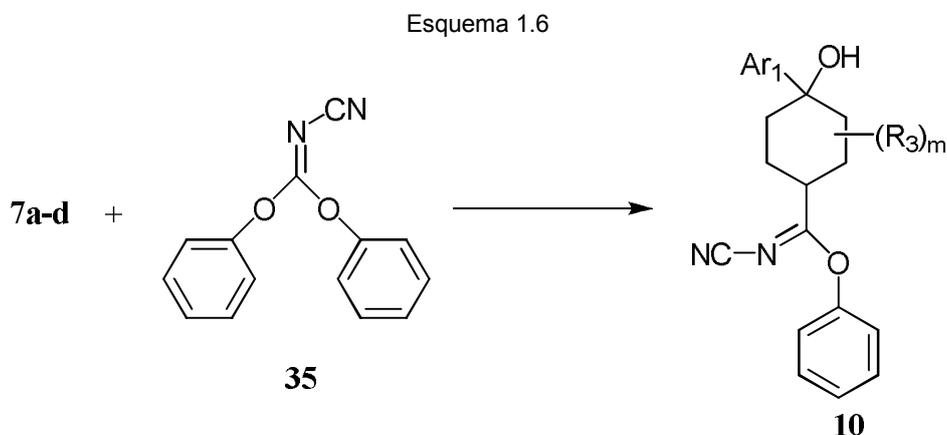
35 [0646] El Compuesto de Piperidina donde X es N-CN y R_4 es -OH puede obtenerse según se muestra a continuación en el esquema 1.5:



donde Ar_1 , Ar_2 , R_3 y m son según se ha definido anteriormente.

5 **[0647]** Un compuesto de Fórmula 10 se hace reaccionar con una amina de fórmula Ar_2-NH_2 en un disolvente aprótico y orgánico, tales como éter dietílico, éter di-n-propílico, THF, DCM o tolueno a una temperatura desde aproximadamente $25^\circ C$ hasta aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente durante un periodo desde aproximadamente 0,5 h hasta aproximadamente 24 h para obtener el Compuesto de Piperidina donde X es N-CN y R_4 es -OH. En una realización, el disolvente aprótico y orgánico es éter di-n-propílico. En otra realización, se calienta una mezcla de reacción de éter di-n-propílico, un compuesto de Fórmula 10 y la amina de fórmula Ar_2-NH_2 a una temperatura de aproximadamente 70° hasta aproximadamente $80^\circ C$. En otra realización, se calienta la mezcla de reacción de éter di-n-propílico, un compuesto de Fórmula 10 y la amina de fórmula Ar_2-NH_2 a una temperatura de aproximadamente $75^\circ C$ durante aproximadamente 12 h.

15 **[0648]** El compuesto de Fórmula 10 puede obtenerse según se muestra a continuación en el esquema 1.6:



donde Ar_1 se ha definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina.

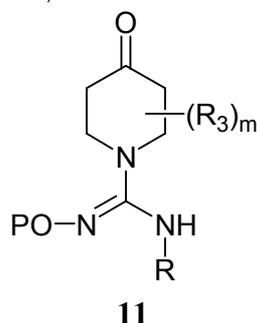
20 **[0649]** Un compuesto de Fórmula 7a-d se hace reaccionar con cianocarbonimidato de difenilo 35 (disponible comercialmente en Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) en un disolvente aprótico, tal como éter dietílico, éter di-n-propílico, THF, DCM o tolueno para obtener el compuesto de Fórmula 10. En una realización, el disolvente aprótico es DCM, y se deja reaccionar la mezcla de reacción del compuesto de Fórmula 7a-d, y cianocarbonimidato de difenilo 35 a aproximadamente $25^\circ C$. En otra realización, el disolvente aprótico es tolueno, y se deja reaccionar la mezcla de reacción del compuesto de Fórmula 7a-d, y cianocarbonimidato de difenilo 35 a aproximadamente $110^\circ C$. Típicamente, se deja reaccionar el compuesto de Fórmula 7a-d y cianocarbonimidato de difenilo 35 durante un periodo desde aproximadamente 0,5 h hasta aproximadamente 24 h. El compuesto de Fórmula 10 se usa típicamente sin purificación adicional.

30 **[0650]** Los compuestos de Fórmula 7a-d pueden obtenerse según se ha descrito anteriormente en la sección 5.5.1.1.

5.5.1.4 Métodos para preparar compuestos de piperidina donde X es N-OH y R_4 es -OH

35 **[0651]** El Compuesto de Piperidina donde X es N-OH y R_4 es -OH puede prepararse mediante un método análogo al descrito anteriormente en el Esquema 1.1 para obtener los Compuestos de Piperidina donde X es O y R_4 es -OH (3a-d),

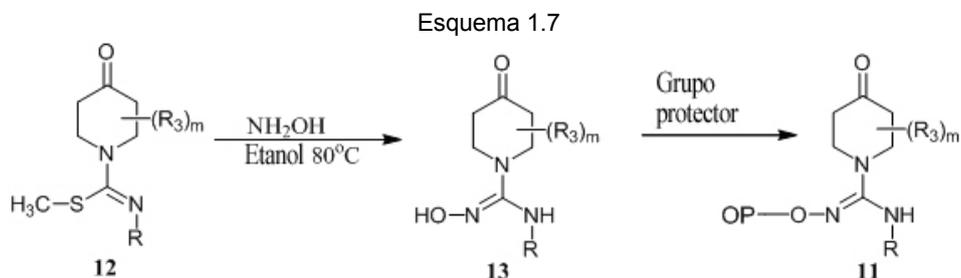
excepto que, en lugar del compuesto 1 y seguido por la eliminación del grupo protector de oxígeno/hidroxilo, se usa un compuesto de Fórmula 11, mostrado a continuación,



donde R_3 y m son según se ha definido anteriormente, R es Ar_2 , y P es un grupo protector de oxígeno/hidroxilo.

5

[0652] El compuesto de Fórmula 11 puede obtenerse según se muestra a continuación en el esquema 1.7:



10

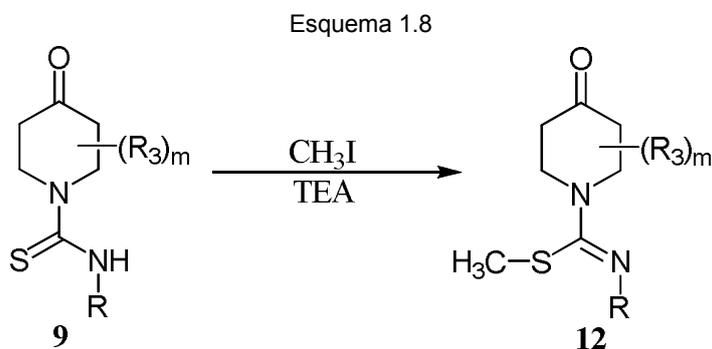
donde R_3 y m son según se ha definido anteriormente, R es Ar_2 , y OP es un grupo protector de oxígeno/hidroxilo.

[0653] Un compuesto de Fórmula 12 (aproximadamente 0,3mmol) se hace reaccionar con hidroxilamina (50 por ciento en peso en agua, aproximadamente 5,8mmol) en aproximadamente 1,5mL de etanol con agitación a una temperatura de aproximadamente 80°C durante aproximadamente 2 h. A continuación, la mezcla se concentra bajo presión reducida para obtener un compuesto de Fórmula 13. Después, el grupo hidroxilo del compuesto de Fórmula 13 se protege usando un grupo protector de oxígeno/hidroxilo para obtener el compuesto de Fórmula 11. Se puede usar un grupo protector de oxígeno/hidroxilo conocido en la técnica para proteger el átomo de oxígeno en el compuesto de Fórmula 13. Los grupos protectores de oxígeno/hidroxilo adecuados se dan a conocer en T.W. Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis* 17-200 (3ª ed. 1999). En una realización, el compuesto de Fórmula 11 se trata además usando cromatografía en columna o recristalización.

15

20

[0654] El compuesto de Fórmula 12 puede obtenerse según se muestra a continuación en el esquema 1.8:



25

donde R_3 y m son según se ha definido anteriormente y R es Ar_2 .

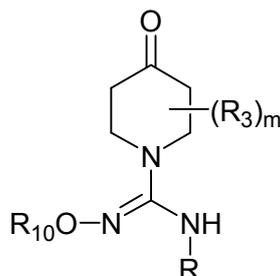
[0655] Una solución de un compuesto de Fórmula 9 (aproximadamente 0,6mmol), obtenido según se ha descrito anteriormente, en DCM se hace reaccionar con yodometano (aproximadamente 0,9mmol) en aproximadamente 3mL de tetrahidrofurano con agitación a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 12 h. Se retira el exceso de yodometano de la mezcla bajo presión reducida. A continuación, se adiciona a la mezcla una solución de trietilamina (aproximadamente 1,74mmol) en aproximadamente 2,5mL de acetato de etilo y la mezcla se deja bajo agitación durante aproximadamente 2 h. Después, la mezcla se concentra bajo presión reducida para obtener el compuesto de Fórmula

30

12, que a continuación puede tratarse adicionalmente si así se desea. En una realización, el compuesto de Fórmula 12 se trata adicionalmente usando cromatografía de columna o recristalización.

5.5.1.5 Métodos para preparar compuestos de piperidina donde X es N-OR₁₀ y R₄ es -OH

[0656] El Compuesto de Piperidina donde X es N-OR₁₀ y R₄ es -OH puede obtenerse mediante un método análogo al descrito anteriormente en el Esquema 1.1 para obtener los Compuestos de Piperidina donde X es O y R₄ es -OH (3a-d), excepto que, en lugar del compuesto 1, se usa un compuesto de Fórmula 14, mostrado a continuación,



14

donde R₃, R₁₀ y m son según se ha definido anteriormente y R es Ar₂.

[0657] El compuesto de Fórmula 14 puede prepararse al hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 13, obtenido según se ha descrito anteriormente en el Esquema 1.7, con L-(C₁-C₄)alquilo, donde L es -I, -Br, -Cl o -F en presencia de hidruro de sodio en DMF a aproximadamente 25°C. En una realización, L es -I o -Br.

5.5.1.6 Métodos para preparar compuestos de piperidina donde R₄ es un grupo distinto de -OH

[0658] Los Compuestos de Piperidina donde R₄ es -halo, -OCF₃, -(C₁-C₆)alquilo, -CH₂OH, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂F, -CH(halo)₂, -CF₃, -OR₁₀, -SR₁₀, -COOH, -COOR₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)H, -OC(O)R₁₀, -OC(O)NHR₁₀, -NHC(O)R₁₃, -SO₂R₁₀, -CON(R₁₃)₂ o -NO₂ pueden obtenerse a partir de los Compuestos de Piperidina donde R₄ es -OH.

[0659] Los Compuestos de Piperidina donde R₄ es -F pueden obtenerse al hacer reaccionar un Compuesto de Piperidina donde R₄ es -OH con reactivos de fluoración, tales como DAST, Deoxo-Fluor, SF₄, HF, KF, CsF, reactivo de Yarovenko, reactivo de Ishikawa, según el procedimiento descrito en M. Schlosser *et al.*, *Tetrahedron* 52(24):8257-8262 (1996).

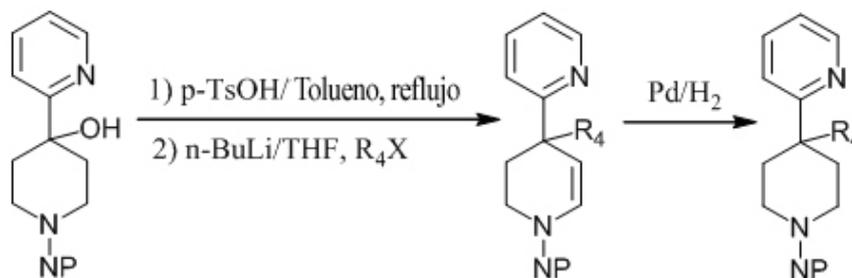
[0660] Los Compuestos de Piperidina donde R₄ es -Cl pueden obtenerse al hacer reaccionar un Compuesto de Piperidina donde R₄ es -OH con SOCl₂ o PCl₅ según el procedimiento descrito en *J. Amer. Chem. Soc.* 120(4):673-679 (1998) o con CH₃COCl según el procedimiento descrito en *Tett. Lett.* 41(47):9037-9042 (2000).

[0661] Los Compuestos de Piperidina donde R₄ es -Br pueden obtenerse al hacer reaccionar un Compuesto de Piperidina donde R₄ es -OH con piridina y SOBr₂ según el procedimiento descrito en *J. Organometallic Chemistry* 627(2):179-88 (2001), o al hacer reaccionar un Compuesto de Piperidina donde R₄ es -OH con piridina y PPh₃/Br₂ según el procedimiento descrito en *J. Amer. Chem. Soc.* 112 (9):3607-14 (1990).

[0662] Los Compuestos de Piperidina donde R₄ es -I pueden obtenerse al hacer reaccionar un Compuesto de Piperidina donde R₄ es -OH con HI en anhídrido acético según el procedimiento descrito en *J. Amer. Chem. Soc.* 87(3):539-542 (1965).

[0663] Los Compuestos de Piperidina donde R₄ es -CH₃ pueden obtenerse al hacer reaccionar un Compuesto de Piperidina donde R₄ es -OH con PCl₅ y CH₃TiCl₃ según el procedimiento descrito en *Angewandte Chemie*, 92(11), 933-4 (1980).

[0664] Los Compuestos de Piperidina donde R₄ es -(C₁-C₆)alquilo pueden obtenerse al hacer reaccionar un Compuesto de Piperidina donde R₄ es -OH con ácido p-toluensulfónico en tolueno seguido por n-butil litio y X-(C₁-C₆)alquilo, donde X es un halógeno, según el procedimiento descrito en Charles J. Barnett, *et al.*, *J. Org. Chem.*, 54(20) 4795-4800 (1989), y seguido de la hidrogenación del producto según el procedimiento descrito en Thomas E. D'Ambra *et al.*, *J. Org. Chem.*, 54(23) 5632-5 (1989) como se describe a continuación.



- 5 [0665] Los Compuestos de Piperidina donde R_4 es $-\text{CH}_2\text{OH}$ pueden obtenerse al hacer reaccionar un Compuesto de Piperidina donde R_4 es $-\text{COOH}$ con LiAlH_4 , según procedimientos conocidos en la técnica. Los Compuestos de Piperidina donde R_4 es $-\text{CH}_2\text{OH}$ pueden obtenerse al hacer reaccionar un Compuesto de Piperidina donde R_4 es $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ con NaBH_4 , según procedimientos conocidos en la técnica.
- 10 [0666] Los Compuestos de Piperidina donde R_4 es $-\text{COOH}$ pueden obtenerse al hacer reaccionar un Compuesto Piperidina donde R_4 es $-\text{CN}$ con KOH , según procedimientos conocidos en la técnica.
- [0667] Los Compuestos de Piperidina donde R_4 es $-\text{CN}$ pueden obtenerse al hacer reaccionar un Compuesto de Piperidina donde R_4 es $-\text{OH}$ con KCN y SOCl_2 , según el procedimiento descrito en *Armyanskii Khimicheskii Zhurnal*. 30(9):723-727 (1977).
- 15 [0668] Los Compuestos de Piperidina donde R_4 es $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ pueden obtenerse al hacer reaccionar un Compuesto de Piperidina donde R_4 es $-\text{CN}$ con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) según procedimientos conocidos en la técnica.
- [0669] Los Compuestos de Piperidina donde R_4 es $-\text{OCF}_3$ pueden obtenerse al hacer reaccionar un Compuesto de Piperidina donde R_4 es $-\text{OH}$ con CS_2 ; yoduro de metilo; y bromosucinimida y piridina/HF en DCM según el procedimiento descrito en *Chemical Communications (Cambridge)* 3:309-310 (1997) o *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 73(2):471-484 (2000).
- 20 [0670] Los Compuestos de Piperidina donde R_4 es $-\text{CH}_2\text{Cl}$ pueden obtenerse al hacer reaccionar un Compuesto de Piperidina donde R_4 es $-\text{CH}_2\text{OH}$, obtenido según se ha descrito anteriormente, con PCl_5 de acuerdo con el procedimiento descrito en *J. Amer. Chem. Soc.*, 120(4):673-679 (1998).
- 25 [0671] Los Compuestos de Piperidina donde R_4 es $-\text{CH}_2\text{Br}$ pueden obtenerse al hacer reaccionar un Compuesto de Piperidina donde R_4 es $-\text{CH}_2\text{OH}$, obtenido según se ha descrito anteriormente, con SOBr_2 según el procedimiento descrito en *J. Organomet. Chem.*, 627(2):179-188 (2001) o con PPh_3/Br_2 de acuerdo con el procedimiento descrito en *J. Amer. Chem. Soc.*, 112(9):3607-3614 (1990).
- 30 [0672] Los Compuestos de Piperidina donde R_4 es $-\text{CH}_2\text{F}$ pueden obtenerse al hacer reaccionar un Compuesto de Piperidina donde R_4 es $-\text{CH}_2\text{OH}$, obtenido según se ha descrito anteriormente, con 1eq. de DAST de acuerdo con el procedimiento descrito en M. Schlosser *et al.*, *Tetrahedron* 52(24):8257-8262 (1996) y *Organic Letters*. 3(17):2713-2715 (2001).
- 35 [0673] Los Compuestos de Piperidina donde R_4 es $-\text{CH}_2\text{I}$ pueden obtenerse al hacer reaccionar un Compuesto de Piperidina donde R_4 es $-\text{CH}_2\text{OH}$, obtenido según se ha descrito anteriormente, con PPh_3/I_2 de acuerdo con el procedimiento descrito en *Organic Process Research and Development* 6(2):190-191 (2002).
- 40 [0674] Los Compuestos de Piperidina donde R_4 es $-\text{CH}(\text{halo})_2$ pueden obtenerse al hacer reaccionar un Compuesto de Piperidina donde R_4 es $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, obtenido según se ha descrito anteriormente, con $(\text{F}_3\text{CSO}_2)_2\text{O}$ seguido de $\text{Mg}(\text{halo})_2$ en CS_2 de acuerdo con el procedimiento descrito en *Synthesis* 12:1076-1078 (1986).
- 45 [0675] Los Compuestos de Piperidina donde R_4 es $-\text{CHF}_2$ también pueden obtenerse al hacer reaccionar un Compuesto de Piperidina donde R_4 es $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, obtenido según se ha descrito anteriormente, con 2eq. de DAST de acuerdo con el procedimiento descrito en M. Schlosser *et al.*, *Tetrahedron* 52(24):8257-8262 (1996) y *Organic Letters*. 3(17):2713-2715 (2001).
- 50 [0676] Los Compuestos de Piperidina donde R_4 es $-\text{CF}_3$ pueden obtenerse al hacer reaccionar un Compuesto de Piperidina donde R_4 es $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, obtenido según se ha descrito anteriormente, con yoduro de cobre (I) y trifluoroacetato de sodio de acuerdo con el procedimiento descrito en la Patente U.S. n.º 4.866.197 de Bauman.
- 55 [0677] Los Compuestos de Piperidina donde R_4 es $-\text{OR}_{10}$ pueden obtenerse al hacer reaccionar un Compuesto de Piperidina donde R_4 es $-\text{OH}$, obtenido según se ha descrito anteriormente, con $\text{R}_{10}\text{-X}$ donde X es un halógeno en

presencia de NaOH de acuerdo con el procedimiento descrito en *European Journal of Medicinal Chemistry* 24(4):391-396 (1989).

5 [0678] Los Compuestos de Piperidina donde R_4 es $-SR_{13}$ pueden obtenerse al hacer reaccionar un Compuesto de Piperidina donde R_4 es $-OH$, obtenido según se ha descrito anteriormente, con $R_{13}-SH$ según el procedimiento descrito en la Patente U.S. n.º 4.409.229 de Ong *et al.* o el *Journal of Medicinal Chemistry* 24(1):74-79 (1981).

10 [0679] Los Compuestos de Piperidina donde R_4 es $-COOR_{10}$ pueden obtenerse al esterificar un Compuesto de Piperidina donde R_4 es $-COOH$, obtenido según se ha descrito anteriormente, con $R_{10}-OH$. Los métodos para esterificar ácidos carboxílicos son conocidos en la técnica.

15 [0680] Los Compuestos de Piperidina donde R_4 es $-OC(O)R_{10}$ pueden obtenerse al hacer reaccionar un Compuesto de Piperidina donde R_4 es $-OH$, obtenido según se ha descrito anteriormente, con $R_{10}C(O)Cl$ de acuerdo con el procedimiento descrito en *European Journal of Medicinal Chemistry* 24(4):391-396 (1989). Los cloruros de ácido, $R_{10}C(O)Cl$, pueden prepararse a partir del ácido carboxílico correspondiente, $R_{10}COOH$, usando procedimientos conocidos en la técnica.

20 [0681] Los Compuestos de Piperidina donde R_4 es $-NHC(O)R_{13}$ pueden obtenerse al hacer reaccionar un Compuesto de Piperidina donde R_4 es $-OH$ con $R_{10}CN$ en presencia de H_2SO_4 seguido por K_2CO_3 en DCM, según se describe en *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 10(17):2001-2014 (2000).

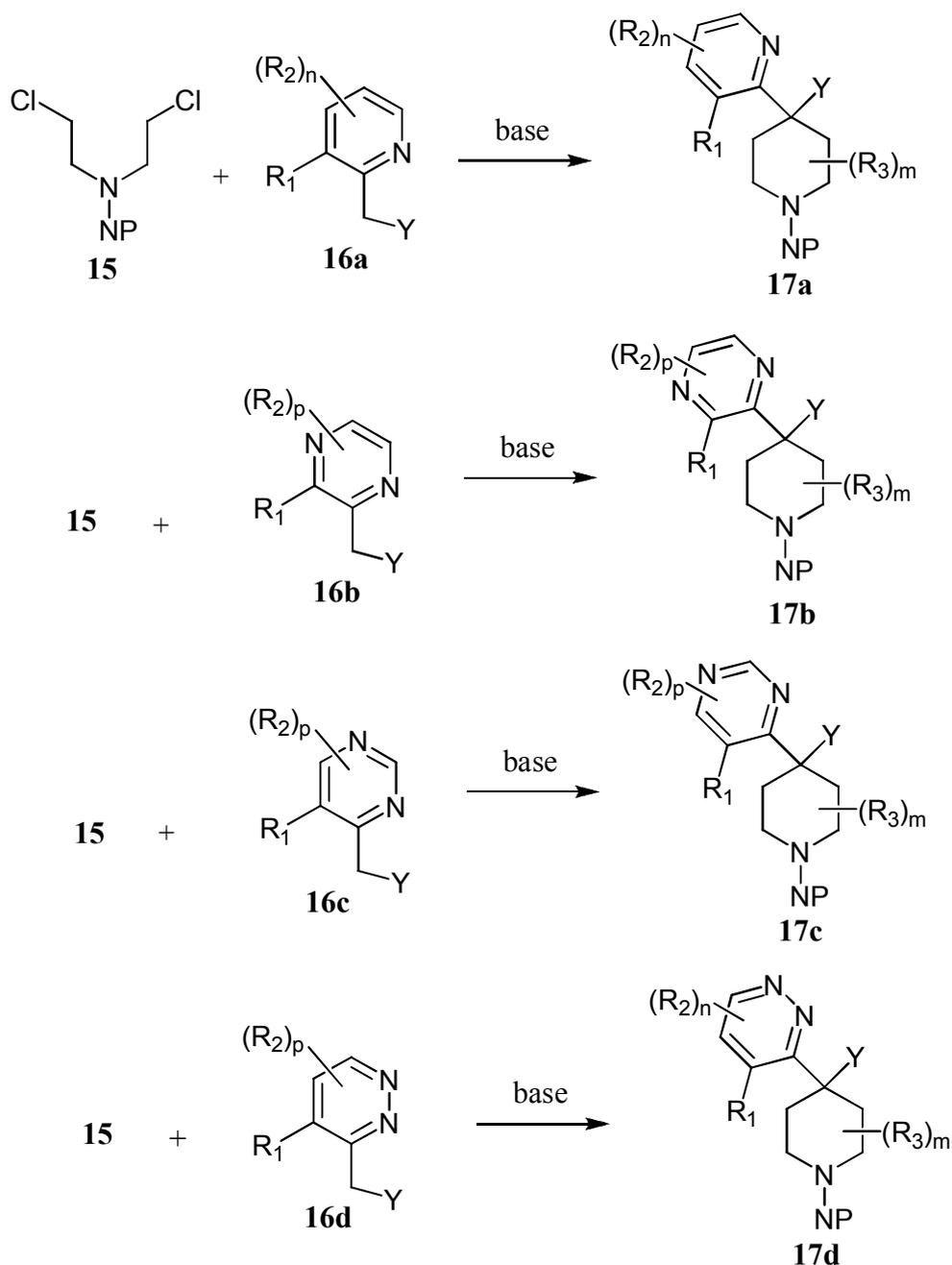
25 [0682] Los Compuestos de Piperidina donde R_4 es $-OC(O)NH_2$ pueden obtenerse al hacer reaccionar un Compuesto de Piperidina donde R_4 es $-OH$ con $Cl_3CCONCO$ en DCM a $0^\circ C$ con agitación durante aproximadamente 2 h y a continuación adicionando a la mezcla resultante K_2CO_3 en metanol/agua, y dejando la mezcla resultante bajo agitación durante aproximadamente 4 h a $0^\circ C$ y aproximadamente 2 h a aproximadamente $25^\circ C$, de acuerdo con el procedimiento descrito en Christopher P. Holmes *et al.*, *J. Org. Chem.*, 54(1):98-108 (1989).

30 [0683] Los Compuestos de Piperidina donde R_4 es $-OC(O)NHR_{10}$ pueden obtenerse al hacer reaccionar un Compuesto de Piperidina donde R_4 es $-OH$ con un isocianato de fórmula $R_{10}NCO$ en THF a reflujo durante aproximadamente 24 h a aproximadamente $25^\circ C$, de acuerdo con el procedimiento descrito en Andre Hallot *et al.*, *J. Med. Chem.*, 29(3):369-375 (1986).

35 [0684] Los Compuestos de Piperidina donde R_4 es $-SO_2R_{10}$, $-NO_2$, $-CN$, $-COR_{10}$, $-COOR_{10}$, y $CON(R_{13})_2$ pueden prepararse mediante los métodos ilustrativos descritos a continuación.

40 [0685] Un compuesto de Fórmula 15 se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula 16a-d en presencia de una base, de acuerdo con el procedimiento descrito en *Journal of Heterocycle Chemistry*, 23(1):73-75 (1986) u *Organic Chemistry and Procedures International* 28(4):478-480 (1996) para obtener un compuesto de Fórmula 17a-d, según se describe a continuación en el esquema 1.9:

Esquema 1.9

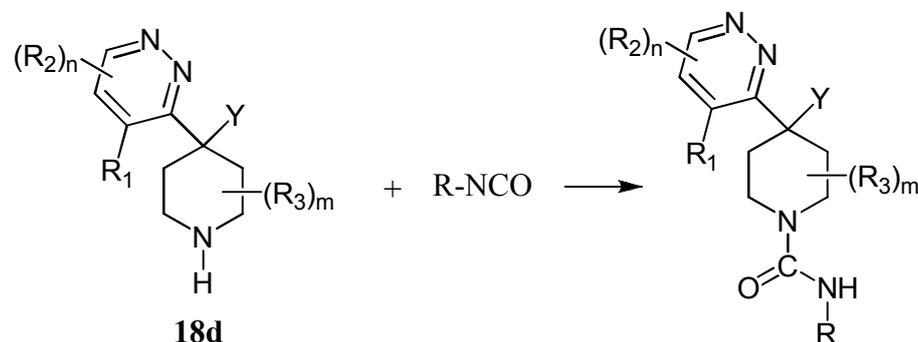
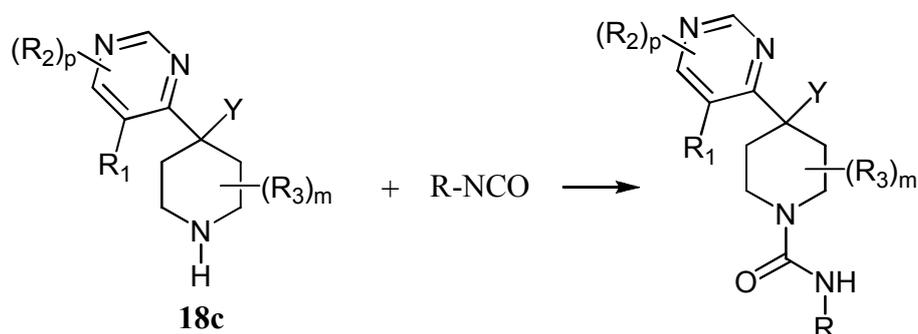
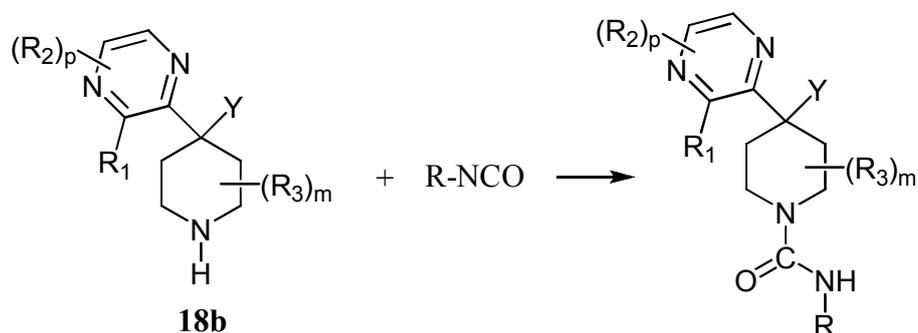
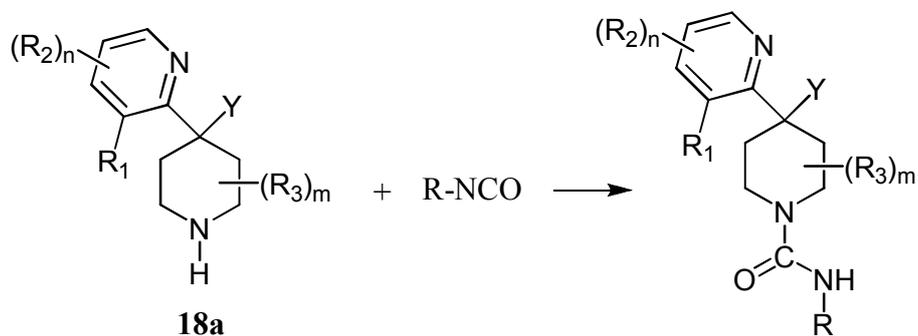


5 donde R_1 , R_2 , R_3 , n , m y p son según se ha definido anteriormente; Y es $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}_{10}$, $-\text{COOR}_{10}$, o $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$; y NP es un grupo protector de nitrógeno.

10 **[0686]** A continuación, el grupo protector de nitrógeno se elimina del compuesto de Fórmula 17a-d para obtener un compuesto de Fórmula 18a-d. Se puede usar cualquier grupo protector de nitrógeno conocido en la técnica para proteger el nitrógeno en el compuesto de Fórmula 15.

15 **[0687]** Para proporcionar los compuestos de piperidina de Fórmula I donde X es O y R_4 es $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}_{10}$, $-\text{COOR}_{10}$, o $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$, el compuesto de Fórmula 18a-d se hace reaccionar en este caso con un isocianato de fórmula R-NCO de acuerdo con el procedimiento análogo al descrito anteriormente en el esquema 1.4 y descrito a continuación en el Esquema 1.10:

Esquema 1.10



5 donde R_1 , R_2 , R_3 , n , m y p son según se ha definido anteriormente; Y es $-SO_2R_{10}$, $-NO_2$, $-COR_{10}$, o $-CON(R_{13})_2$; y R es Ar_2 .

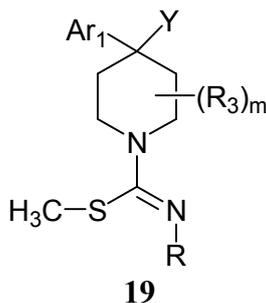
[0688] Un compuesto de Fórmula 18a-d se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula R-NCO de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito anteriormente en el Esquema 1.4.

10

[0689] Con el fin de obtener los Compuestos de Piperidina donde X es S y R_4 es $-SO_2R_{10}$, $-NO_2$, $-CN$, $-COR_{10}$, $-COOR_{10}$, o $CON(R_{13})_2$, se hace reaccionar el compuesto de Fórmula 18a-d con un isotiocianato de fórmula R-NCS de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito anteriormente en la Sección 5.5.1.2.

[0690] Con el fin de obtener los Compuestos de Piperidina donde X es N-CN y R₄ es -SO₂R₁₀, -NO₂, -CN, -COR₁₀, -COOR₁₀, o CON(R₁₃)₂, se hace reaccionar el compuesto de Fórmula 18a-d con cianocarbonimidato de difenilo 35 y a continuación una amina de fórmula R-NH₂ de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito anteriormente en la Sección 5.5.1.3.

[0691] Con el fin de obtener los Compuestos de Piperidina donde X es N-OH y R₄ es -SO₂R₁₀, -NO₂, -CN, -COR₁₀, -COOR₁₀, o CON(R₁₃)₂, se hace reaccionar el Compuesto de Piperidina donde X es S y R₄ es -SO₂R₁₀, -NO₂, -CN, -COR₁₀, -COOR₁₀ y CON(R₁₃)₂ con yoduro de metilo, de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito anteriormente en el esquema 1.8 para obtener un compuesto de Fórmula 19,



donde Ar₁, R₃, m e Y son según se ha definido anteriormente y R es Ar₂.

[0692] A continuación, se hace reaccionar el compuesto de Fórmula 19 con hidroxilamina en etanol de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito anteriormente en el Esquema 1.8 para obtener los Compuestos de Piperidina donde X es N-OH y R₄ es -SO₂R₁₀, -NO₂, -CN, -COR₁₀, -COOR₁₀, o CON(R₁₃)₂.

[0693] Con el fin de obtener los Compuestos de Piperidina donde X es N-OR₁₀ y R₄ es -SO₂R₁₀, -NO₂, -CN, -COR₁₀, -COOR₁₀, o CON(R₁₃)₂, se hace reaccionar el Compuesto de Piperidina donde X es NOH y R₄ es -SO₂R₁₀, -NO₂, -CN, -COR₁₀, -COOR₁₀ y CON(R₁₃)₂ con X-(C₁-C₄)alquilo, donde X es -, -Br, -Cl o -F en presencia de trietilamina de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito anteriormente en la Sección 5.5.1.6.

[0694] El compuesto de Fórmula 15 está disponible comercialmente o puede prepararse mediante métodos conocidos en la técnica.

[0695] Los compuestos de Fórmula 16a-d donde Y es -SO₂R₁₀ pueden obtenerse al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 16a-d, donde Y es un halógeno, con R₁₀SO₂H de acuerdo con el procedimiento descrito en *J. Org. Chem.* 67(13):4387-4391 (2002) o en la Publicación Internacional n.º WO 02/48098.

[0696] Los compuestos de Fórmula 16a-d donde Y es -CN pueden obtenerse al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 16a-d, donde Y es un halógeno, con cianuro de potasio de acuerdo con el procedimiento descrito en *Farmaco* 45(9):945-953 (1990).

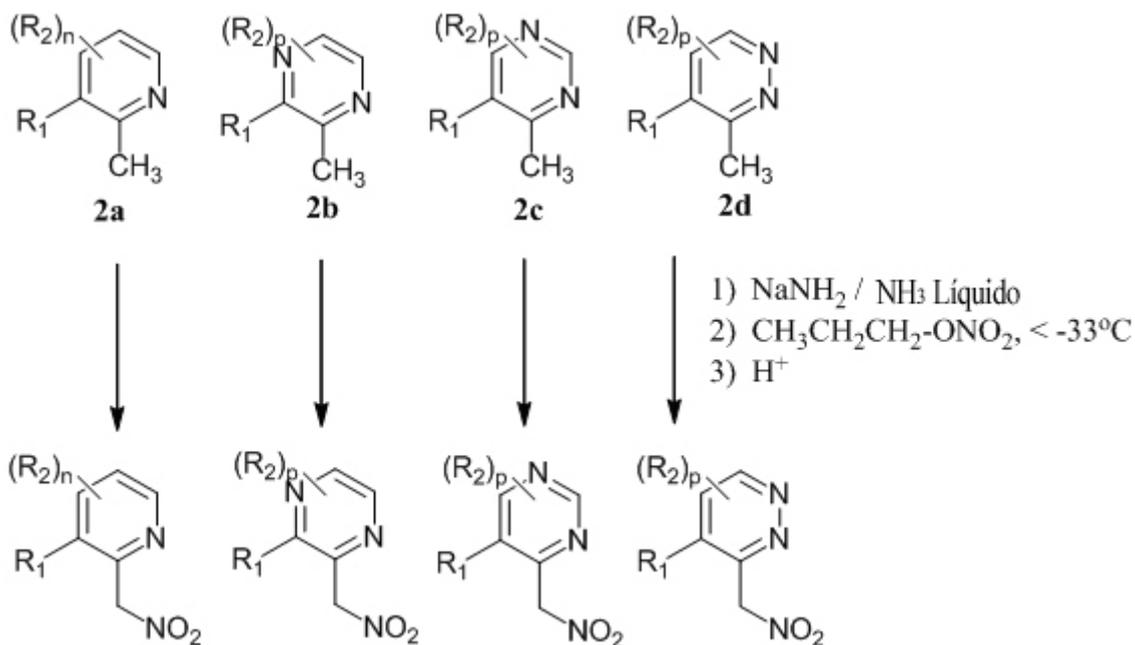
[0697] Los compuestos de Fórmula 16a-d donde Y es -COOR₁₀ pueden obtenerse al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 16a-d, donde Y es un halógeno, con (a) cianuro de potasio, (b) agua, y (c) R₁₀OH y SO₂Cl de acuerdo con el procedimiento descrito en *Farmaco* 45(9):945-953 (1990).

[0698] Los compuestos de Fórmula 16a-d donde Y es -COR₁₀ pueden obtenerse al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 16a-d, donde Y es un halógeno, con R₁₀C(O)H y cianuro de trimetilsililo de acuerdo con el procedimiento descrito en la Publicación Internacional n.º WO 01/81333.

[0699] Los compuestos de Fórmula 16a-d donde Y es -CON(R₁₃)₂ pueden obtenerse al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 16a-d, donde Y es un halógeno, con (a) cianuro de potasio, (b) agua, y (c) NH(R₁₃)₂ y SO₂Cl de acuerdo con el procedimiento descrito en *Farmaco* 45(9):945-953 (1990).

[0700] Los compuestos de Fórmula 16a-d donde Y es -NO₂ pueden obtenerse al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 2a-d, donde X es -CH₃, con NaNH₂ en NH₃ líquido, seguido de CH₃CH₂CH₃-ONO₂ a una temperatura menor que -33°C para obtener un nitronato, que a continuación se hace reaccionar bajo una condición ácida para obtener el compuesto de Fórmula 16a-d donde Y es -NO₂ de acuerdo con el procedimiento descrito en H. Feuer *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 91(7):1856-1857 (1969) y según se describe en el esquema 1.11 a continuación, donde R₁, R₂, n y p son según se ha definido anteriormente.

Esquema 1.11



5 **[0701]** Los compuestos de Fórmula 16a-d donde Y es -halo están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica.

10 **[0702]** Ciertos Compuestos de Piperidina pueden tener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, existir con diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Un Compuesto de Piperidina puede tener la forma de un isómero óptico o un diastereómero. Por consiguiente, la invención abarca Compuestos de Piperidina y sus usos según se describe en la presente en forma de sus isómeros ópticos, diastereómeros, y mezclas de los mismos, incluyendo una mezcla racémica. Los isómeros ópticos de los Compuestos de Piperidina pueden obtenerse mediante técnicas conocidas, tales como cromatografía quiral o formación de sales diastereoméricas a partir de una base o ácido óptimamente activos.

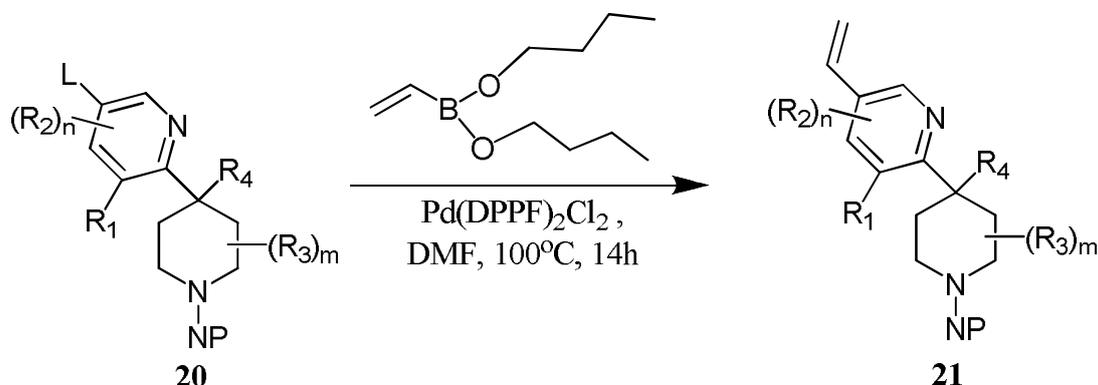
15 **[0703]** Además, uno o más átomos de hidrógeno, carbono u otros átomos de un Compuesto de Piperidina pueden ser sustituidos por un isótopo de los átomos de hidrógeno, carbono u otros átomos. Tales compuestos, que están dentro del alcance de la invención, son útiles como herramientas de investigación y diagnóstico en estudios farmacocinéticos del metabolismo y en ensayos de unión.

20

5.5.1.7 Métodos para instalar grupos R_2 en Ar_1 cuando R_2 es Q

25 **[0704]** La conversión de un haluro, L a un grupo vinilo mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki se ejemplifica en el esquema 1.12 a continuación, donde R_1 , R_2 , R_4 y p son según se ha definido anteriormente, L se define como -halo, y P es un grupo protector de nitrógeno conocido en la técnica. Aunque este ejemplo demuestra la conversión cuando L está en la posición 5 del anillo piridilo de 20, la transformación también puede llevarse a cabo cuando L está en otras posiciones en el anillo arilo. Además, puede usarse la misma técnica cuando Ar_1 está en otro anillo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o anillo piridazinilo.

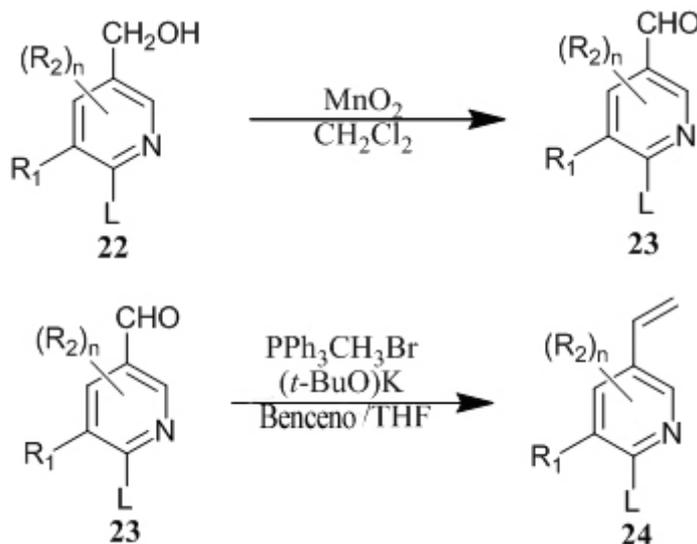
Esquema 1.12



5 **[0705]** A una solución en DMF desgasificada del compuesto 20 (1,6 mmol) en un matraz de fondo redondo de 100 mL, se adiciona CsF (3,2 mmol), éster di-*n*-butil vinil borónico (0,388 mL, 1,76 mmol) y dicloruro de difenilfosfino ferroceno paladio (Pd(DPPF)₂Cl₂, 0,128 mmol). La mezcla resultante se agita a 100°C durante 14 h, a continuación se enfría a una temperatura de aproximadamente 25°C y se diluye con 100 mL de acetato de etilo, el cual se lavó con salmuera (3 x 50 mL). La capa orgánica se aisló, se secó y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía en columna con gel de sílice proporcionó el producto 21.

15 **[0706]** Se muestran otras técnicas para la instalación del grupo vinilo en los esquemas 1.13a y 1.13b. En el esquema 1.13a, la primera etapa implica la oxidación de un alcohol bencílico a un aldehído. A esto le sigue una olefinación de Wittig, para proporcionar el grupo vinilo. Una vez más, aunque este ejemplo demuestra la conversión cuando el alcohol bencílico de partida está en la posición 5 de un anillo piridilo, se pueden llevar a cabo conversiones similares en otras posiciones. Además, se puede usar la misma técnica cuando Ar_r es otro anillo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo.

Esquema 1.13a



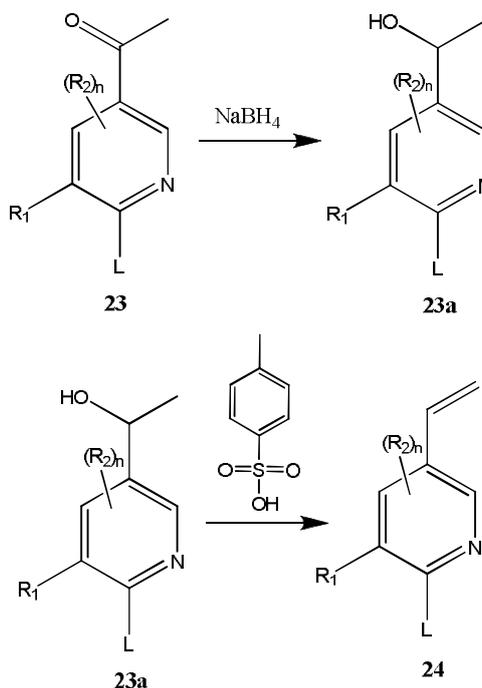
25 **[0707]** En un matraz de fondo redondo de 500 mL, se adiciona óxido de manganeso (0,50 mol) a una solución 22 (50,0 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (150 mL). La mezcla resultante se agita a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 48 h, y a continuación se filtra la mezcla de reacción a través de CELITE y se concentra. La mezcla resultante se somete a cromatografía mediante una cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo (0%-40%)/hexanos para obtener el aldehído 23.

30 **[0708]** A una suspensión acuosa de bromuro de metiltrifenilfosfonio (10,0 g) agitada y enfriada a 0°C, en tolueno (200 mL), se le adiciona en porciones *t*-butóxido de potasio (3,07 g) para producir una suspensión acuosa amarilla. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfría a -20°C, y se adiciona por goteo 23 (22,72 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (6

5 mL) para producir una suspensión acuosa de color morado. La mezcla de reacción se calienta a 0°C y se agita durante 1 h adicional. A continuación, la mezcla de reacción se trata con salmuera acuosa saturada (150 mL) y se diluye con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica resultante se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida. El producto resultante se cromatografía mediante una cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo (0%-10%)/hexanos para obtener el producto 24.

10 **[0709]** En el esquema 1.13b, la primera etapa implica la reducción de una cetona bencílica a un hidroxilo. A esto le sigue una reacción de deshidratación para proporcionar el grupo vinilo. Una vez más, aunque este ejemplo demuestra la conversión cuando la cetona bencílica de partida está en la posición 5 de un anillo pirídilo, se pueden llevar a cabo conversiones similares en otras posiciones. Además, se puede usar la misma técnica cuando Ar_r es otro anillo pirídilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo.

Esquema 1.13b



15

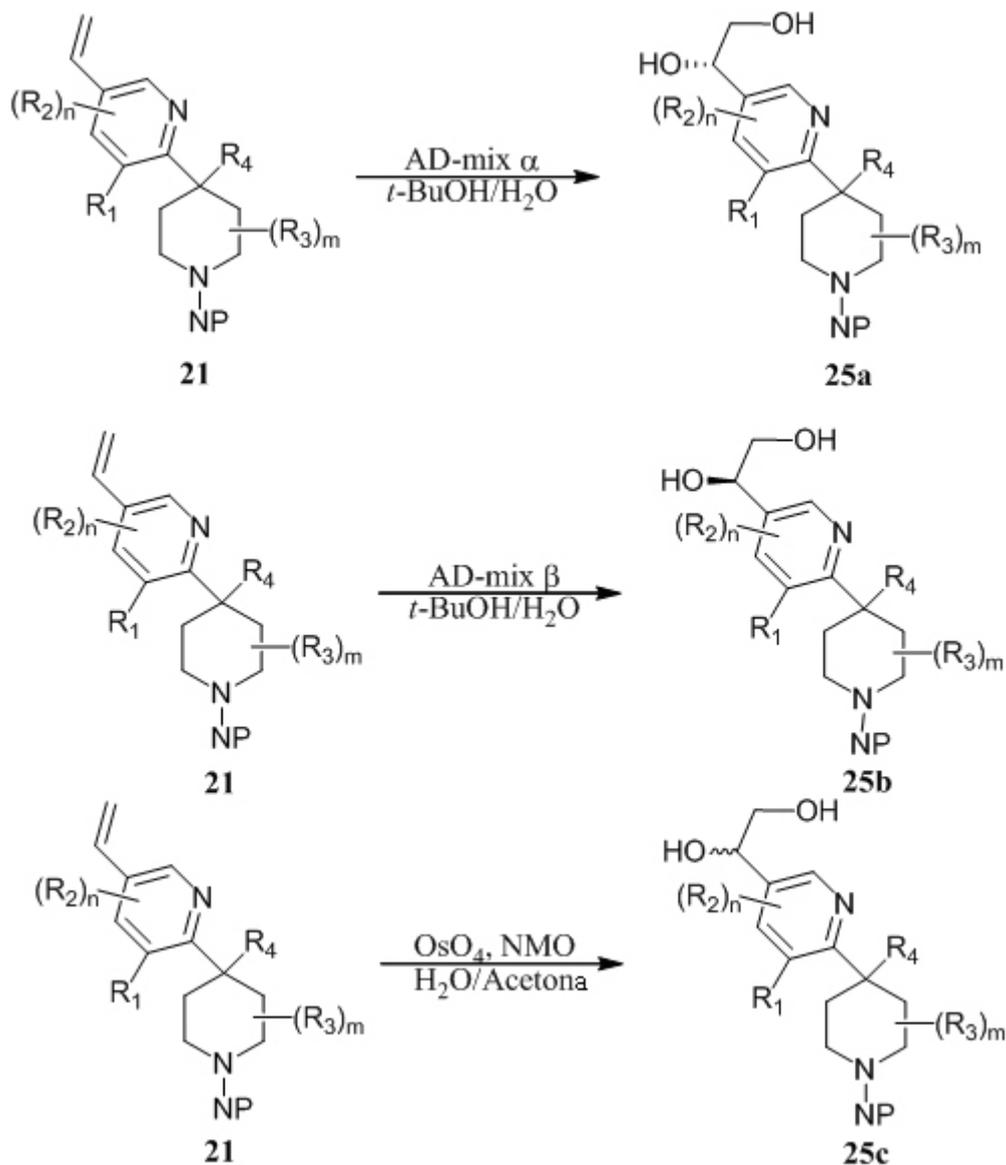
20 **[0710]** A una suspensión bien agitada del compuesto 23 (665 g, 3,5 mol) en metanol (3,5L) a 0°C se le adiciona en porciones borohidruro de sodio (66,21 g, 1,75 mol) a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reacción no supere los 5°C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se entibia a una temperatura de aproximadamente 25°C y se agita 1 h adicional. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se mezcla con 2L de éter dietílico y 2L de HCl 1N. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con éter dietílico (250 mL por cada extracción). Las porciones orgánicas se combinan, se secan (MgSO₄) y se concentran bajo presión reducida para obtener el compuesto 23a.

25 **[0711]** A una solución de 23a (311 g, 1,62 mol) en clorobenceno (3 L) se le adiciona ácido *p*-toluensulfónico (431 g, 2,5 mol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo, a aproximadamente 140°C, y al mismo tiempo se retira el agua. Al término de la reacción, la mezcla se concentra bajo presión reducida hasta aproximadamente 500 mL, se diluye con 2L de agua, y se extrae tres veces con acetato de etilo (1L por cada extracción). Las partes orgánicas se combinan, se secan (Na₂SO₄), y se concentran bajo presión reducida con calor suave para obtener un residuo. El residuo se adiciona a 500 mL de cloruro de metileno y se aplica en la parte superior de la columna rellena con 2 kg de sílice, eluida con un gradiente de 0% a 10% de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto 24.

35 **[0712]** Los grupos vinilos son altamente versátiles, puesto que constituyen un asidero (*handle*) sintético que puede ser modificado posteriormente. Es bien sabido en la química orgánica sintética que la hidrólisis de olefinas da como resultado un grupo hidroxilo bencílico, la hidroboración da un grupo hidroxilo primario, la ozonólisis da un aldehído o cetona, la oxidación da un ácido carboxílico, la metátesis de olefinas extiende la cadena, y la dihidroxilación da 1,2-diol. Hay disponibles muchas técnicas adicionales acerca de la funcionalización de olefinas para aquellos con hábiles en síntesis orgánica. Una vez funcionalizado el grupo puede someterse a más transformaciones. El grupo vinilo del compuesto 21 que se somete a una dihidroxilación asimétrica está ejemplificado en el esquema 1.14.

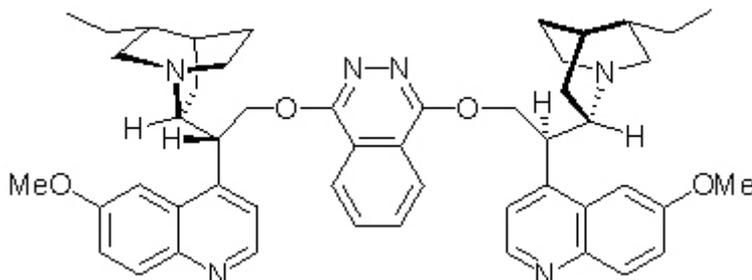
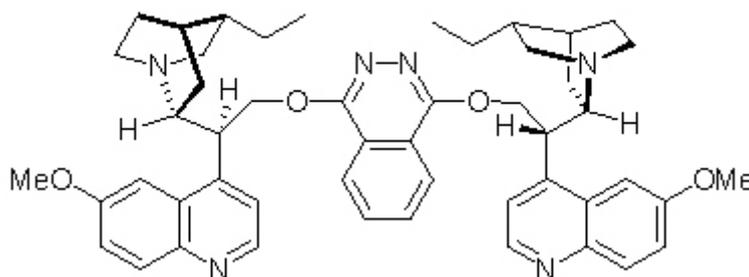
40

Esquema 1.14



- 5 **[0713]** En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se adiciona AD-mix α (0,5 g) a una mezcla de *t*-butanol y agua (2mL/2mL) y la mezcla se agita a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 0,5 h, y a continuación se enfría a 0°C. Esta solución se vierte rápidamente en otro matraz enfriado con hielo, que contiene el compuesto 21 (0,41 mmol). La mezcla se agita vigorosamente en un baño de hielo durante 96 h, y a continuación se diluye con acetato de etilo (50 mL) y 2 mL de Na₂S₂O₅ saturado. La capa de acetato de etilo se aísla, se seca y se concentra bajo presión reducida con un evaporador rotatorio para obtener el compuesto 25a. El otro enantiómero puede sintetizarse mediante la reacción del
- 10 compuesto 21 con AD-mix β para obtener el compuesto 25b. Según se demuestra en el esquema 1.14, la estereoquímica (*R* o *S*) del diol resultante depende de la quiralidad del ligando usado en AD-mix como se describe en Sharpless *et al.*, *J. Org. Chem.* 57:2768-2771 (1992). AD-mix está compuesto por los siguientes componentes: osmiato de potasio (K₂OsO₂(OH)₄), ferricianuro de potasio (K₃Fe(CN)₆), carbonato de potasio (K₂CO₃), y los ligandos quirales se
- 15 muestran en el esquema 1.15.

Esquema 1.15

Ligando para AD-mix α Ligando para AD-mix β 

- 5 **[0714]** El diol racémico, 25c, puede sintetizarse mediante métodos conocidos en la técnica, usando tetróxido de osmio (OsO_4) y *N*-óxido de *N*-metil morfolina (NMO) en una solución acuosa de acetona.

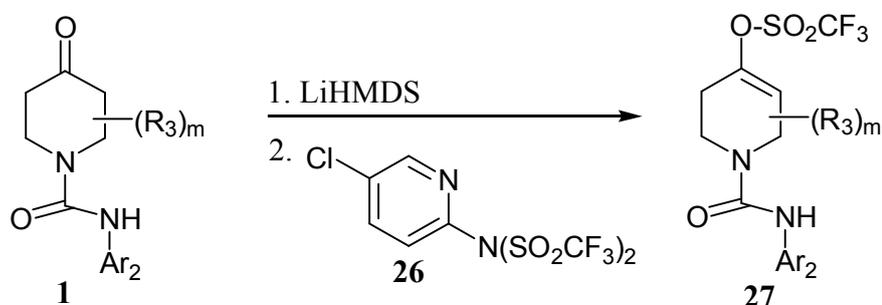
5.5.2 Métodos para preparar compuestos de fórmula I donde W es C y la línea discontinua está presente

- 10 **[0715]** Los compuestos de Fórmula 1 donde W es C y la línea discontinua está presente, es decir, "Compuestos Tetrahidropiridilo", pueden elaborarse usando síntesis orgánica convencional o mediante los siguientes métodos ilustrativos mostrados en los esquemas a continuación.

5.5.2.1 Métodos para la elaboración de los compuestos tetrahidropiridilo donde X es O

- 15 **[0716]** Los Compuestos de Tetrahidropiridilo donde X es O pueden obtenerse mediante el siguiente método ilustrativo mostrado a continuación en los Esquemas 2.1 y 2.2, donde R_3 , Ar_2 , y m son según lo definido anteriormente.

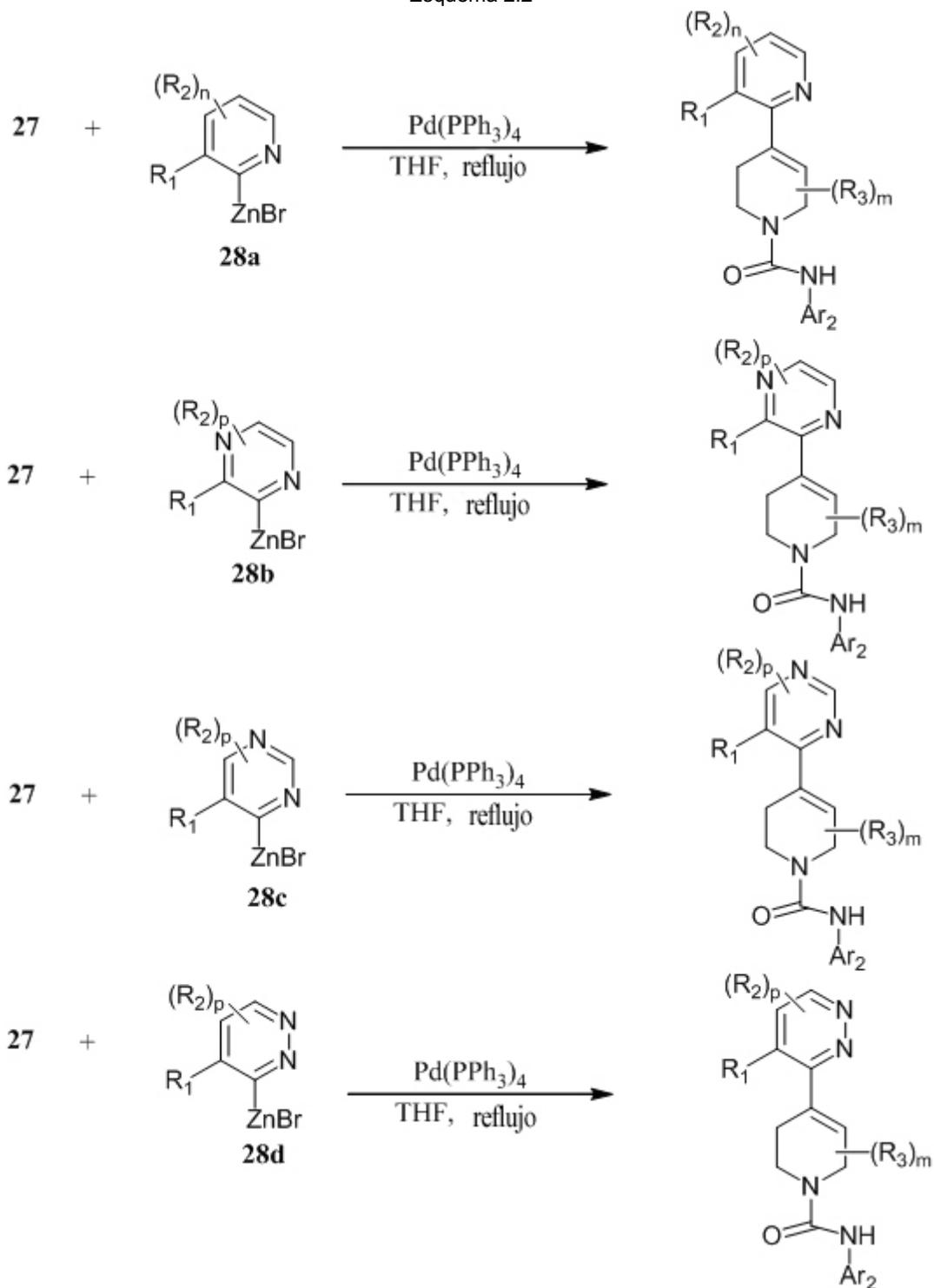
Esquema 2.1



- 20 **[0717]** En referencia al esquema 2.1 anterior, el compuesto 1 (aproximadamente 3,6mmol) se disuelve en THF (100mL) y la solución resultante se enfría a -78°C . A la solución enfriada se le adiciona LiHMDS (8,75 mmol) y la mezcla de reacción se agita a -78°C durante 2 h. El compuesto 26 (aproximadamente 3,6mmol, Sigma-Aldrich) se adiciona entonces a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agita a -78°C durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se deja calentar a 25°C y se concentra bajo presión reducida para obtener un compuesto de Fórmula 27.

[0718] El compuesto de Fórmula 27 se hace reaccionar entonces con un compuesto de Fórmula 28a-d para obtener el Compuesto de Tetrahidropiridilo donde X es O según se muestra a continuación en el esquema 2.2:

Esquema 2.2



5

donde R_1 , R_2 , R_3 , Ar_1 , n , m , y p son según se ha definido anteriormente.

[0719] $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,11mmol) se disuelve en THF (aproximadamente 50mL) y el compuesto de Fórmula 27 (aproximadamente 2,2 mmol) se adiciona a la solución resultante seguido de un compuesto de Fórmula 28a-d (aproximadamente 6,6mmol como una solución 0,5M en THF).

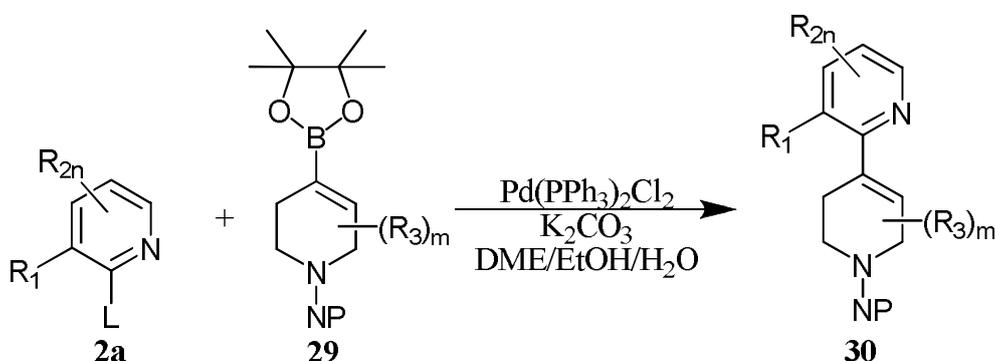
10

[0720] A continuación, la mezcla de reacción se calienta durante 1 h a la temperatura de reflujo del disolvente. La mezcla de reacción se deja enfriar hasta 25°C y se concentra bajo presión reducida para obtener el Compuesto de Tetrahidropiridilo donde X es O. Si se desea, el Compuesto de Tetrahidropiridilo donde X es O se puede tratar adicionalmente. En una realización, el Compuesto de Tetrahidropiridilo donde X es O se cromatografía usando cromatografía en columna de gel de sílice seguido por trituración con acetato de etilo.

[0721] Cuando $m = 1$, R_3 está enlazado a un carbono sp^3 , y 27 es o bien racémico o bien una mezcla de enantiómeros, el Compuesto de Tetrahidropiridilo resultante en el esquema 2.2 también será racémico o una mezcla enantiomérica. Si se desea un solo estereoisómero, es posible usar técnicas de separación quiral conocidas en el sector, tales como cromatografía quiral o resolución quiral, para aislar un solo isómero.

[0722] Otra técnica que se puede usar para acoplar el grupo tetrahidropiridilo y Ar_1 es la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki. Lo anterior puede ser logrado mediante una reacción mediada por catalizador de 2a con el tetrahidropiridilo borano, 29 según se ejemplifica a continuación en el esquema 2.3. Si bien la reacción mostrada tiene Ar_1 como un grupo piridilo, la misma técnica se puede usar cuando Ar_r es un pirazinilo (2b), pirimidinilo (2c), piridazinilo (2d) u otros anillos pirazinilo.

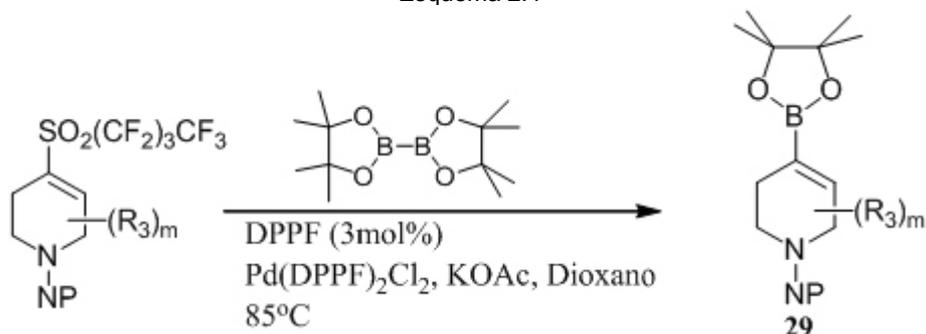
Esquema 2.3



[0723] Se carga un recipiente sellado de 150 mL con 2a (3,37 mmol), 29 (4,04 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,27 mmol), carbonato de potasio (6,40 mmol), y una mezcla de $DME/EtOH/H_2O$ (8 mL/4 mL/8 mL). Se purga la mezcla resultante con nitrógeno, se sella y calienta a 90°C con agitación vigorosa. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura de aproximadamente 25°C y se diluye con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se concentra bajo presión reducida. El residuo se cromatografía mediante cromatografía en columna de gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo (0%-30%)/hexanos para obtener el producto 30.

[0724] El éster de boronato, 29 puede ser sintetizado mediante el método demostrado abajo en el esquema 2.4.

Esquema 2.4



[0725] Bis(pinacolato)diboro (333,6 mmol), difenilfosfino ferroceno (9,1 mmol), dicloruro de difenilfosfinoferroceno paladio (1:1 complejo con diclorometano) (9,1 mmol), y acetato de potasio (909,9 mmol) se suspenden en dioxano seco (900 mL) bajo argón con agitación mecánica. Se adiciona éster *tert*-butílico de ácido 4-(Nonafluorobutan-1-sulfonilo)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (303,3 mmol) en dioxano seco (500 mL) y la mezcla se calienta a 85°C durante 16 h. La mezcla se enfría, se filtra a través de CELITE, y la torta del filtro se lava con diclorometano (2L). El filtrado se concentra bajo presión reducida para obtener un sólido negro. Lo anterior se adsorbe sobre gel de sílice (250g) y se

aplica a la cabeza de una columna de gel de sílice de 4", y a continuación se eluye con hexanos (5L) seguido de 20:1 hexanos:acetato de etilo y finalmente acetato de etilo (10L) para obtener 29.

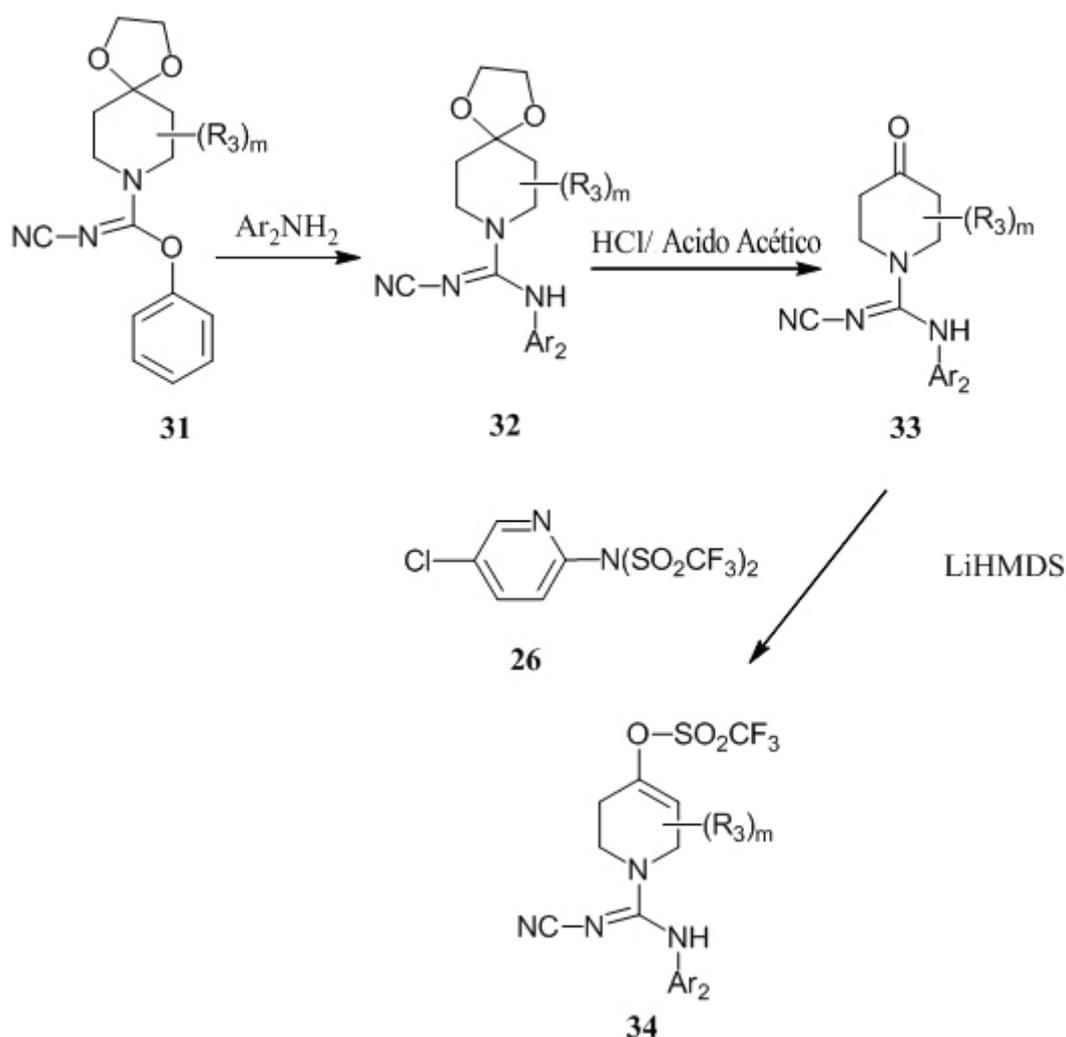
5.5.2.2 Métodos para la elaboración de los compuestos de tetrahidropiridilo donde X es S

[0726] Los Compuestos de Tetrahidropiridilo donde X es S pueden obtenerse mediante métodos análogos al descrito anteriormente en los esquemas 2.1 y 2.2 para obtener los Compuestos de Tetrahidropiridilo donde X es O, excepto que, en lugar del isocianato Ar_2-NCO , se usa un isotiocianato de Fórmula Ar_2-NCS .

5.5.2.3 Métodos para la elaboración de los compuestos de tetrahidropiridilo donde X es N-CN

[0727] Los Compuestos de Tetrahidropiridilo donde X es N-CN pueden obtenerse según se muestra a continuación en los Esquemas 2.5 y 2.6 donde Ar_2 , R_3 , y m son según se ha definido anteriormente.

Esquema 2.5



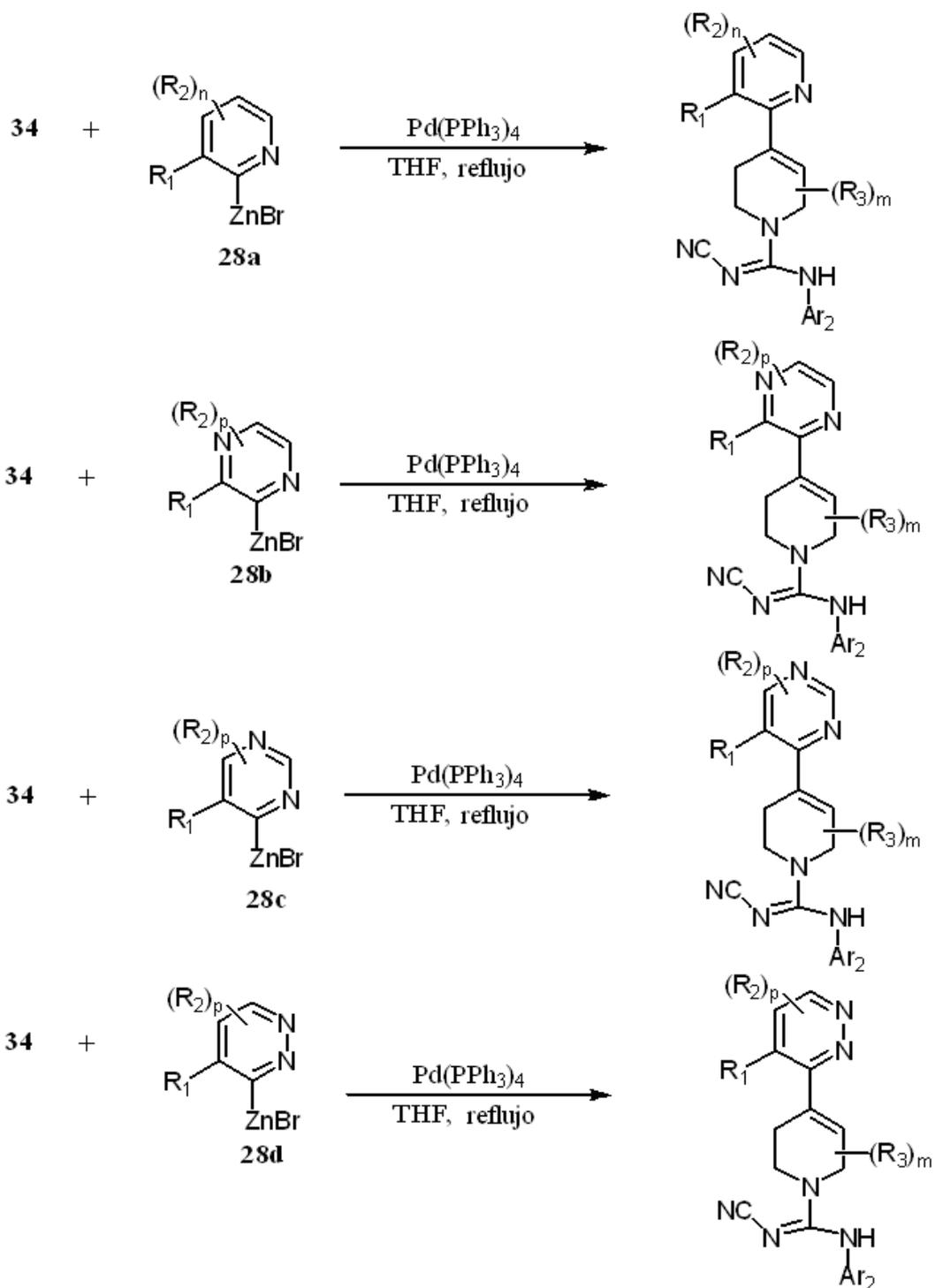
[0728] Un cetal de Fórmula 31 (aproximadamente 14mmol) se hace reaccionar con una amina de Fórmula $Ar-NH_2$ (aproximadamente 14mmol) en un disolvente orgánico aprótico (aproximadamente 7mL) tal como éter dietílico, éter di-n-propílico, THF, DCM, o tolueno a una temperatura desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente durante un periodo desde aproximadamente 0,5 h hasta aproximadamente 24 h. La mezcla de reacción se concentra entonces bajo presión reducida para obtener un compuesto de Fórmula 32. En una realización, el disolvente orgánico aprótico es éter di-n-propílico. En otra realización, una mezcla de reacción de éter di-n-propílico, un compuesto de Fórmula 31 y la amina de Fórmula $Ar-NH_2$ se calienta a una temperatura de aproximadamente 70° hasta aproximadamente 80° C.

5 [0729] A continuación, el compuesto de Fórmula 32 se disuelve en THF (aproximadamente 20mL). Se adiciona
aproximadamente HCl 1N en ácido acético (aproximadamente 30mL) a la solución THF del compuesto de Fórmula 32 y
la mezcla resultante se calienta a la temperatura de reflujo del disolvente. Típicamente, la mezcla de reacción se
calienta a la temperatura de reflujo del disolvente durante aproximadamente 3 h. A continuación, la mezcla de reacción
se enfría y se concentra bajo presión reducida para obtener un residuo que se disuelve en DCM. A continuación, la
10 solución en DCM se extrae con Na₂CO₃ acuoso. La capa acuosa y la capa orgánica se separan y la capa acuosa se
extrae tres veces con DCM. Las porciones orgánicas se combinan, se secan (MgSO₄) y se concentran bajo presión
reducida para obtener un compuesto de Fórmula 33. Si se desea, el compuesto de Fórmula 33 se puede tratar de forma
adicional. En una realización, el compuesto de Fórmula 33 se cromatografía usando cromatografía en columna de gel de
sílice.

15 [0730] A continuación, el compuesto de Fórmula 33 (aproximadamente 3,6mmol) se disuelve en THF (aproximadamente
100mL) y la solución resultante se enfría hasta aproximadamente -78°C. A la solución enfriada se adiciona LiHMDS
(aproximadamente 8,75mmol) y la mezcla de reacción se agita a aproximadamente -78°C durante aproximadamente 2
h. A continuación, un compuesto de Fórmula 26 (aproximadamente 3,6mmol, Sigma-Aldrich) se adiciona a la mezcla de
reacción y la mezcla de reacción se agita a aproximadamente -78°C durante aproximadamente 2 h. A continuación, la
mezcla de reacción se deja calentar hasta aproximadamente 25°C y se concentra bajo presión reducida para obtener un
compuesto de Fórmula 34.

20 [0731] A continuación, el compuesto de Fórmula 34 se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula 28a-d según se
muestra a continuación en el esquema 2.6 para obtener el Compuesto de Tetrahidropiridilo donde X es N-CN.

Esquema 2.6



5 donde Ar_2 , R_1 , R_2 , R_3 , n , m , y p son según se ha definido anteriormente.

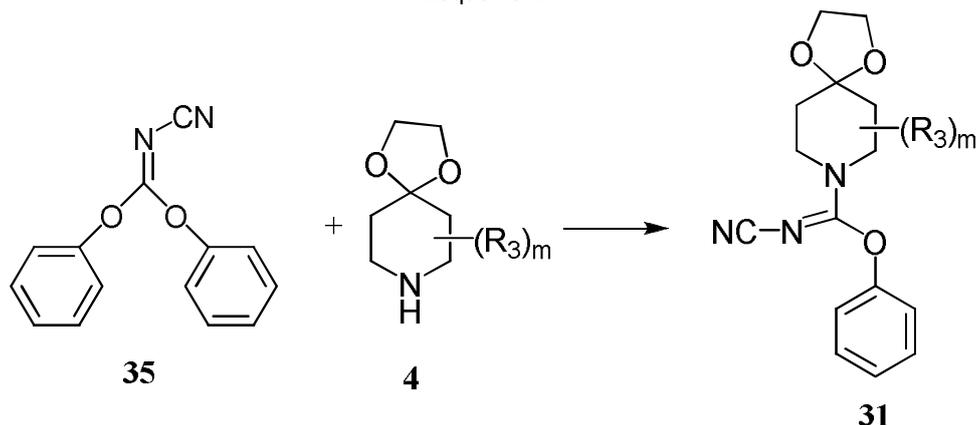
10 **[0732]** $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ se disuelve en THF (aproximadamente 50mL) y el compuesto de Fórmula 34 (aproximadamente 2,2mmol) se adiciona a la mezcla resultante seguido de un compuesto de Fórmula 28a-d (aproximadamente 6,6mmol como una solución 0,5M en THF). A continuación, la mezcla de reacción se calienta durante aproximadamente 1 h a la temperatura de reflujo del disolvente. La mezcla de reacción se deja enfriar hasta aproximadamente 25°C y se concentra bajo presión reducida para obtener el Compuesto de Tetrahidropiridilo donde X es N-CN. Si se desea, el

Compuesto Tetrahidropiridilo donde X es N-CN puede tratarse de forma adicional. En una realización el Compuesto de Tetrahidropiridilo donde X es N-CN se cromatografía mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

5 **[0733]** Cuando $m = 1$, R_3 está enlazado a un carbono sp^3 , y 34 es o bien racémico o bien una mezcla de enantiómeros, el Compuesto de Tetrahidropiridilo resultante en el esquema 2.6 también será racémico o una mezcla enantiomérica. Si se desea un solo estereoisómero, es posible usar técnicas de separación quiral conocidas en el sector, tales como cromatografía quiral o resolución quiral, para aislar un solo isómero.

10 **[0734]** El compuesto de Fórmula 31 puede obtenerse según se muestra a continuación en el esquema 2.7.

Esquema 2.7



15 donde R_3 , y m son según se ha definido anteriormente.

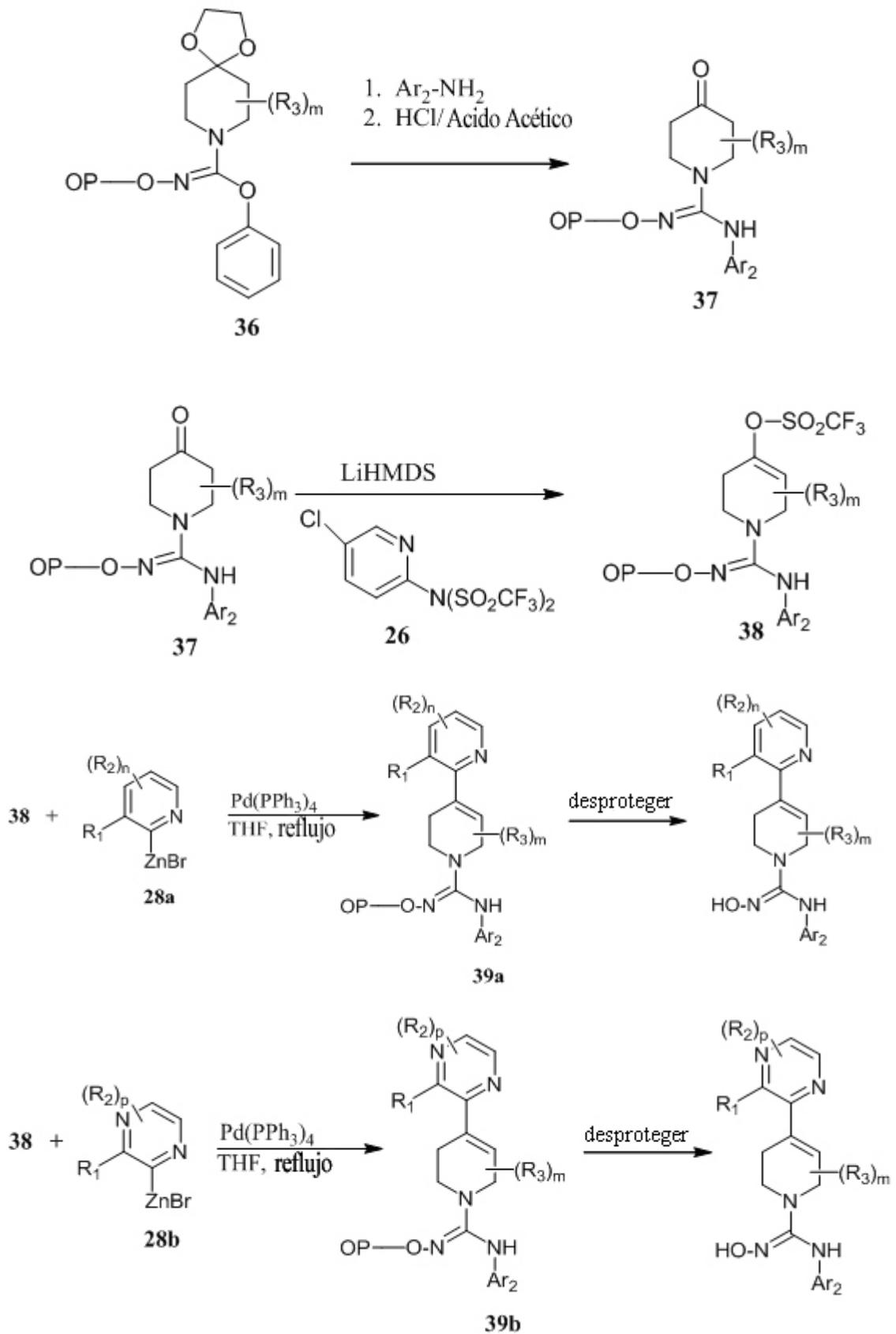
20 **[0735]** El compuesto 4 se hace reaccionar con cianocarbonylimidato de difenilo 35 (Sigma-Aldrich) en un disolvente aprótico tal como éter dietílico, éter di-n-propílico, THF, DCM, o tolueno para obtener el compuesto de Fórmula 31. En una realización, el disolvente aprótico es DCM y la mezcla de reacción del compuesto 4 y el cianocarbonylimidato de difenilo 35 se deja reaccionar a aproximadamente 25°C . En otra realización, el disolvente aprótico es tolueno y la mezcla de reacción del compuesto 4 y cianocarbonylimidato de difenilo 35 se deja reaccionar a aproximadamente 110°C . Típicamente, el compuesto 4 y el cianocarbonylimidato de difenilo 35 se dejan reaccionar durante un periodo de aproximadamente 0,5 h hasta aproximadamente 24 h.

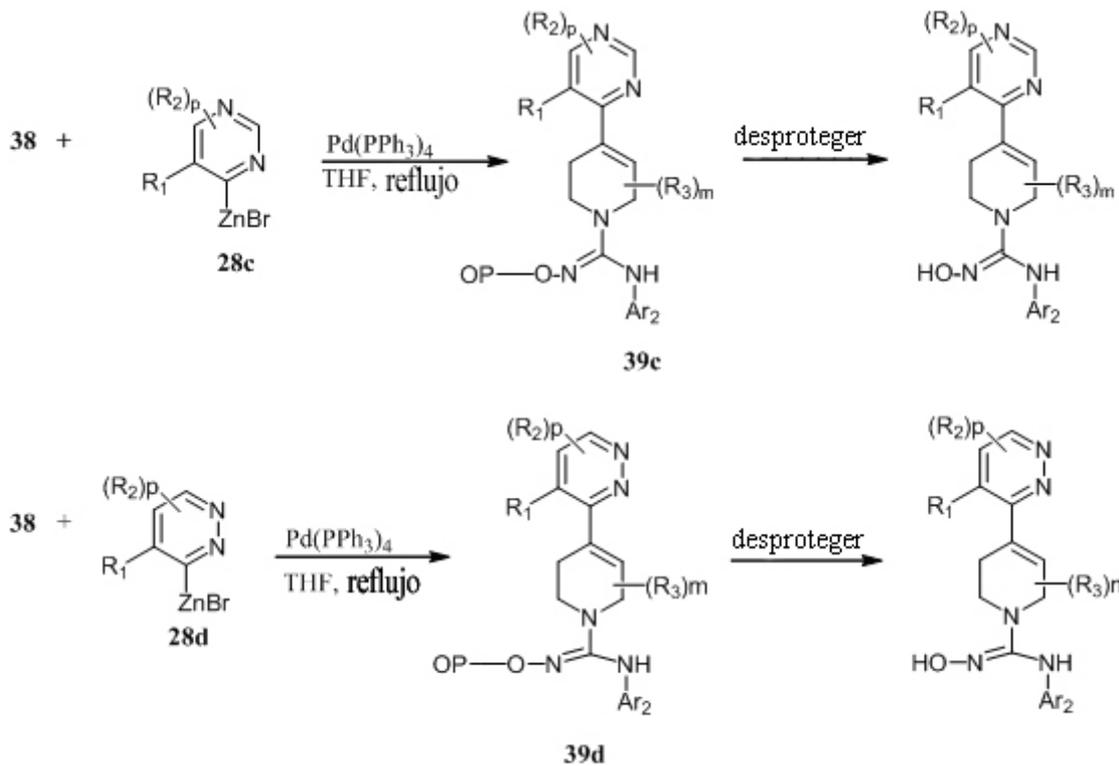
25 **[0736]** Los compuestos de Fórmula 28a-d se pueden obtener según se ha descrito anteriormente mediante métodos conocidos en la técnica.

5.5.2.4 Métodos para la elaboración de los compuestos de tetrahidropiridilo donde X es N-OH

30 **[0737]** Los Compuestos de Tetrahidropiridilo donde X es N-OH se pueden obtener de una manera análoga a los esquemas 2.6 y 2.7 de la sección 5.4.2.3, lo cual se muestra en el esquema 2.8.

Esquema 2.8





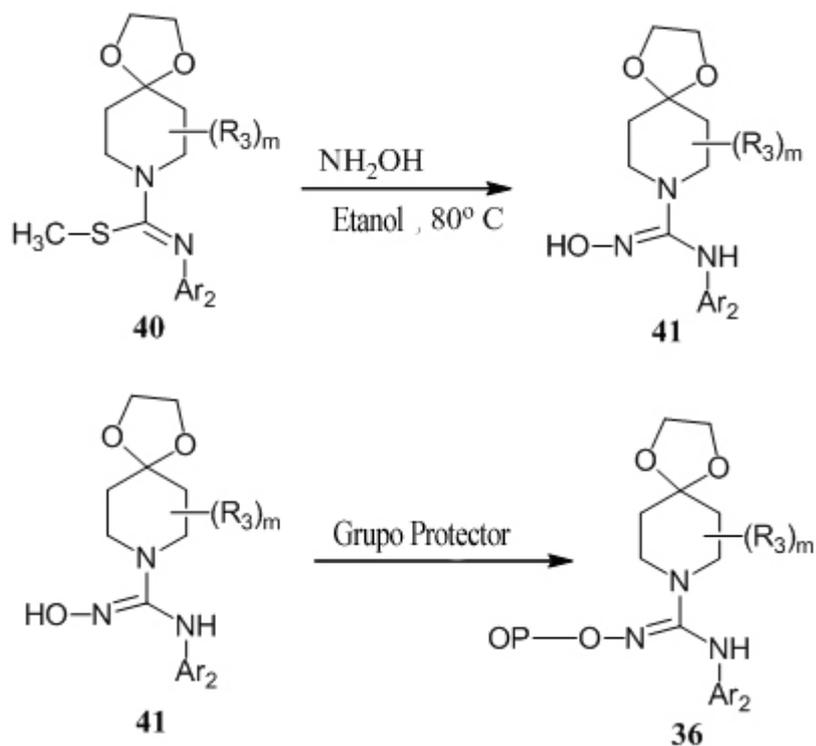
5

donde Ar₂, R₁, R₂, R₃, n, m, y p son según se ha definido anteriormente y P es un grupo protector de oxígeno/hidroxilo.

10 **[0738]** El método para obtener los Compuestos de Tetrahidropiridilo donde X es N-OH según lo descrito anteriormente en el esquema 2.8 es análogo al descrito anteriormente en los esquemas 2.5 y 2.6 para obtener los Compuestos de Tetrahidropiridilo donde X es N-CN excepto que se usa un compuesto de Fórmula 38 en lugar del compuesto de Fórmula 34.

[0739] El compuesto de Fórmula 36 se puede obtener según lo descrito a continuación en el esquema 2.9.

Esquema 2.9



donde Ar_2 , R_3 , y m son según se ha definido anteriormente y P es un grupo protector de oxígeno/hidroxilo.

5

[0740] Un compuesto de Fórmula 40 (aproximadamente 0,3mmol) se hace reaccionar con hidroxilamina (50 por ciento en peso en agua, aproximadamente 5,8mmol) en aproximadamente 1,5mL de etanol con agitación a una temperatura de aproximadamente 80°C durante aproximadamente 2 h. A continuación, la mezcla se concentra bajo presión reducida para obtener un compuesto de Fórmula 41. El grupo hidroxilo del compuesto de Fórmula 41 se protege entonces usando un grupo protector de hidroxilo para obtener el compuesto de Fórmula 36. Se puede usar cualquier grupo protector de hidroxilo conocido en la técnica para proteger el grupo hidroxilo en el compuesto de Fórmula 41. Los grupos protectores de hidroxilo adecuados y los métodos para eliminarlos están descritos en T.W. Greene *et al*, *Protective Groups in Organic Synthesis* 17-200 (3ª ed. 1999).

10

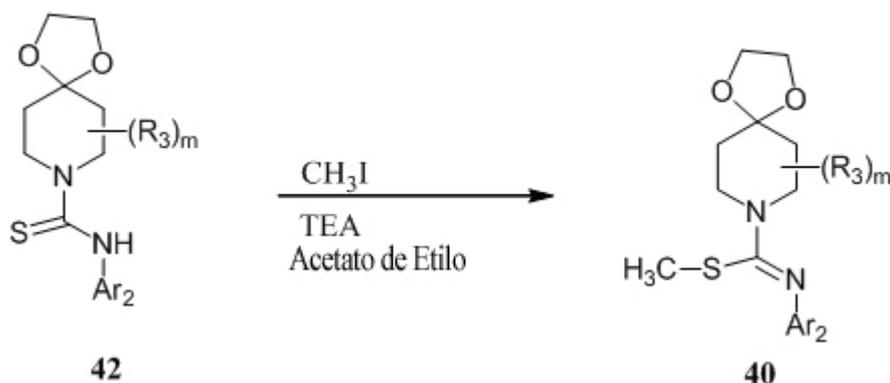
15

[0741] Cuando $m = 1$, R_3 está enlazado a un carbono sp^3 , y 38 es o bien racémico o bien una mezcla de enantiómeros, el Compuesto de Tetrahidropiridilo resultante en el esquema 2.8 también será racémico o mezclas enantioméricas. Si se desea un solo estereoisómero, es posible usar técnicas de separación quiral conocidas en el sector, tales como cromatografía quiral o resolución quiral, para aislar un solo isómero.

20

[0742] El compuesto de Fórmula 40 se puede obtener según se muestra a continuación en el esquema 2.10.

Esquema 2.10



donde Ar₂, R₃, y m son según se ha definido anteriormente.

5

[0743] Una solución de un compuesto de Fórmula 42 (aproximadamente 0,6mmol), obtenida según lo descrito anteriormente en la sección 4.4.2.2, en DCM se hace reaccionar con yodometano (aproximadamente 0,9mmol) en aproximadamente 3mL de tetrahidrofurano con agitación a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 12 h. Se retira de la mezcla bajo presión reducida el exceso de yodometano. A continuación, una solución de trietilamina (aproximadamente 1,74 mmol) en aproximadamente 2,5mL de acetato de etilo se adiciona a la mezcla, la cual se deja bajo agitación durante aproximadamente 2 h. La mezcla se concentra entonces bajo presión reducida para obtener el compuesto de Fórmula 40 el cual entonces puede tratarse de forma adicional si se desea. En una realización, el compuesto de Fórmula 40 se cromatografía usando cromatografía en columna o con recristalización.

10

15 5.5.2.5 Métodos para la elaboración de los compuestos de tetrahidropiridilo donde X es N-OR₁₀

[0744] Los Compuestos de Tetrahidropiridilo donde X es N-OR₁₀ pueden obtenerse al hacer reaccionar un Compuesto de Tetrahidropiridilo donde X es N-OH, obtenido según lo descrito anteriormente en el Esquema 2.8, con L-(C₁-C₄)alquilo, donde L es -I, -Br, -Cl, o -F, en presencia de aproximadamente 3 eq. de trietilamina en THF, con agitación a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 12 h o aproximadamente 50°C durante aproximadamente 3 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para obtener un residuo. El residuo se cromatografía entonces usando cromatografía en columna de gel de sílice eluida con una elución con gradiente desde 100:0 hexano:acetato de etilo hasta 25:75 hexano:acetato de etilo para obtener los Compuestos de Tetrahidropiridilo donde X es N-OR₁₀. En una realización, L es -I o -Br.

20

25

5.5.3 Métodos para la elaboración de compuestos de fórmula I donde W es N y la línea discontinua está ausente

[0745] Los compuestos de Fórmula I donde W es N y la línea discontinua está ausente, es decir, "Compuestos de Piperazina", se pueden elaborar usando síntesis orgánica convencional o mediante los siguientes métodos ilustrativos mostrados en los esquemas a continuación.

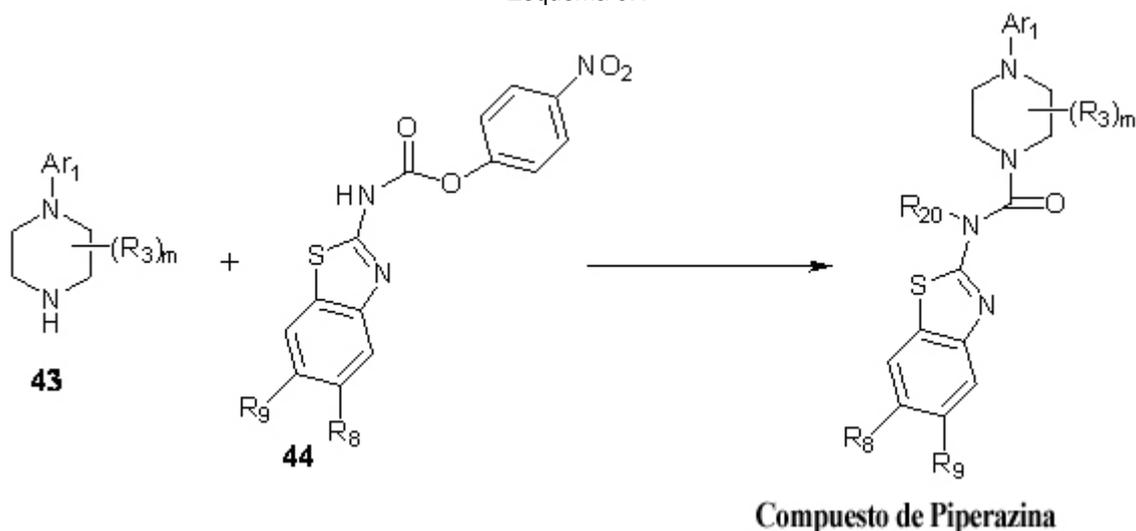
30

5.5.3.1 Métodos para la elaboración de compuestos de piperazina donde X es O y Ar₂ es un grupo benzotiazolilo

[0746] Los Compuestos de Piperazina donde X es O, Ar₂ es un grupo benzotiazolilo, y R₂₀ es -H, se pueden obtener mediante el siguiente método ilustrativo que se muestra en el esquema 3.1:

35

Esquema 3.1



donde Ar₁, R₃, R₈, R₉ y m son según se ha definido anteriormente.

5

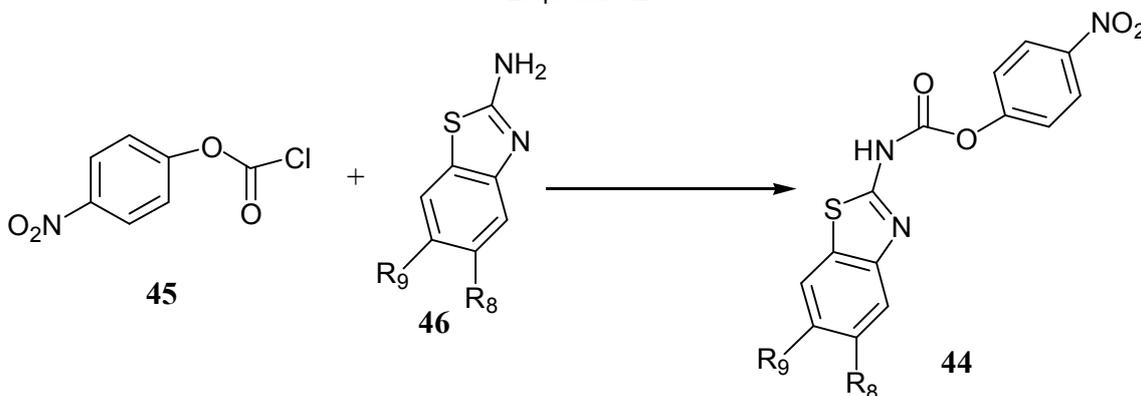
[0747] Un compuesto de Fórmula 44 (aproximadamente 2mmol) se disuelve en un disolvente orgánico aprótico (aproximadamente 3mL). Se le adiciona a la solución resultante un compuesto de Fórmula 43 (aproximadamente 2mmol) y la mezcla de reacción se deja bajo agitación durante aproximadamente 10 min. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para obtener los Compuestos de Piperazina donde X es O, Ar₂ es un grupo benzotiazolilo, y R₂₀ es -H. Dichos Compuestos de Piperazina pueden ser cromatografiados sobre una columna de sílice eluida con 5:95 acetato de etilo:hexano.

10

[0748] El compuesto de Fórmula 44 se puede obtener según se muestra a continuación en el esquema 3.2:

15

Esquema 3.2



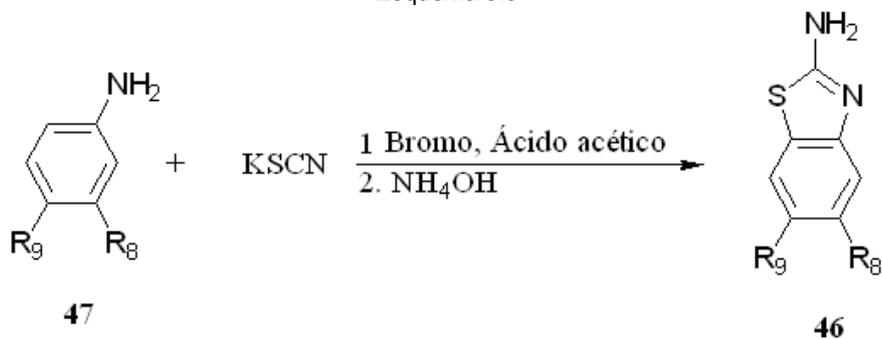
donde R₈ y R₉ son según se ha definido anteriormente.

20

[0749] Un compuesto de Fórmula 45 (aproximadamente 0,75mmol) en un disolvente orgánico aprótico (aproximadamente 0,04M) se enfría a aproximadamente 0°C. A la solución enfriada se le adiciona lentamente una solución de un compuesto de Fórmula 46 (aproximadamente 0,75mmol) en un disolvente orgánico aprótico (aproximadamente 0,4M). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante aproximadamente 5 minutos y se adiciona aproximadamente 0,75mmol de trietilamina a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se deja calentar entonces a una temperatura de aproximadamente 25°C y se concentra bajo presión reducida para obtener el compuesto de Fórmula 44. El compuesto de Fórmula 45 está disponible comercialmente, por ejemplo, en Sigma-Aldrich. Los compuestos de Fórmula 46 están disponibles comercialmente o pueden ser preparados mediante el siguiente método ilustrativo que se muestra a continuación en el esquema 3.3:

25

Esquema 3.3



donde R_8 y R_9 son según se ha definido anteriormente.

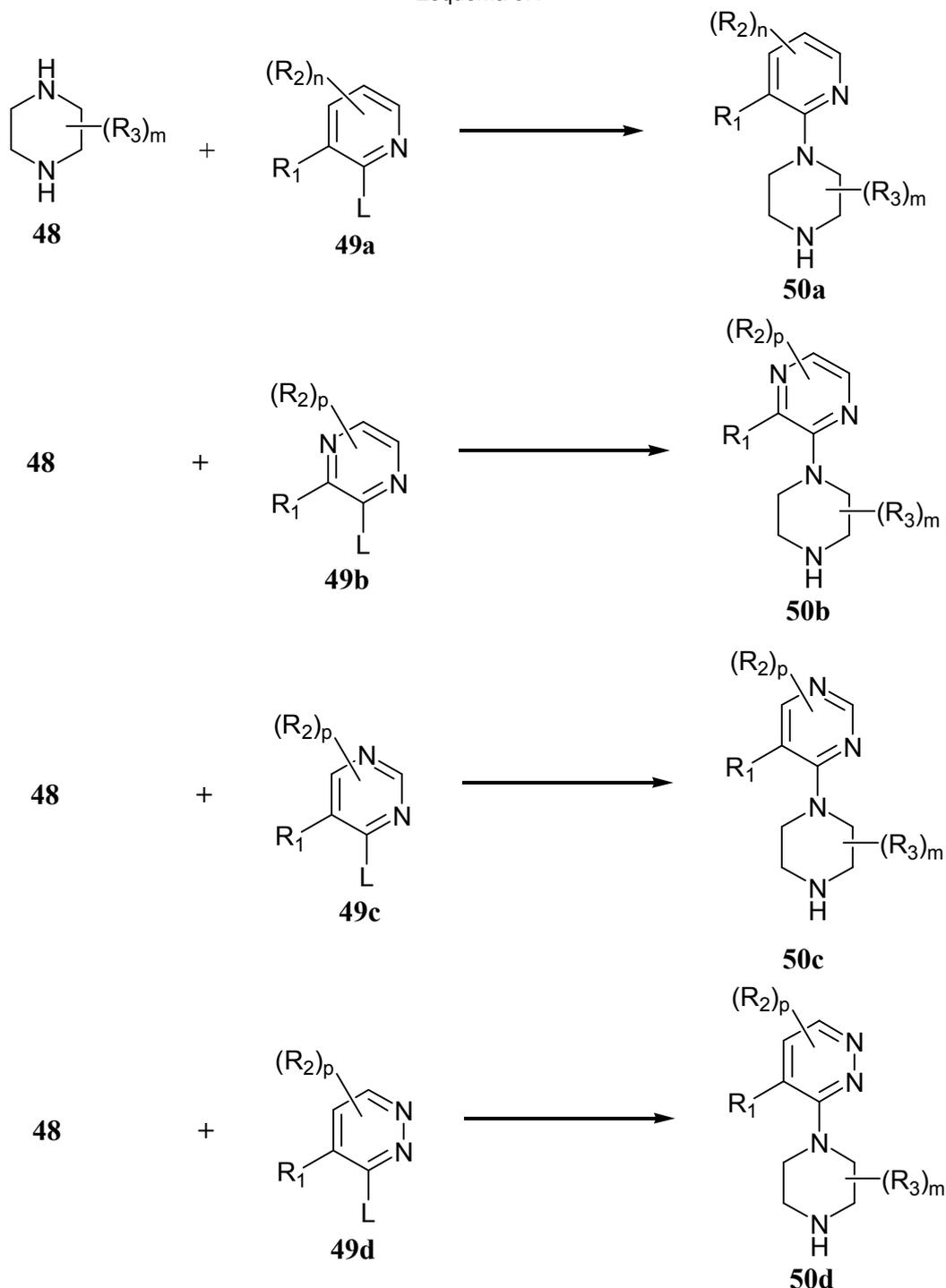
5

[0750] Se adiciona mediante goteo una solución de bromo (aproximadamente 74mmol) en aproximadamente 25mL de ácido acético glacial a una solución agitada de anilina 47 (aproximadamente 74mmol) y tiocianato de potasio (aproximadamente 148mmol) en aproximadamente 100mL de ácido acético glacial. El matraz que contiene el bromo en ácido acético se enjuaga entonces con aproximadamente 15mL de ácido acético que se combina con la solución de anilina 47. La mezcla de reacción se agita vigorosamente a una temperatura de aproximadamente 25°C entre aproximadamente 2 h y aproximadamente 24 h. A continuación, la mezcla de reacción se vierte sobre hielo triturado (aproximadamente 500mL) y el pH de la mezcla resultante se ajusta a un valor de aproximadamente 10 usando hidróxido de amonio para proporcionar un precipitado. Se recoge el precipitado resultante mediante filtración y se recristaliza a partir de tolueno para proporcionar el compuesto de Fórmula 46. Los compuestos de Fórmula 47 están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica.

15

[0751] El compuesto de Fórmula 50a-d se puede obtener según se muestra a continuación en el esquema 3.4:

Esquema 3.4



donde R_1 , R_2 , R_3 , m , n , y p son según se ha definido anteriormente y L es un halógeno.

5

[0752] Un compuesto de Fórmula 49a-d (aproximadamente 20mmol) se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula 48 (aproximadamente 27,5mmol) en aproximadamente 15mL de DMSO en presencia de trietilamina (aproximadamente 30mmol), opcionalmente con calentamiento, durante aproximadamente 24 h para obtener un compuesto de Fórmula 50a-d. El compuesto de Fórmula 50a-d se aísla de la mezcla de reacción y si se desea, se trata de forma adicional. En una realización, el compuesto de Fórmula 50a-d se cromatografía usando cromatografía en columna o recristalización.

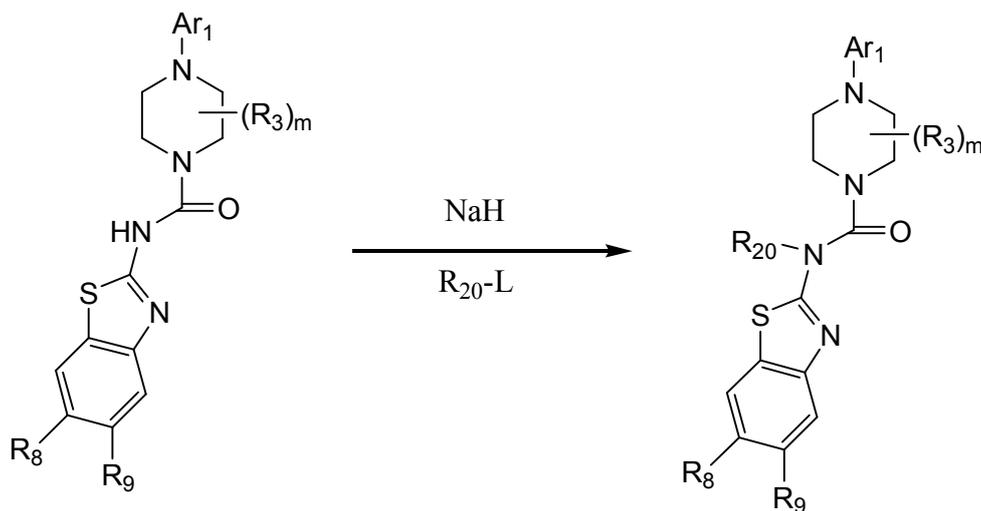
10

[0753] Los compuestos de Fórmula 48 y 49a-d están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica. El compuesto de Fórmula 48 donde m es 0 y el compuesto de Fórmula 48 donde m es

1 y R₃ es (R) -CH₃ o (S) -CH₃ están disponibles comercialmente, por ejemplo, en Sigma-Aldrich. En una realización, L es bromuro, cloruro o yoduro.

5 [0754] Los Compuestos de Piperazina donde X es O, Ar₂ es un grupo benzotiazolilo, y R₂₀ es -(C₁-C₄)alquilo se pueden obtener mediante el siguiente método ilustrativo que se muestra a continuación en el esquema 3.5:

Esquema 3.5



10

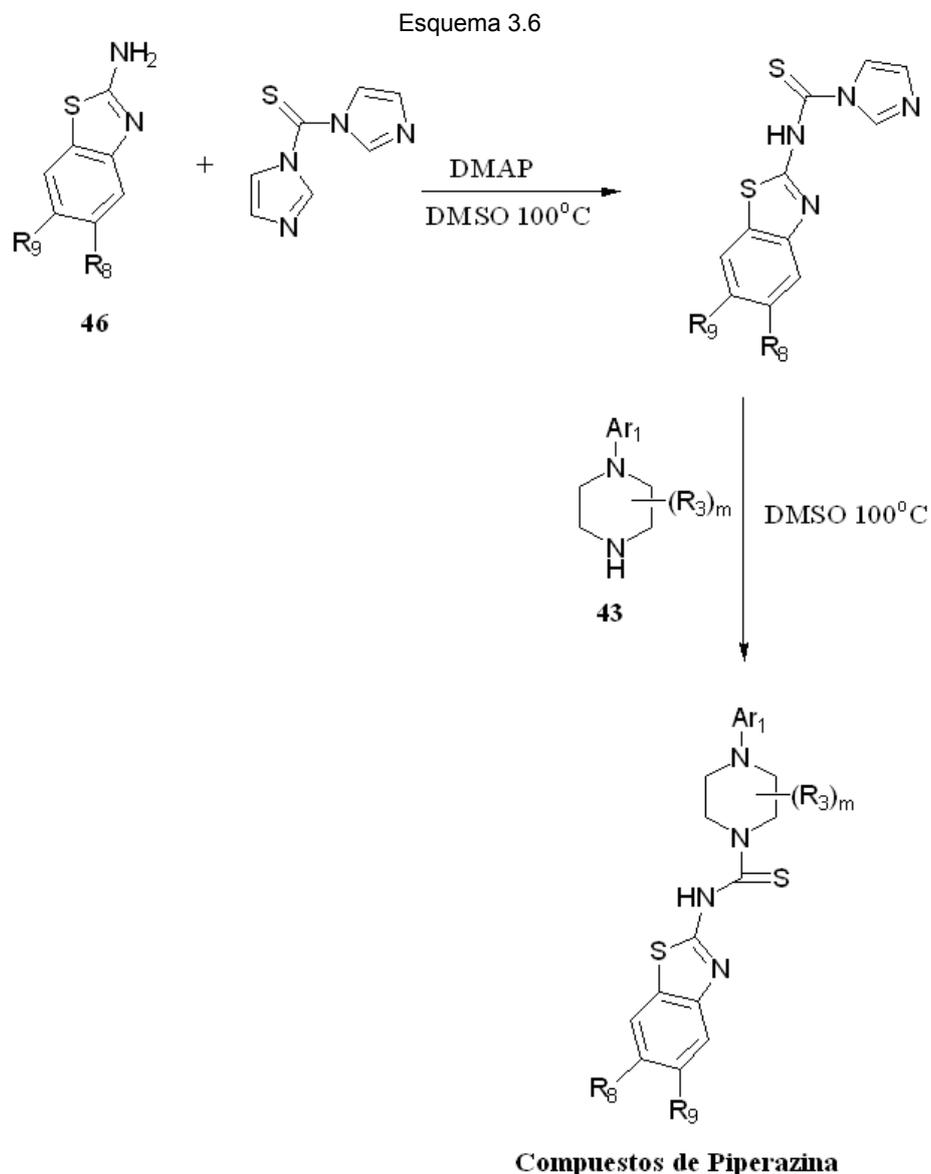
donde Ar₁, R₃, R₈, R₉, R₂₀, y m son según se ha definido anteriormente y L es un halógeno.

15 [0755] Se adiciona una solución de NaH (aproximadamente 2 eq.) en DMF a una solución de un Compuesto de Piperazina donde X es O, Ar₂ es un grupo benzotiazolilo y R₂₀ es -H (aproximadamente 1eq.), obtenido según se ha descrito anteriormente en el Esquema 3.1, en DMF a 0°C. La mezcla de reacción se deja calentar a una temperatura de aproximadamente 25°C durante aproximadamente 1 h. A la mezcla resultante se le adiciona aproximadamente 1,2eq de un haluro de alquilo, R₂₀-L, y la mezcla de reacción se deja bajo agitación hasta que se forman los Compuestos de Piperazina donde X es O, Ar₂ es un grupo benzotiazolilo, y R₂₀ es -(C₁-C₄)alquilo. El progreso de la reacción se puede monitorizar usando técnicas analíticas convencionales incluyendo, aunque sin carácter limitativo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC), cromatografía en columna, cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía en columna, cromatografía de gases, espectrometría de masas y espectroscopia de resonancia magnética nuclear tal como ¹H y ¹³C NMR. Si se desea, los Compuestos de Piperazina se pueden aislar y tratar de forma adicional. En una realización, el Compuesto de Piperazina se aísla al eliminar el disolvente bajo presión reducida. En otra realización, el Compuesto de Piperazina se aísla mediante extracción. Los Compuestos de Piperazina se pueden tratar de forma adicional, por ejemplo mediante cromatografía en columna o recristalización.

25

5.5.3.2 Métodos para la elaboración de compuestos de piperazina donde X es S y Ar₂ es un grupo benzotiazolilo

30 [0756] Los compuestos de Piperazina donde X es S, Ar₂ es un grupo benzotiazolilo, y R₂₀ es -H se pueden obtener mediante el siguiente método ilustrativo en el esquema 3.6.



donde Ar₁, R₃, R₈, R₉ y m son según se ha definido anteriormente.

5

[0757] Un compuesto de Fórmula 46 (aproximadamente 2mmol), 1,1'-tiocarbonyldiimidazol (aproximadamente 2mmol) (Sigma-Aldrich), y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (Sigma-Aldrich) se suspenden en DMSO (aproximadamente 3mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C y la mezcla resultante se calienta a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 6 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura de aproximadamente 25°C y un compuesto de Fórmula 43 (aproximadamente 2mmol) se adiciona a la mezcla de reacción y se calienta la mezcla de reacción a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para obtener Compuestos de Piperazina donde X es S, Ar₂ es un grupo benzotiazolilo, y R₂₀ es -H. Los Compuestos de Piperazina se pueden cromatografiar en una columna de sílice eluida con 5:95 acetato de etilo:hexano.

10

15

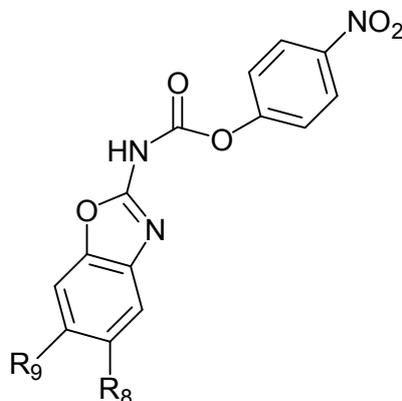
[0758] Los Compuestos de Piperazina donde X es S, Ar₂ es un grupo benzotiazolilo, y R₂₀ es -(C₁-C₄)alquilo se pueden obtener mediante un método análogo al método usado para obtener Compuestos de Piperazina donde X es O, Ar₂ es un grupo benzotiazolilo, y R₂₀ es -(C₁-C₄)alquilo según lo descrito anteriormente en el Esquema 3.5 excepto que, en lugar del Compuesto de Piperazina donde X es O, Ar₂ es un grupo benzotiazolilo, y R₂₀ es -H, se usa un Compuesto de Piperazina donde X es S, Ar₂ es un grupo benzotiazolilo, y R₂₀ es -H, obtenido según lo descrito anteriormente en el Esquema 3.6.

20

5.5.3.3 Métodos para la elaboración de compuestos de piperazina donde X es O y Ar₂ es un grupo benzooxazolilo

[0759] Los Compuestos de Piperazina donde X es O, Ar₂ es un grupo benzooxazolilo, y R₂₀ es -H se pueden obtener mediante un método análogo al usado para obtener los Compuestos de Piperazina donde X es O, Ar₂ es un benzotiazolilo, y R₂₀ es -H según se describe en la sección 5.4.3.1, esquema 3.1, excepto que, en lugar del compuesto de Fórmula 44, se usa un compuesto de Fórmula 51, mostrado a continuación:

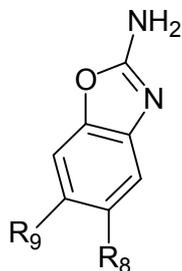
5



51

donde R₈ y R₉ son según se ha definido anteriormente.

10 [0760] El compuesto de Fórmula 51 se puede obtener mediante un método análogo al usado para obtener el compuesto de Fórmula 44 según se ha descrito anteriormente en el Esquema 3.2 excepto que, en lugar del compuesto 46, se usa un compuesto de Fórmula 52, mostrado a continuación,



52

15

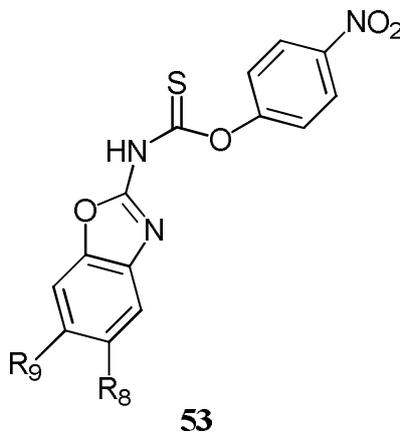
donde R₈ y R₉ son según se ha definido anteriormente.

5.5.3.4 Métodos para la elaboración de compuestos de piperazina donde X es S y Ar₂ es un grupo benzooxazolilo

20

[0761] Los Compuestos de Piperazina donde X es S, Ar₂ es un grupo benzooxazolilo, y R₂₀ es -H se pueden obtener mediante un método análogo al usado para obtener los Compuestos de Piperazina descritos anteriormente en el Esquema 3.6 excepto que se usa un compuesto de Fórmula 53 en lugar del compuesto de Fórmula 44. El compuesto de Fórmula 53 se puede obtener según se ha descrito anteriormente.

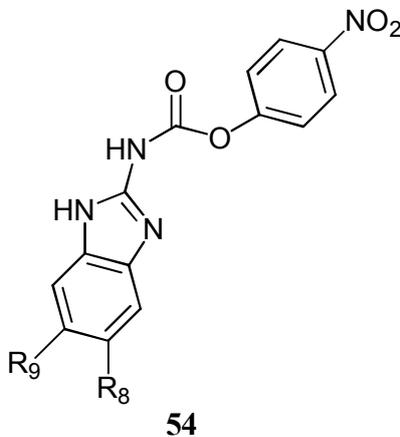
25



5 **[0762]** Los Compuestos de Piperazina donde X es S, Ar₂ es un grupo benzooxazolilo, y R₂₀ es -(C₁-C₄)alquilo se pueden obtener por medio de un método análogo al método usado para obtener los Compuestos de Piperazina descritos anteriormente en el Esquema 3.5 excepto que, en lugar del Compuesto de Piperazina donde X es O, Ar₂ es un grupo benzotiazolilo, y R₂₀ es -H, se usa un Compuesto de Piperazina donde X es S, Ar₂ es un grupo benzooxazolilo, y R₂₀ es -H, obtenido según se ha descrito anteriormente.

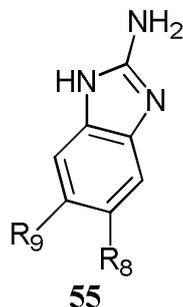
10 **5.5.3.5 Métodos para la elaboración de compuestos de piperazina donde X es O y Ar₂ es un grupo benzoimidiazolilo**

15 **[0763]** Los Compuestos de Piperazina donde X es O, Ar₂ es un grupo benzoimidiazolilo, la amida R₂₀ es -H, y el grupo benzoimidiazolilo R₂₀ es -H, se pueden obtener por medio de un método análogo al usado para obtener los Compuestos de Piperazina descritos anteriormente en el Esquema 3.1 excepto que, en lugar del compuesto de Fórmula 44, se usa un compuesto de Fórmula 54, mostrado a continuación,

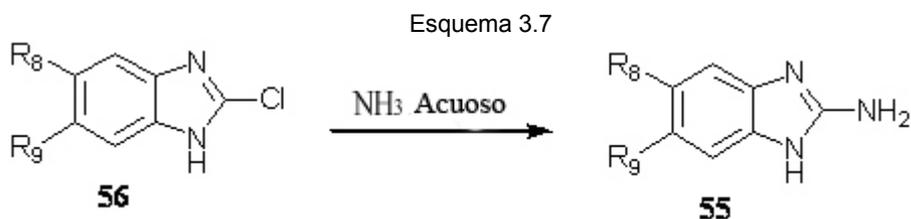


20 donde R₈ y R₉ son según se ha definido anteriormente.

[0764] El Compuesto de Fórmula 54 se puede obtener por medio de un método análogo al usado para obtener el compuesto de Fórmula 44 según se describe en la sección 5.4.3.1, Esquema 3.2, excepto que, en lugar del compuesto de Fórmula 46 se usa un compuesto de Fórmula 55, mostrado a continuación,



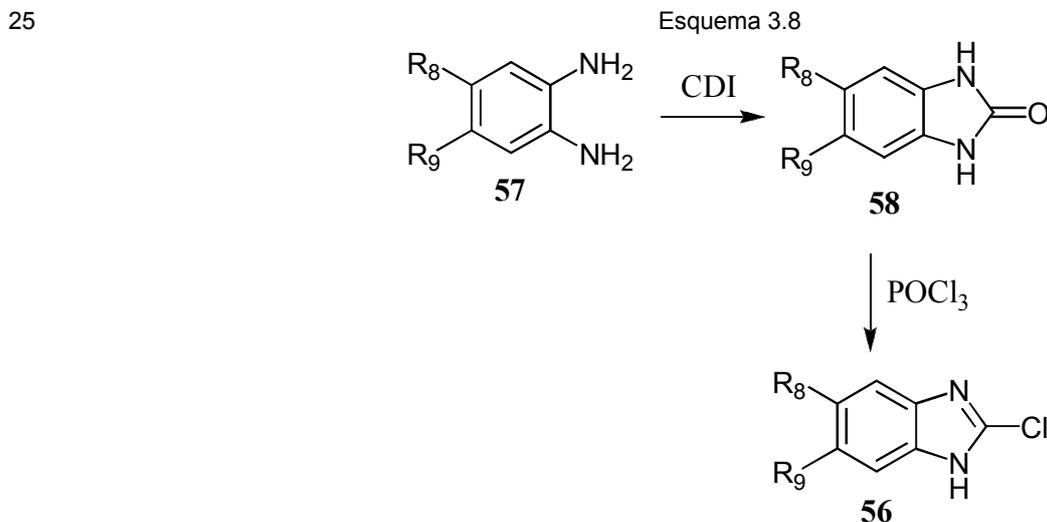
5 donde R_8 y R_9 son según se ha definido anteriormente. Los compuestos de Fórmula 55 están comercialmente disponibles o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica. Un procedimiento ilustrativo para obtener el compuesto 55, se muestra a continuación en el Esquema 3.7:



10 donde R_8 y R_9 son según se ha definido anteriormente.

15 **[0765]** Un compuesto de Fórmula 56 (aproximadamente 1mmol), preparado según se describe más adelante en el Esquema 3.11, se disuelve en amoníaco acuoso en exceso en un tubo sellado y se calienta a una temperatura de entre aproximadamente 140°C y 150°C durante aproximadamente 72 h. La mezcla se enfría a una temperatura de aproximadamente 25°C y se concentra bajo presión reducida para obtener un residuo. En otra realización, la mezcla se enfría a una temperatura de aproximadamente 25°C, se extrae con un disolvente orgánico, la fase orgánica se separa de la fase acuosa, y la fase orgánica se concentra bajo presión reducida para obtener un residuo. Si se desea, el residuo se trata de forma adicional para obtener el compuesto de Fórmula 55. En una realización, el residuo se recristaliza. En otra realización el residuo se cromatografía usando cromatografía flash.

20 **[0766]** Los compuestos de Fórmula 56 están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica. Un método ilustrativo para preparar el compuesto de Fórmula 56 se muestra a continuación en el Esquema 3.8:



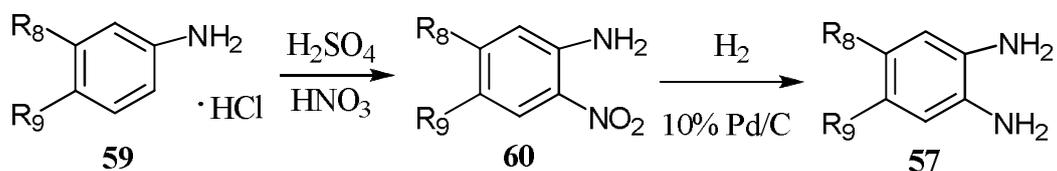
donde R_8 y R_9 son según se ha definido anteriormente.

5 [0767] Un compuesto de Fórmula 57 (aproximadamente 5 mmol hasta aproximadamente 10mmol) y di(1*H*-imidazol-1-il)metanona (CDI, aproximadamente 2 eq) se disuelven en THF (aproximadamente 50mL hasta aproximadamente 70mL) y la mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante aproximadamente 4 horas. A continuación la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para obtener un residuo. Al residuo se le adiciona acetato de etilo (aproximadamente 50mL) y el material insoluble resultante se recoge mediante filtración y se lava con acetato de etilo para obtener un compuesto de Fórmula 58. A continuación, se hace reaccionar el compuesto de Fórmula 58 con POC₃ de acuerdo con el procedimiento descrito en *J. Med. Chem.* 40:586-593 (1997) para obtener el compuesto de Fórmula 56.

10 [0768] Los compuestos de Fórmula 57 están comercialmente disponibles o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica. Un procedimiento ilustrativo para obtener un compuesto de Fórmula 57 se muestra a continuación en el Esquema 3.9:

Esquema 3.9

15

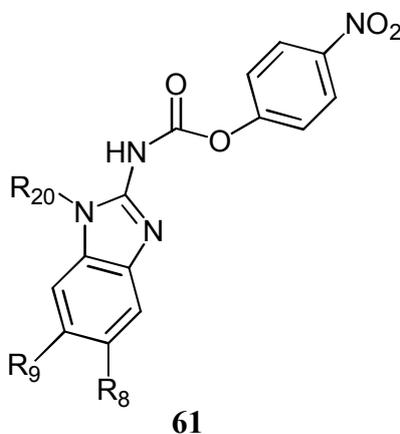


donde R_8 y R_9 son según se ha definido anteriormente.

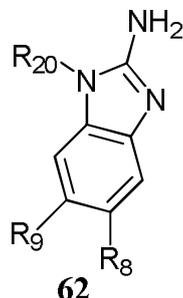
20 [0769] Se disuelve Clorhidrato de Anilina 59 (aproximadamente 12mmol) en ácido sulfúrico concentrado (aproximadamente 10mL) a 0°C y la solución resultante se enfría a una temperatura de aproximadamente -13°C a aproximadamente -15°C. A la solución resultante se le adiciona aproximadamente 1mL de ácido nítrico al 70% durante un periodo de tiempo de aproximadamente 30 min. y la mezcla resultante se deja bajo agitación durante aproximadamente 2 h a una temperatura de entre aproximadamente -13°C y aproximadamente -15°C. La mezcla de reacción se vierte en agua helada (aproximadamente 100mL), se neutraliza con 5% a 10% de hidróxido de sodio acuoso, y se extrae con aproximadamente 50mL de cloroformo. La capa de cloroformo se separa de la capa acuosa. La concentración bajo presión reducida proporciona un residuo que se cromatografía usando cromatografía flash (columna de sílice y eluyente de cloroformo) para obtener un compuesto de Fórmula 60. El compuesto de Fórmula 60 se disuelve en etanol (aproximadamente 50mL) y se hidrogena durante aproximadamente 12 h a una temperatura de aproximadamente 25°C usando paladio 10% sobre carbón como catalizador. El catalizador se retira mediante filtración y el etanol se retira bajo presión reducida para obtener un residuo que se cromatografía usando cromatografía flash (Gel de sílice eluida con 20:1 diclorometano:metanol) para obtener el compuesto de Fórmula 57. Los compuestos de Fórmula 59 están comercialmente disponibles o pueden ser preparados mediante procedimientos conocidos en la técnica.

35 [0770] Los Compuestos de Piperazina en los que X es O, Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo, la amida R₂₀ es -H, y el grupo benzoimidazolilo R₂₀ es -(C₁-C₄)alquilo pueden obtenerse por un método análogo al usado para obtener los Compuestos de Piperazina donde X es O, Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo, la amida R₂₀ es -H, y el grupo benzoimidazolilo R₂₀ es -H excepto que, en lugar del compuesto de Fórmula 54, se usa un compuesto de Fórmula 61, que se muestra a continuación,

40



donde R_8 , R_9 , y R_{20} son según se ha definido anteriormente. El compuesto de Fórmula 61 puede obtenerse mediante un método análogo al que se usa para obtener el compuesto de Fórmula 54 excepto que, en lugar del compuesto de Fórmula 55, se usa un compuesto de Fórmula 62, que se muestra a continuación,

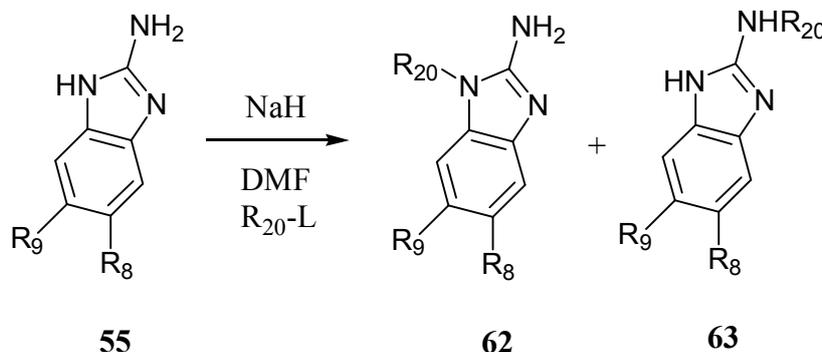


5

donde R_8 , R_9 , y R_{20} son según se ha definido anteriormente. El compuesto de Fórmula 62 se puede obtener según se muestra a continuación en el esquema 3.10.

10

Esquema 3.10



donde R_8 , R_9 , y R_{20} son según se ha definido anteriormente y L es un halógeno.

15

[0771] Se adiciona NaH (aproximadamente 2 eq) a una solución de un compuesto de Fórmula 55 en DMF a 0°C y la mezcla resultante se deja bajo agitación y se deja entibiar hasta una temperatura de aproximadamente 25°C durante un periodo de aproximadamente una hora. A continuación se adiciona un haluro de alquilo, $R_{20}\text{-L}$, (aproximadamente 1 eq.) a la solución y la mezcla de reacción se deja bajo agitación hasta que se produce una mezcla de un compuesto de Fórmula 62 y un compuesto de Fórmula 63. En una realización, el haluro de alquilo es un yoduro de alquilo. La formación del compuesto de Fórmula 62 y el compuesto de Fórmula 63 se puede monitorizar mediante métodos analíticos conocidos en la técnica que incluyen, aunque sin carácter limitativo, aquellos descritos anteriormente. Posteriormente se adiciona agua a la mezcla de reacción para producir un precipitado del compuesto de Fórmula 62 y el compuesto de Fórmula 63, que se recogen mediante filtración. A continuación se separan el compuesto de Fórmula 62 y el compuesto de Fórmula 63 para obtener el compuesto de Fórmula 62. El compuesto de Fórmula 62 y el compuesto de Fórmula 63 pueden ser separados mediante métodos conocidos en la técnica que incluyen, aunque sin carácter limitativo, la cromatografía de columna, TLC preparativa, HPLC preparativa, y GC preparativa.

20

25

30

5.5.3.6 Métodos para la elaboración de compuestos de piperazina donde X es S y Ar_2 es un grupo benzoimidiazolilo

[0772] Los Compuestos de Piperazina donde X es S, Ar_2 es un grupo benzoimidiazolilo, la tioamida R_{20} es -H, y el grupo benzoimidiazolilo R_{20} es -H se pueden obtener por un método análogo al usado para obtener los Compuestos de Piperazina según se ha descrito anteriormente en el esquema 3.6 excepto que se usa un compuesto de Fórmula 55 en lugar del compuesto de Fórmula 46. El compuesto de Fórmula 55 puede obtenerse según se ha descrito anteriormente.

35

[0773] Los Compuestos de Piperazina donde X es S, Ar_2 es un grupo benzoimidiazolilo, la tioamida R_{20} es -H, y el grupo benzoimidiazolilo R_{20} es $-(C_1\text{-}C_4)$ alquilo pueden obtenerse mediante un método análogo al usado para obtener Compuestos de Piperazina según se describen en la sección 5.4.3.2, esquema 3.6, excepto que se usa un compuesto de Fórmula 62 en lugar del compuesto de Fórmula 46. El compuesto de Fórmula 62 puede obtenerse según se ha descrito anteriormente.

40

5 [0774] Los Compuestos de Piperazina donde X es S, Ar₂ es un grupo benzoimidiazolilo, la tioamida R₂₀ es -(C₁-C₄)alquilo, y el grupo benzoimidiazolilo R₂₀ es -H pueden obtenerse por medio de un método análogo al usado para obtener los Compuestos de Piperazina según se ha descrito anteriormente en el Esquema 3.5 excepto que se usa el compuesto de Piperazina en el que X es S y cada R₂₀ es -H, preparado según se ha descrito anteriormente, en lugar de los compuestos de Piperazina en los que X es O y la amida R₂₀ es -H.

10 [0775] Los Compuestos de Piperazina donde X es S, Ar₂ es un grupo benzoimidiazolilo, la tioamida R₂₀ es -(C₁-C₄)alquilo, y el grupo benzoimidiazolilo R₂₀ es -(C₁-C₄)alquilo pueden obtenerse mediante un método análogo al usado para obtener los Compuestos de Piperazina donde X es O y R₂₀ es -(C₁-C₄)alquilo según se ha descrito anteriormente en el Esquema 3.5 excepto que se usa el Compuesto de Piperazina en el que X es S, la tioamida R₂₀ es -H, y el grupo benzoimidiazolilo R₂₀ es -(C₁-C₄)alquilo, preparado según se ha descrito anteriormente, en lugar del compuesto de Piperazina donde X es O y R₂₀ es -H.

15 [0776] Los disolventes orgánicos apróticos adecuados para usarse en los métodos ilustrativos incluyen, aunque sin carácter limitativo, DCM, DMSO, cloroformo, tolueno, benceno, acetonitrilo, tetracloruro de carbono, pentano, hexano, ligroína y éter dietílico. En una realización, el disolvente orgánico aprótico es DCM.

20 [0777] Ciertos Compuestos de Piperazina pueden tener uno o más centros asimétricos y por lo tanto existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Un Compuesto de Piperazina puede tener la forma de un diastereómero o de un isómero óptico. En consecuencia, el invento abarca Compuestos de Piperazina y sus usos según se ha descrito en la presente, en forma de sus isómeros ópticos, diastereómeros y mezclas de los mismos, incluyendo una mezcla racémica.

25 [0778] Adicionalmente, uno o más átomos de hidrógeno, carbono o de otro tipo, de un Compuesto de Piperazina se pueden sustituir por un isótopo de los átomos de hidrógeno, carbono o de otro tipo. Dichos compuestos, que entran dentro del alcance de la invención, son útiles como herramientas de investigación y diagnóstico en estudios farmacocinéticos del metabolismo y en ensayos de unión.

30 5.6 Usos terapéuticos de compuestos de fórmula I

[0779] De acuerdo con la invención, los compuestos de la invención se administran a un animal con necesidad de tratamiento o prevención de una Condición.

35 [0780] En una realización, se puede usar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención para tratar o prevenir cualquier condición que se pueda tratar o prevenir al inhibir el TRPV1. Ejemplos de Condiciones que se pueden tratar o prevenir al inhibir el TRPV1 incluyen, aunque sin carácter limitativo: dolor, UI, una úlcera, IBD e IBS.

40 [0781] Los compuestos de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, se pueden usar para tratar o prevenir el dolor agudo o crónico. Entre los ejemplos de dolor que se puede tratar o prevenir usando los compuestos de la invención, se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, el dolor por cáncer, el dolor de parto, el dolor por infarto de miocardio, el dolor pancreático, el dolor cólico, el dolor postoperatorio; el dolor de cabeza, el dolor muscular, el dolor artrítico, y el dolor asociado a una enfermedad periodontal, incluyendo la gingivitis y la periodontitis.

45 [0782] Los compuestos de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, también se pueden usar para tratar o prevenir dolor asociado a una inflamación o a una enfermedad inflamatoria en un animal. Dicho dolor puede aparecer cuando existe una inflamación del tejido corporal que puede ser una respuesta inflamatoria local y/o una inflamación sistémica. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar o prevenir dolor asociado a enfermedades inflamatorias incluyendo, aunque sin limitarse a las mismas: el rechazo en el trasplante de órganos; lesiones por reoxigenación resultantes del trasplante de órganos (véase *J. Mol. Cell Cardiol.* 31:297-303 (1999) de Grupp *et al.*) incluyendo, aunque sin limitarse a los mismos, el trasplante del corazón, el pulmón, el hígado, o el riñón; enfermedades inflamatorias crónicas de las articulaciones, incluyendo artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades óseas asociadas a un aumento de la resorción ósea; enfermedades inflamatorias intestinales, tales como la ileítis, la colitis ulcerosa, el síndrome de Barrett, y la enfermedad de Crohn; enfermedades inflamatorias de los pulmones, tales como el asma, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, y la enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas; enfermedades inflamatorias del ojo, incluyendo la distrofia corneal, el tracoma, la oncocercosis, la uveítis, la oftalmítis simpática y la endoftalmítis; enfermedades inflamatorias crónicas de las encías, incluyendo gingivitis y periodontitis; tuberculosis; lepra; enfermedades inflamatorias del riñón, incluyendo complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; enfermedades inflamatorias de la piel, incluyendo esclerodermatitis, soriasis y eccemas; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, incluyendo enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración asociada al SIDA y la enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomielitis, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, y la encefalitis viral o autoinmune; enfermedades autoinmunes, incluyendo diabetes mellitus de Tipo I y Tipo II; complicaciones diabéticas, incluyendo, aunque sin limitarse a las mismas, cataratas diabéticas, glaucoma, retinopatía, nefropatía (tal como microalbuminuria y nefropatía diabética progresiva), polineuropatía, mononeuropatías, neuropatía

autonómica, gangrena de los pies, enfermedad arterial coronaria aterosclerótica, enfermedad arterial periférica, coma hiperglicémico-hiperosmolar no cetósico, úlceras en los pies, problemas en las articulaciones, y una complicación en la piel o en la membrana mucosa (tal como una infección, máculas tibiales, una infección candidiásica o una necrobiosis lipoidica diabetorum); vasculitis por inmunocomplejos, y lupus eritematoso sistémico (SLE); enfermedades inflamatorias del corazón, tales como una cardiomiopatía, una enfermedad cardíaca isquémica, hipercolesterolemia, y arterioesclerosis; así como otras diversas enfermedades que puedan tener componentes inflamatorios significativos, incluyendo preeclampsia, insuficiencia hepática crónica, trauma cerebral y de la médula espinal, y cáncer. Los compuestos de la invención también se pueden usar para inhibir, tratar o prevenir dolor asociado a una enfermedad inflamatoria que, por ejemplo, puede ser una inflamación sistémica del cuerpo, ejemplificada por un shock grampositivo o gramnegativo, un shock hemorrágico o anafiláctico, o un shock inducido por la quimioterapia contra el cáncer en respuesta a citoquinas proinflamatorias, por ejemplo, un shock asociado a citoquinas proinflamatorias. Dicho shock lo puede inducir, por ejemplo, un agente quimioterapéutico que se administre como tratamiento para el cáncer.

[0783] Los Compuestos de fórmula I, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, se pueden usar para tratar o prevenir la UI. Entre los ejemplos de UI tratable o prevenible usando los Compuestos de fórmula I se incluyen, aunque sin limitarse a las mismas, incontinencia de urgencia, incontinencia de esfuerzo, incontinencia por rebosamiento, incontinencia neurogénica, e incontinencia total.

[0784] Los Compuestos de fórmula I, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, se pueden usar para tratar o prevenir una úlcera. Entre los ejemplos de úlceras tratables o prevenibles usando los Compuestos de fórmula I se incluyen, aunque sin limitarse a las mismas, una úlcera duodenal, una úlcera gástrica, una úlcera marginal, una úlcera esofágica, o una úlcera de estrés.

[0785] Los Compuestos de fórmula I, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, se pueden usar para tratar o prevenir la IBD, incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

[0786] Los Compuestos de fórmula I, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, se pueden usar para tratar o prevenir el IBS. Entre los ejemplos de IBS tratables o prevenibles usando los Compuestos de fórmula I se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, el IBS de tipo colon espástico y el IBS con estreñimiento predominante.

[0787] Los solicitantes creen que los compuestos de Fórmula I, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, son antagonistas para el TRPV1. La invención también se refiere a métodos *in vitro* para inhibir la función de TRPV1 en una célula, que comprenden hacer entrar en contacto una célula capaz de expresar TRPV1 con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula III, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Este método se puede usar *in vitro*, por ejemplo, como un ensayo para seleccionar células que expresan TRPV1, y que por consiguiente son útiles como parte de un ensayo para seleccionar compuestos útiles para tratar o prevenir el dolor, UI, una úlcera, IBD o IBS. En una realización, el compuesto de fórmula III es útil para tratar o prevenir el dolor en un animal. En otra realización, el compuesto de la invención es útil para tratar o prevenir UI en un animal. En otra realización, el compuesto de la invención es útil para tratar o prevenir una úlcera en un animal. En otra realización, el compuesto de la invención es útil para tratar o prevenir IBD en un animal. En otra realización, el compuesto de la invención es útil para tratar o prevenir el IBS en un animal.

[0788] Entre los ejemplos de tejido que comprenden células capaces de expresar el TRPV1 se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, el tejido neuronal, cerebral, renal, urotelial, y vesical. Los métodos para realizar ensayos con células que expresan el TRPV1 son conocidos en la técnica.

5.7 Administración terapéutica/profiláctica y composiciones de la invención

[0789] Debido a su actividad, compuestos de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, son beneficiosamente útiles en la medicina veterinaria y humana. Como se ha descrito anteriormente, los compuestos de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, son útiles para tratar o prevenir una Condición.

[0790] Cuando se administran a un animal, los Compuestos de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administran típicamente como un componente de una composición que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las presentes composiciones, que comprenden un Compuesto de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden administrar oralmente. Los Compuestos de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, también se pueden administrar por cualquier otra vía adecuada, por ejemplo, mediante infusión o inyección en bolo, por absorción a través de los revestimientos epitelial o mucocutáneo (por ejemplo, la mucosa oral, rectal, e intestinal, etcétera) y se pueden administrar junto con otro agente terapéuticamente activo. La administración puede ser sistémica o local. Se conocen varios sistemas de administración, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etcétera, y los mismos se pueden usar para administrar el Compuesto de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 **[0791]** Entre los métodos de administración se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, intradérmico, intramuscular, intraperitoneal, intravenoso, subcutáneo, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmico, rectal, por inhalación, o tópico, particularmente en los oídos, nariz, ojos, o piel. El modo de administración se deja a discreción del profesional. En la mayoría de los casos, la administración dará como resultado la liberación de compuestos de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, a la corriente sanguínea.
- 10 **[0792]** En realizaciones específicas, puede que sea deseable administrar localmente los compuestos de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. Esta opción se puede alcanzar, por ejemplo, y sin ningún sentido limitativo, mediante infusión local durante una cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, en combinación con un apósito después de la cirugía, mediante inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio o enema, o por medio de un implante, siendo dicho implante de un material poroso, no poroso, o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas de *sialastic*, o fibras.
- 15 **[0793]** En ciertas realizaciones, puede que resulte deseable introducir los compuestos de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el sistema nervioso central o el tracto gastrointestinal a través de cualquier vía adecuada, incluyendo la inyección intraventricular, intratecal, y epidural, y un enema. La inyección intraventricular se puede facilitar por medio de un catéter intraventricular, por ejemplo, fijado a un reservorio, tal como un reservorio Ommaya.
- 20 **[0794]** También se puede utilizar la administración pulmonar, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador o un nebulizador, y una formulación con un agente aerosolizante, o a través de perfusión en un surfactante pulmonar de fluorocarbono o sintético. En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención se pueden formular como un supositorio, con aglutinantes y excipientes tradicionales tales como triglicéridos.
- 25 **[0795]** En otra de las realizaciones, los compuestos de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, se pueden administrar en una vesícula, en particular un liposoma (véanse *Science* 249:1527-1533 (1990), de Langer y *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* 317-327 y 353-365 (1989), de Treat et al.).
- 30 **[0796]** Todavía en otra de las realizaciones, los compuestos de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, se pueden administrar en un sistema de liberación controlada o un sistema de liberación sostenida (véase, por ejemplo, *Medical Applications of Controlled Release*, *supra*, vol. 2, págs. 115 a 138 (1984), de Goodson). Se pueden usar otros sistemas de liberación controlada o sostenida descritos en el estudio de Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990). En una de las realizaciones, se puede usar una bomba (Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald et al., *Surgery* 88:507 (1980); y Saudek et al., *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). En otra de las realizaciones, se pueden usar materiales poliméricos (véase *Medical Applications of Controlled Release* (Langer and Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen and Ball eds., 1984); Ranger y Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem* 23:61 (1983); Levy et al., *Science* 228:190 (1985); During et al., *Ann. Neurol.* 25:351 (1989); y Howard et al., *J. Neurosurg.* 71:105 (1989)). Todavía en otra de las realizaciones, un sistema de liberación controlada o sostenida se puede situar en las proximidades de un objetivo de los Compuestos de la invención, por ejemplo, la columna vertebral, el cerebro, o el tracto gastrointestinal, siendo necesaria de este modo solamente una fracción de la dosis sistémica.
- 40 **[0797]** Las presentes composiciones pueden comprender opcionalmente una cantidad adecuada de un excipiente farmacéuticamente aceptable con vistas a proporcionar la forma correspondiente a una administración adecuada para el animal.
- 45 **[0798]** Dichos excipientes farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua y aceites, incluyendo los correspondientes de origen petrolífero, animal, vegetal, o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los excipientes farmacéuticos pueden ser una solución salina, goma arábica, gelatina, engrudo de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Adicionalmente, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes, y colorantes. En una de las realizaciones, los excipientes farmacéuticamente aceptables son estériles cuando se administran a un animal. El agua es un excipiente particularmente útil cuando el Compuesto de fórmula I se administra intravenosamente. Como excipientes líquidos también se pueden utilizar soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol, particularmente para soluciones inyectables. Entre los excipientes farmacéuticos adecuados se incluyen también almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, yeso, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Las presentes composiciones, si se desea, también pueden contener pequeñas cantidades de agentes humectantes o emulsionantes, o pueden contener agentes tampón de pH.
- 50 **[0799]** Las presentes composiciones pueden adoptar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, pellets, multiparticulados, cápsulas, cápsulas que contengan líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, pulverizaciones, suspensiones, o cualquier otra forma adecuada para su
- 55 **[0799]** Las presentes composiciones pueden adoptar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, pellets, multiparticulados, cápsulas, cápsulas que contengan líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, pulverizaciones, suspensiones, o cualquier otra forma adecuada para su
- 60 **[0799]** Las presentes composiciones pueden adoptar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, pellets, multiparticulados, cápsulas, cápsulas que contengan líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, pulverizaciones, suspensiones, o cualquier otra forma adecuada para su

uso. En una de las realizaciones, la composición se presenta en forma de una cápsula (véase por ejemplo, la patente U.S. n.º 5.698.155). En *Remington's Pharmaceutical Science* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19ª ed. 1995), incorporada a la presente a título de referencia, se describen otros ejemplos de excipientes farmacéuticos adecuados.

5 **[0800]** En una de las realizaciones, los compuestos de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, se formulan según procedimientos rutinarios en forma de una composición adaptada para su administración oral a seres humanos. Las composiciones para administración oral se pueden presentar, por ejemplo, en forma de comprimidos, losanges (*lozenges*), suspensiones acuosas u oleosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes, o elixires. Las composiciones administradas oralmente pueden contener uno o más agentes, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria, o cereza; agentes colorantes; y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente palatable. Por otra parte, cuando se encuentren en forma de comprimido o pildora, las composiciones se pueden recubrir para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal proporcionando de este modo una acción sostenida durante un periodo de tiempo prolongado. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto accionador osmóticamente activo son también adecuadas para composiciones administradas oralmente. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno que rodea a la cápsula es absorbido por el compuesto accionador, el cual se hincha para desplazar el agente o la composición del agente a través de una apertura. Estas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil de administración esencialmente de orden cero en oposición a los perfiles de pico de las formulaciones de liberación inmediata. También se puede usar un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir excipientes convencionales tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarinato sódico, celulosa, y carbonato magnésico. En una de las realizaciones, los excipientes son de calidad farmacéutica.

25 **[0801]** Los compuestos de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, se pueden administrar a través de unos medios de liberación controlada o de liberación sostenida o por dispositivos de administración que son conocidos para aquellos con conocimientos habituales en la materia. Entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, los correspondientes descritos en las patentes U.S. n.º: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; y 5.733.566, cada una de las cuales se incorpora a la presente a título de referencia. Dichas formas de dosificación se pueden usar para proporcionar la liberación controlada o sostenida de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropropilmetil celulosa, etilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseada en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada o sostenida adecuadas, conocidas para aquellos con conocimientos habituales en la materia, incluyendo las descritas en el presente documento, se pueden seleccionar fácilmente para ser usadas con los ingredientes activos de la invención. De este modo, la invención abarca formas individuales de dosificación unitaria adecuadas para la administración oral tales como, aunque sin limitarse a las mismas, comprimidos, cápsulas, *gelcaps*, y *caplets* que están adaptados para la liberación controlada o sostenida.

40 **[0802]** Las composiciones farmacéuticas de liberación controlada o sostenida pueden tener un objetivo común de mejorar la terapia farmacológica con respecto a la alcanzada por sus homólogos de liberación no controlada o no sostenida. En una de las realizaciones, una composición de liberación controlada o sostenida comprende una cantidad mínima de un compuesto de fórmula I para curar o controlar la Condición en una cantidad de tiempo mínima. Las ventajas de las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen una actividad prolongada del fármaco, una frecuencia de dosificación reducida, y un aumento del cumplimiento del paciente. Adicionalmente, las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden influir favorablemente en el tiempo de comienzo de la acción u otras características, tales como los niveles en sangre del compuesto de fórmula I, y por lo tanto pueden reducir la aparición de efectos secundarios adversos.

50 **[0803]** Las composiciones de liberación controlada o sostenida se pueden diseñar para liberar inmediatamente una cantidad de un compuesto de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, que produzca puntualmente el efecto terapéutico o profiláctico deseado, y que libere de forma gradual y continua otras cantidades del compuesto de la invención para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo prolongado. Para mantener un nivel constante del compuesto de la invención en el cuerpo, el compuesto de fórmula I se puede liberar desde la forma de dosificación a una velocidad que sustituirá la cantidad de compuesto de la invención que esté siendo metabolizada y excretada desde el cuerpo. La liberación controlada o sostenida de un ingrediente activo puede ser estimulada por varias condiciones, incluyendo aunque sin limitarse a los mismos, cambios del pH, cambios de temperatura, concentración o disponibilidad de enzimas, concentración o disponibilidad de agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

60 **[0804]** En otra de las realizaciones, los compuestos de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, se pueden formular para administración intravenosa. Típicamente, las composiciones para administración intravenosa comprenden un tampón acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, las composiciones también pueden incluir un agente solubilizante. Las composiciones para administración intravenosa pueden incluir opcionalmente un

- anestésico local tal como lidocaína para reducir el dolor en el lugar de la inyección. En general, los ingredientes se suministran o bien por separado o bien mezclados conjuntamente en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o un concentrado libre de agua en un envase herméticamente sellado tal como una ampolla o un sobre que indique la cantidad de agente activo. Cuando los compuestos de fórmula I se deban administrar mediante infusión, los mismos se pueden dispensar, por ejemplo, con una botella de infusión que contenga solución salina o agua de calidad farmacéutica estéril. Cuando los compuestos de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administren mediante inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para inyección o de solución salina de manera que los ingredientes se puedan mezclar antes de la administración.
- 5
- 10 **[0805]** La cantidad del compuesto de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento o prevención de una Condición se puede determinar por técnicas clínicas normalizadas. Además, se pueden utilizar de manera opcional ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar los rangos óptimos de dosificación. La dosis precisa a usar también dependerá de la vía de administración, y de la gravedad de la Condición, y la misma se puede decidir de acuerdo con el criterio de un profesional y/o las circunstancias de cada animal. Sin embargo, las cantidades de dosificación eficaces apropiadas variarán típicamente desde aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 2500 mg/kg de peso corporal, aunque típicamente son de aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal o menos. En una realización, la cantidad eficaz de la dosificación varía desde aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, de un compuesto de la invención, en otra realización, desde aproximadamente 0,02 mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal; y en otra realización, desde aproximadamente 0,025 mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal.
- 15
- 20
- 25 **[0806]** En una realización, una cantidad eficaz de dosificación se administra aproximadamente cada 24 h hasta que la Condición remita. En otra realización, una cantidad eficaz de dosificación se administra aproximadamente cada 12 h hasta que la Condición remita. En otra realización, una cantidad eficaz de dosificación se administra aproximadamente cada 8 h hasta que la Condición remita. En otra realización, una cantidad eficaz de dosificación se administra aproximadamente cada 6 h hasta que la Condición remita. En otra realización, una cantidad eficaz de dosificación se administra aproximadamente cada 4h hasta que la Condición remita.
- 30
- 35 **[0807]** Las cantidades eficaces de dosificación que se describen en la presente se refieren a cantidades totales administradas; es decir, si se administra más de un compuesto de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, las cantidades eficaces de las dosificaciones se corresponden con la cantidad total administrada.
- 40 **[0808]** Cuando una célula capaz de expresar TRPV1 se hace entrar en contacto con un compuesto de fórmula I *in vitro*, la cantidad eficaz para inhibir la función del receptor TRPV1 en una célula típicamente variará desde aproximadamente 0,01 µg/L hasta aproximadamente 5 mg/L; en una realización, desde aproximadamente 0,01 µg/L hasta aproximadamente 2,5 mg/L; En otra realización, desde aproximadamente 0,01 µg/L hasta aproximadamente 0,5 mg/L; y en otra realización, desde aproximadamente 0,01 µg/L hasta aproximadamente 0,25 mg/L, de una solución o suspensión de un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, el volumen de solución o suspensión que comprende el compuesto de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 0,01 µL hasta aproximadamente 1mL. En otra realización, el volumen de solución o suspensión es aproximadamente 200 µL.
- 45
- 50 **[0809]** Los compuestos de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden someterse a ensayo *in vitro* o *in vivo* en relación con la actividad terapéutica o profiláctica deseada antes de su uso en humanos. Los sistemas de modelos animales pueden ser usados para demostrar seguridad y eficacia.
- 55 **[0810]** Los presentes métodos para tratar o prevenir una Condición en un animal con necesidad de los mismos puede comprender, además, administrar otro agente terapéutico al animal al que se está administrando un compuesto de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el otro agente terapéutico se administra en una cantidad eficaz.
- 60 **[0811]** Los presentes métodos para inhibir la función de TRPV1 en una célula capaz de expresar TRPV1 pueden comprender, además, hacer entrar en contacto la célula con una cantidad eficaz de otro agente terapéutico.
- [0812]** Las cantidades eficaces de los otros agentes terapéuticos son conocidas en la técnica. No obstante, queda dentro del ámbito de los profesionales cualificados la determinación del intervalo óptimo de cantidades eficaces del otro agente terapéutico. En una de las realizaciones de la invención, en la que se administra a un animal otro agente terapéutico, la cantidad eficaz del compuesto de la invención es menor de lo que sería su cantidad eficaz en el caso de que no se administrase el otro agente terapéutico. En este caso, sin entrar en discusiones teóricas, se cree que los compuestos de la invención y el otro agente terapéutico actúan de forma sinérgica para tratar o prevenir una Condición.
- [0813]** El otro agente terapéutico puede ser, aunque sin limitarse a los mismos, un agonista opioide, un analgésico no opioide, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente antimigrañoso, un inhibidor de la Cox-II, un antiemético, un

- bloqueante β -adrenérgico, un anticonvulsivante, un antidepresivo, un bloqueante de los canales de Ca^{2+} , un agente anticancerígeno, un agente para tratar o prevenir la UI, un agente para tratar o prevenir una úlcera, un agente para tratar o prevenir la IBD, un agente para tratar o prevenir el IBS, un agente para tratar un trastorno adictivo, un agente para tratar la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo, un agente para tratar la ansiedad, un agente para tratar la epilepsia, un agente para tratar un ictus, un agente para tratar una crisis, un agente para tratar una condición prurítica, un agente para tratar una psicosis, un agente para tratar la corea de Huntington, un agente para tratar el ALS, un agente para tratar un trastorno cognitivo, un agente para tratar una migraña, un agente para tratar vómitos, un agente para tratar la discinesia, o un agente para tratar la depresión, y mezclas de los mismos.
- 5
- 10 **[0814]** Entre los ejemplos de agonistas opioides útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bectramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetil, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, fentanilo de etonitaceno, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.
- 15
- 20 **[0815]** En ciertas realizaciones, el agonista opioide se selecciona de entre codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxycodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.
- 25 **[0816]** Entre los ejemplos de analgésicos no opioides útiles se incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, tiopinaco, zidometacina, acemetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflusal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, y sales de los mismos y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables. Otros analgésicos no opioides adecuados incluyen las siguientes clases químicas, no limitativas, de fármacos analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos: derivados del ácido salicílico, incluyendo aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de colina y magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, y olsalazina; derivados del para-aminofenol incluyendo acetaminofeno y fenacetina; ácidos indol e indeno acéticos, incluyendo indometacina, sulindaco, y etodolaco; ácidos heteroaril acéticos, incluyendo tolmetina, diclofenaco, y ketorolaco; ácidos antranílicos (fenamatos), incluyendo ácido mefenámico y ácido meclofenámico; ácidos enólicos, incluyendo oxicams (piroxicam, tenoxicam), y pirazolidindionas (fenilbutazona, oxifentartazona); y alcanonas, incluyendo nabumetona. Para obtener una descripción más detallada de los NSAIDs, véase *Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout* de Paul A. Insel, en *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 617-57 (eds. Perry B. Molinoff y Raymond W. Ruddon, 9ª ed. 1996); y *Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs* en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* Vol II 1196-1221, de Glen R. Hanson (ed. A. R. Gennaro 19ª ed. 1995), que se incorporan por la presente a título de referencia en su totalidad.
- 30
- 35
- 40 **[0817]** En la patente U.S. n.º 6.136.839, que se incorpora por la presente a título de referencia en su totalidad, se describen ejemplos de inhibidores de la Cox-II e inhibidores de la 5-lipoxigenasa útiles, así como combinaciones de los mismos. Entre los ejemplos de inhibidores útiles de Cox-II se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, rofecoxib y celecoxib.
- 45
- 50 **[0818]** Entre los ejemplos de agentes antimigrañosos útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, alpiroprida, bromocriptina, dihidroergotamina, dolasetrón, ergocornina, ergocornina, ergocriptina, ergonovina, cornezuelo, ergotamina, acetato de flumedroxona, fonacina, ketanserina, lisurida, lomerizina, metilergonovina, metisergida, metoprolol, naratriptán, oxetorona, pizotilina, propranolol, risperidona, rizatriptán, sumatriptán, timolol, trazodona, zolmitriptán, y mezclas de los mismos.
- 55
- 60 **[0819]** El otro agente terapéutico también puede ser un agente útil para reducir cualquier posible efecto secundario de un compuesto de fórmula I. Por ejemplo, el otro agente terapéutico puede ser un agente antiemético. Entre los ejemplos de agentes antieméticos útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetrón, hidroxicina, monoetanolamina de acetileucina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclicina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tietilperacina, tioproperacina, tropisetrón, y mezclas de los mismos.
- [0820]** Entre los ejemplos de bloqueantes β -adrenérgicos útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos,

5
 5 acetubolol, alprenolol, amosulabol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, clorhidrato de butidrina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nifenalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sulfinalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, y xibenolol.

10
 15 **[0821]** Entre los ejemplos de anticonvulsivantes útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, acetilfeneturida, albutoína, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hidroxibutírico, atrolactamida, beclamida, buramato, bromuro de calcio, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonacepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxenitroína, eterobarbo, etadiona, etosuximida, etotoína, felbamato, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxitriptofano, lamotrigina, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, mefenitoína, mefobarbital, metarbital, metetoína, metsuximida, 5-metil-5-(3-fenantril)-hidantoína, 3-metil-5-fenilhidantoína, narcobarbital, nimetacepam, nitracepam, oxcarbacepina, parametadiona, fenacemida, fenetarbital, feneturida, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbiturico, fenitoína, fetenilato sodio, bromuro de potasio, pregabalina, primidona, progabida, bromuro de sodio, solanum, bromuro de estroncio, suclofenida, sultiamo, tetrantoína, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valproico, valpromida, vigabatrina, y zonisamida.

20
 25 **[0822]** Entre los ejemplos de antidepresivos útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, binedalina, caroxazona, citalopram, (S)-citalopram, dimetazano, fencamina, indalpina, clorhidrato de indeloxacina, nefopam, nomifensina, oxitriptano, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiacesim, trazodona, benmoxina, iproclozida, iproniazida, isocarboxácida, nialamida, octamoxina, fenelzina, cotinina, roliciprina, rolipram, maprotilina, metralindol, mianserina, mirtacepina, adinazolam, amitriptilina, amitriptilinoxido, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibencepina, dimetacrina, dotiepina, doxepina, fluacina, imipramina, N-óxido de imipramina, iprindol, lofepramina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propicepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinil, benacticina, bupropión, butacetina, dioxadrol, duloxetine, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fentetadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnaciprano, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxafozono, piberalina, prolintano, pirusuccideanol, ritanserina, roxindol, cloruro de rubidio, sulpirida, tandospirona, tozalinona, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-triptofano, venlafaxina, viloxacina, y cimelidina.

30
 35 **[0823]** Entre los ejemplos de bloqueantes útiles de los canales de Ca²⁺ se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, bepridil, clentiacem, diltiacem, fendilina, galopamil, mibefradil, prenilamina, semotiadiol, terodilina, verapamil, amlodipina, aranidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, efonidipina, elgodipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, cinaricina, flunaricina, lidoflacaína, lomericina, benciclano, etafenona, fantofarona, y perhexilina.

40
 45 **[0824]** Entre los ejemplos de agentes anticancerígenos útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, acivicina, aclarubicina, clorhidrato de acodazol, acronina, adozelesina, aldesleucina, altretamina, ambomicina, acetato de ametantrona, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antramicina, asparaginasa, asperlina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastato, benzodepa, bicalutamida, clorhidrato de bisantreno, dimesilato de bisnafida, bizelesina, sulfato de bleomicina, brequinar sodio, bropirimina, busulfano, cactinomicina, calusterona, caracemida, carbetimero, carboplatino, carmustina, clorhidrato de carubicina, carzelesina, cedefingol, clorambucil, cirolemicina, cisplatino, cladribina, mesilato de crisnatol, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, clorhidrato de daunorubicina, decitabina, dexormaplatino, dezaguanina, mesilato de dezaguanina, diaziquona, docetaxel, doxorubicina, clorhidrato de doxorubicina, droloxifeno, citrato de droloxifeno, propionato de dromostanolona, duazomicina, edatrexato, clorhidrato de eflornitina, elsamitrucina, enloplatino, enpromato, epipropidina, clorhidrato de epirubicina, erbulozol, clorhidrato de esorubicina, estramustina, fosfato sódico de estramustina, etanidazol, etopósido, fosfato de etopósido, etoprina, clorhidrato de fadrozol, fazarabina, fenretinida, floxuridina, fosfato de fludarabina, fluorouracil, flurocitabina, fosquidona, fostriecina sodio, gemcitabina, clorhidrato de gemcitabina, hidroxurea, clorhidrato de idarubicina, ifosfamida, ilmofoquina, interleucina II (incluyendo interleucina recombinante II ó rIL2), interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-I a, interferón gamma-1 b, iroplatino, clorhidrato de irinotecano, acetato de lanreotida, letrozol, acetato de leuprolida, clorhidrato de liarozol, lometrexol sodio, lomustina, clorhidrato de losoxantrona, masoprocol, maitansina, clorhidrato de mecloretamina, acetato de megestrol, acetato de melengestrol, melfalano, menogaril, mercaptopurina, metotrexato, metotrexato sodio, metoprina, metureda, mitindomida, mitocarcina, mitocromina, mitogilina, mitomalcina, mitomicina, mitosper, mitotano, clorhidrato de mitoxantrona, ácido micofenólico, nocodazol, nogalamicina, ormaplatino, oxisurano, paclitaxel, pegaspargasa, peliomicina, pentamustina, peplomicina, sulfato de perfosfamida, pipobromano, pipsulfano, clorhidrato de piroxantrona, plicamicina, plomestano, porfimer sodio, porfiriomicina, prednimustina, clorhidrato de procarbazona, puomicina, clorhidrato de puomicina, pirazofurina, riboprina, rogetimida, safingol, clorhidrato de safingol, semustina, simtrazeno, esparfosato sodio, esparsomicina, clorhidrato de espirogermanio, espiromustina, espiroplatino, estreptonigrina, estreptozotocina, sulofenur, talisomicina, tecogalano sodio, tegafur, clorhidrato de teloxantrona, temoporfina, tenipósido, teroxirona, testolactona, tiamiprina, tioguanina, tiotepa, tiazofurina, tirapazamina, citrato de toremifeno, acetato de trestolona, fosfato de triciribina, trimetrexato, glucuronato de trimetrexato, triptorelina, clorhidrato de tubulozol, uramustina, uredepa, vapreotida, verteporfina, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, sulfato de vindesina, sulfato de vinepidina, sulfato de vinglicinato, sulfato de vinleurosina, tartrato de vinorelbina, sulfato de vinrosidina, sulfato de vinzolidina, vorozol, zeniplatino, zinostatina,

clorhidrato de zorubicina.

[0825] Entre los ejemplos de otros fármacos anticancerígenos se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracil; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adocelesina; aldesleucina; antagonistas de la ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogenesis; antagonista D; antagonista G; antarálix; proteína-1 morfogenética anti-dorsal; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de los genes de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; deaminasa de arginina; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de la baccatina III; balanol; batimastat; BCR/ABL antagonistas; benzoclorinas; benzoilstaurosporina; derivados del beta lactam; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor del bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilpermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; sulfoximina de butionina; calcipotriol; calfofina C; derivados de la camptotecina; canaripox IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; sulfonamida de cloroquinóxalina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos del clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de la combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de la criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; dehidrodidemina B; deslorelinea; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diazicuona; didemina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dihidrotaxol; dioxamicina; espiromustina de difenil; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxiluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de la estramustina; agonistas de los estrógenos; antagonistas de los estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de la gelatinasa; gemcitabina; inhibidores del glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandronico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofofina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor de los receptores del factor de crecimiento 1 de tipo insulina; agonistas de los interferones; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorubicina; 4-ipomeanol; iroplact; isogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalido F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; disacárido péptido lipófilo; compuestos lipofílicos de platino; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecano; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos lífticos; maitansina; manostatina A; marimastato; masoprocol; maspina; inhibidores de la matrilisina; inhibidores de la metaloproteína de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor del MIF; mifepristona; miltefosina; milmostim; ARN de doble cadena con errores de emparejamiento; mitoguanina; mitolactol; análogos de la mitomicina; mitonafida; mitotoxina de saporina-factor de crecimiento fibroblástico; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+sk de pared celular miobacteriana; mopidamol; inhibidor del gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en el supresor de múltiples tumores 1; agente anticancerígeno a base de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridronico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitulina; 06-bencilguanina; ocreotida; oxalicina; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; oracina; inductor de citoquinas oral; ormaplatino; osaterona; oxalplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos del paclitaxel; derivados del paclitaxel; palauamina; palmitoilrhizoxina; ácido pamidronico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazelitina; pegaspargasa; peldesina; pentosán polisulfato sódico; pentostatina; pentozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perillíco; fenazinicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejos de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de la proteasoma; modulador inmunológico basado en la proteína A; inhibidor de la proteína quinasa C; inhibidores de la proteína quinasa C, en microalgas; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno y hemoglobina piridoxilada; antagonistas de la raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de la proteína farnesil transferasa en los ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rhizoxina; ribozimas; retinamida RII; roglitimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de la senescencia; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína de unión para antígenos, de cadena única; sizofirano; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión para la somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiastatina 1; escualamina; inhibidores de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiámidas; inhibidores de la estromelina; sulfinosina; antagonistas superactivos de los péptidos intestinales vasoactivos; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; yodometilato (*methiodide*) de tamoxifeno; taumustina; tazaroteno; tecogalán sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la

- telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de la trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante del tiroides; etiopurpurina de etilo de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de las células madre totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de la tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de la UBC; ubenimex; factor inhibidor de crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vaporeótida; variolina B; terapia con genes eritrocitarios, sistema de vectores; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; cilascorbo; y zinostatina estimalámero.
- 5
- 10 **[0826]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la UI se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, propantelina, imipramina, hiosciamina, oxibutinina, y dicitolmina.
- [0827]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una úlcera se incluyen antiácidos tales como el hidróxido de aluminio, el hidróxido de magnesio, el bicarbonato sódico, y el bicarbonato de calcio; sucralfato; compuestos de bismuto tales como subsalicilato de bismuto y subcitrate de bismuto; antagonistas H₂ tales como cimetidina, ranitidina, famotidina, y nizatidina; inhibidores de la ATPasa H⁺, K⁺ tales como omeprazol, lansoprazol, y lansoprazol; carbenoxolona; misprostol; y antibióticos tales como tetraciclina, metronidazol, timidazol, claritromicina, y amoxicilina.
- 15
- 20 **[0828]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la IBD se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, fármacos anticolinérgicos; difenoxilato; loperamida; tintura de opio desodorizada; codeína; antibióticos de amplio espectro tales como metronidazol; sulfasalacina; olsalacina; mesalamina; prednisona; azatioprina; mercaptopurina; y metotrexato.
- 25 **[0829]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir el IBS se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, propantelina; antagonistas receptores muscarínicos tales como pirenzapina, metocramina, ipratropio, tiotropio, escopolamina, metoscopolamina, homatropina, metilbromuro de homatropina y metantelina; y fármacos antidiarreicos tales como difenoxilato y loperamida.
- 30 **[0830]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir un trastorno adictivo se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, metadona, desipramina, amantadina, fluoxetina, buprenorfina, un agonista opiáceo, 3-fenoxipiridina, clorhidrato de acetato de levometadil, y antagonistas de la serotonina.
- [0831]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, carbidopa/levodopa, pergolida, bromocriptina, ropinirol, pramipexol, entacapona, tolcapona, selegilina, amantadina, y clorhidrato de trihexifenidilo.
- 35
- [0832]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la ansiedad se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, benzodiazepinas, tales como alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonacepam, cloracepato, demoxepam, diacepam, estazolam, flumaceniil, fluracepam, halacepam, loracepam, midazolam, nitracepam, nordacepam, oxacepam, pracepam, cuacepam, temacepam, y triazolam; agentes no benzodiazepínicos, tales como buspirona, gepirona, ipsapirona, tiospirona, zolpicona, zolpidem, y zaleplón; tranquilizantes, tales como barbitúricos, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, y tiopental; y propanediol carbamatos, tales como meprobamato y tibamato.
- 40
- 45 **[0833]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la epilepsia se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiazepinas, GABA γ -vinílico, acetazolamida, y felbamato.
- 50 **[0834]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir un ictus se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, anticoagulantes tales como la heparina, agentes que descomponen coágulos, tales como la estreptoquinasa o el activador tisular del plasminógeno, agentes que reducen la inflamación tales como manitol o corticosteroides, y ácido acetilsalicílico.
- 55 **[0835]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una crisis se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiazepinas, GABA γ -vinílico, acetazolamida, y felbamato.
- 60 **[0836]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una condición prurítica se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, naltrexona; nalmefeno; danazol; tricíclicos tales como amitriptilina, imipramina, y doxepina; antidepresivos tales como los correspondientes que se proporcionan a continuación, mentol; alcánfor; fenol; pramoxina; capsaicina; alquitrán; esteroides; y antihistamínicos.
- [0837]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una psicosis se incluyen, aunque sin

limitarse a los mismos, fenotiacinas tales como clorhidrato de clorpromacina, besilato de mesoridacina, y clorhidrato de toridacina; tioxantenos tales como clorhidrato de tiotixeno y cloroprotixeno; clozapina; risperidona; olanzapina; quetiapina; fumarato de quetiapina; haloperidol; decanoato de haloperidol; succinato de loxapina; clorhidrato de molindona; pimocida; y ciprasidona.

5

[0838] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la corea de Huntington se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, haloperidol y pimocida.

10

[0839] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la ALS se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, baclofeno, factores neurotróficos, riluzol, tizanidina, benzodiacepinas tales como clonacepán y dantroleno.

15

[0840] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir trastornos cognitivos se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, agentes para tratar o prevenir la demencia tales como tacrina; donepecil; ibuprofeno; fármacos antipsicóticos tales como tioridacina y haloperidol; y fármacos antidepresivos tales como los correspondientes que se proporcionan posteriormente.

20

[0841] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una migraña se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, sumatriptano; metisergida; ergotamina; cafeína; y beta-bloqueantes tales como propranolol, verapamil, y divalproex.

25

[0842] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir vómitos se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, antagonistas del receptor 5-HT₃ tales como ondansetrón, dolasetrón, granisetrón, y tropisetrón; antagonistas del receptor de la dopamina tales como proclorperazina, tietilperacina, clorpromacina, metoclopramida, y domperidona; glucocorticoides tales como dexametasona; y benzodiacepinas tales como loracepam y alprazolam.

30

[0843] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la discinesia se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, reserpina y tetrabenacina.

[0844] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la depresión se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina, amoxapina, bupropión, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nefazadona, nortriptilina, protriptilina, trazodona, trimipramina, y venlafaxina; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tales como citalopram, (S)-citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, y setralina; inhibidores de la monoamina oxidasa tales como isocarboxacida, pargilina, fenelcina, y tranilcipromina; y psicoestimulantes tales como dextroamfetamina y metilfenidato.

35

40

[0845] Uno de los compuestos de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, y el otro agente terapéutico pueden actuar de forma aditiva o, en una de las realizaciones, de forma sinérgica. En una de las realizaciones, uno de los compuestos de fórmula I se administra simultáneamente con otro agente terapéutico; por ejemplo, se puede administrar una composición que comprenda una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y una cantidad eficaz de otro agente terapéutico. Alternativamente, se pueden administrar simultáneamente una composición que comprenda una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y una composición diferente que comprenda una cantidad eficaz de otro agente terapéutico. En otra de las realizaciones, se administra una cantidad eficaz de un compuesto de la invención antes o después de la administración de una cantidad eficaz de otro agente terapéutico. En esta realización, el compuesto de la invención se administra mientras el otro agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, o el otro agente terapéutico se administra mientras el compuesto de la invención ejerce su efecto terapéutico para tratar o prevenir una condición.

45

50

[0846] Una composición de la invención se prepara a través de un método que comprende mezclar un Compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. El mezclado se puede lograr usando métodos conocidos para mezclar un compuesto (o sal) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una de las realizaciones, el Compuesto de la invención está presente en la composición en una cantidad eficaz.

55

5.8 Kits

60

[0847] La invención abarca además kits que pueden simplificar la administración de un Compuesto de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, a un animal.

[0848] Uno de los kits típicos de la invención comprende una forma de dosificación unitaria de un Compuesto de la invención. En una de las realizaciones, la forma de dosificación unitaria es un envase, el cual puede ser estéril, que contiene una cantidad eficaz de un Compuesto de la invención y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. El kit puede comprender además una etiqueta o instrucciones impresas que enseñen el uso del Compuesto de la invención para tratar una Condición. El kit también puede comprender además una forma de dosificación unitaria de otro agente terapéutico, por ejemplo, un segundo envase que contenga una cantidad eficaz del otro agente terapéutico y un

vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra de las realizaciones, el kit comprende un envase que contiene una cantidad eficaz de un Compuesto de la invención, una cantidad eficaz de otro agente terapéutico y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Entre los ejemplos de otros agentes terapéuticos se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, los correspondientes enumerados anteriormente.

5

[0849] Los kits de la invención pueden comprender además un dispositivo que sea útil para administrar las formas de dosificación unitarias. Entre los ejemplos de un dispositivo de este tipo se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, una jeringuilla, una bolsa de goteo, un parche, un inhalador y una bolsa de enema.

10

[0850] Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención y no deberían considerarse como limitativos específicamente de la invención descrita y reivindicada en el presente documento. Debe considerarse que aquellas variaciones de la invención, incluyendo la sustitución de todos los equivalentes conocidos en la actualidad o que se desarrollen posteriormente, que se situarían dentro del ámbito de los expertos en la materia, y los cambios de formulación o cambios pequeños en el diseño experimental, quedan incluidos dentro del alcance de la invención incorporado al presente documento.

15

6. Ejemplos

6.1 Ejemplos 1 a 9, 10a y 10b: síntesis de compuestos de fórmula I

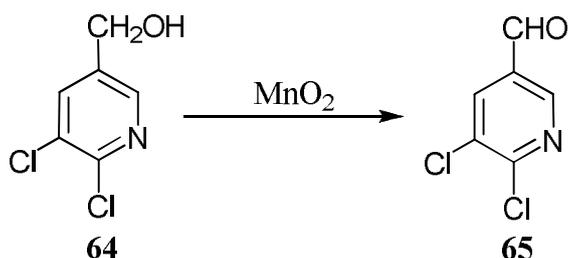
20

Ejemplo 1: las síntesis de compuestos Z1, I1, D2, S1, I6, Y1, J6

2,3-Dicloro-5-formilpiridina

25

[0851]



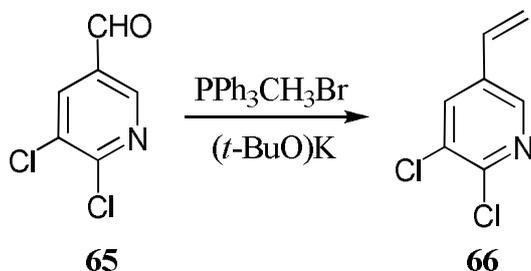
30

[0852] Se adicionó en un matraz de fondo redondo de 500 mL, óxido de manganeso (43,5 g, 0,50 mol) a una solución de 2,3-dicloro-5-hidroximetilpiridina (64, 8,10 g, 50,0 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (150 mL). Se agitó la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 48 h, se filtró a través de CELITE, y se concentró bajo presión reducida. La mezcla se cromatografió mediante columna de cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo (0%-40%)/hexanos para obtener 7,2 g de 65 (90% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,08 (1H, s); 8,77 (1H, d, $J=1,97$ Hz); 8,25 (1H, d, $J=1,97$ Hz). LC/MS ($M+1$): 176.

35

2,3-Dicloro-5-vinilpiridina

[0853]



40

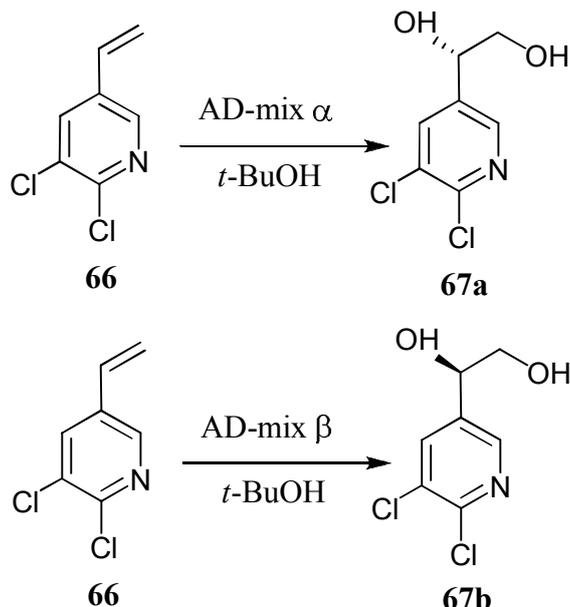
[0854] A una suspensión acuosa agitada de bromuro de metiltrifenilfosfonio (10,0 g) en tolueno (200 mL) a 0°C se adicionó *t*-butóxido de potasio (3,07 g) en porciones para producir una solución acuosa amarilla. Después de 1h, se enfrió la mezcla de reacción hasta -20°C y se adicionó mediante goteo 65 (4,0 grams, 22,72 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (6 mL) para producir una suspensión acuosa de color púrpura. La mezcla de reacción se calentó a 0°C y se agitó durante 1 hora más. A continuación, la mezcla de reacción se trató con salmuera acuosa saturada (150 mL) y se diluyó con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. EL producto resultante se cromatografió mediante cromatografía en

45

columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo (0%-10%)/hexanos para obtener 2,77 g de 66 (70% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (1H, d, $J=2,19\text{Hz}$); 7,80 (1H, d, $J=2,19\text{Hz}$); 6,63 (1H, dd, $J=10,96, 17,80\text{Hz}$); 5,86 (1H, d, $J=17,80\text{Hz}$); 5,45 (1H, d, $J=10,96\text{Hz}$). LC/MS ($M+1$): 174.

5 **(S)-1-(5,6-dicloropiridin-3-il)etano-1,2-diol y (R)-1-(5,6-dicloropiridin-3-il)etano-1,2-diol**

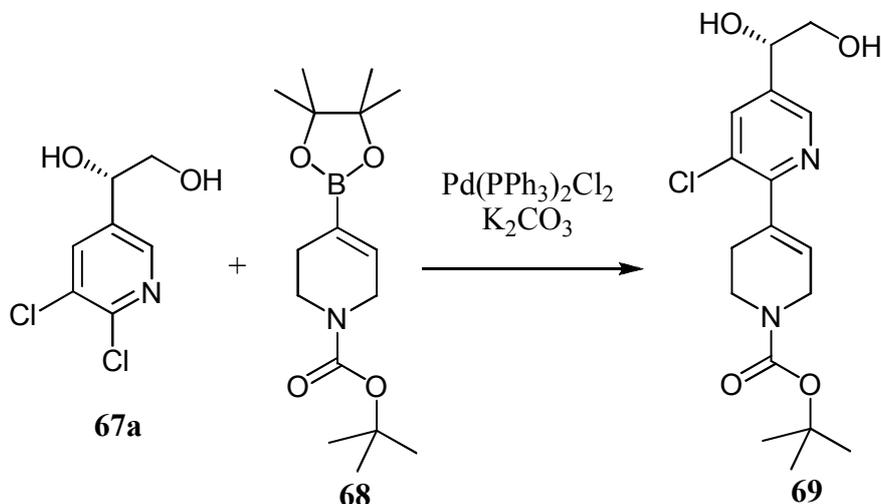
[0855]



- 10 **[0856]** A una solución acuosa agitada de AD-mix α (8,95 g) o AD-mix β (8,95 g) en agua (32 mL) y *t*-butanol (27 mL) a 0°C se adicionó una solución de 66 (0,909 g, 5,25mmol) en *t*-butanol (5 mL). Después de 24 h se adicionó sulfito de sodio sólido (9,57 g) y la solución acuosa resultante se dejó bajo agitación a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 30 min. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo (50 mL por cada extracción). Se combinaron las porciones orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron bajo presión reducida.
- 15 La mezcla se cromatografió mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo (50%-100%)/hexanos para obtener 0,75 g del producto (67a para AD-mix α o 67b para AD-mix β) como un sólido blanco (70% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,29 (1H, dd, $J=0,44; 1,97\text{Hz}$); 7,87 (1H, dd, $J=0,66; 2,19\text{Hz}$); 4,87 (1H, m); 3,84 (1H, m); 3,66 (1H, m); 2,83 (1H, d, $J=5,92\text{Hz}$); 2,11 (1H, t, $J=5,92\text{Hz}$). LC/MS ($M+1$): 208.

20 **Éster *tert*-butílico de ácido (S)-3-cloro-5-(1,2-dihidroxi-etil)-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'- carboxílico**

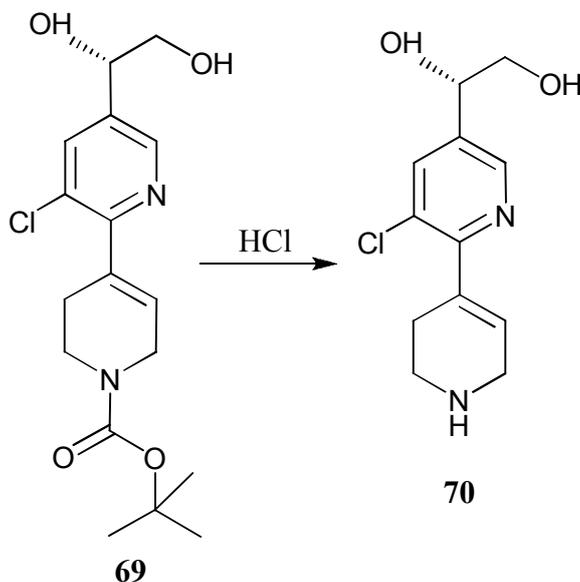
[0857]



5
10
[0858] Se cargó un recipiente de 150 mL con 67a (0,70 g, 3,37 mmol), pinacol éster del ácido (*N-tert*-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-borónico (68, 1,25 g, 4,04 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,189 g, 0,27 mmol), carbonato de potasio (0,883 g, 6,40 mmol), y una mezcla de DME/EtOH/H₂O (8 mL/4 mL/8 mL). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se selló el recipiente, y la mezcla de reacción se calentó a 90°C con agitación vigorosa. Después de 2 h se enfrió la mezcla de reacción hasta una temperatura de aproximadamente 25°C y se diluyó con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró bajo presión reducida. El residuo se cromatografió mediante cromatografía en columna de gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo (50%-100%)/hexanos para obtener 0,96 g de 69 (80% rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,47 (1H, s); 7,93 (1H, s); 6,06 (1H, m); 4,74 (1H, t, J=5,92Hz); 4,12 (2H, m); 3,67 (4H, m); 2,54 (2H, m); 1,52 (9H, s). LC/MS (M+1): 355.

(*S*)-1-(3-cloro-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-5-il)-etano-1,2-diol

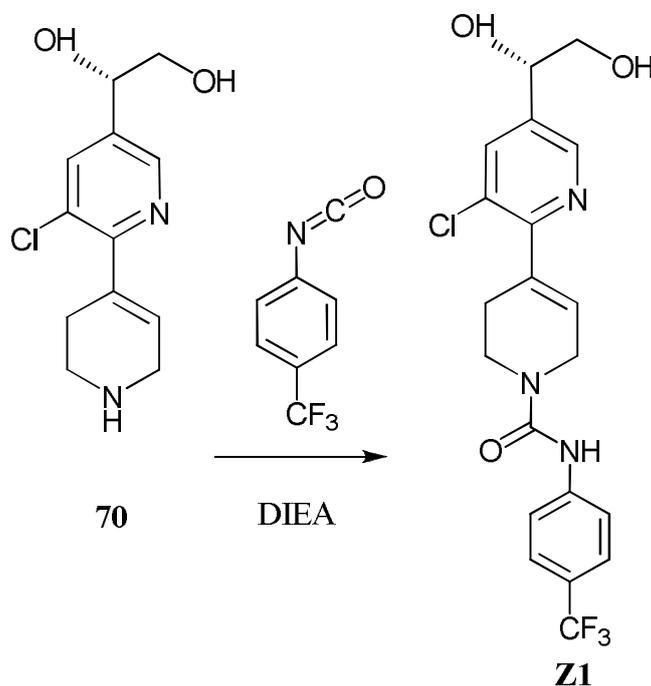
[0859]



15
20
[0860] Se cargó un recipiente (50 mL) con 69 (0,90 g, mmol) y HCl 2M en Et₂O (10 mL) y el mismo se selló. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C y el sólido precipitado se filtró, se lavó con Et₂O (20 mL), y se secó bajo presión reducida para obtener 0,65 g de 70 (>99% rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,74 (1H, s); 8,52 (1H, s); 6,38 (1H, m); 4,91 (1H, m); 4,00 (2H, m); 3,75 (4H, m); 3,54 (2H, t, J=5,92Hz); 2,89 (2H, m). LC/MS (M+1): 255.

(4-trifluorometil-fenil) amida del ácido (*S*)-3-cloro-5-(1,2-dihidroxi-etil)-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico

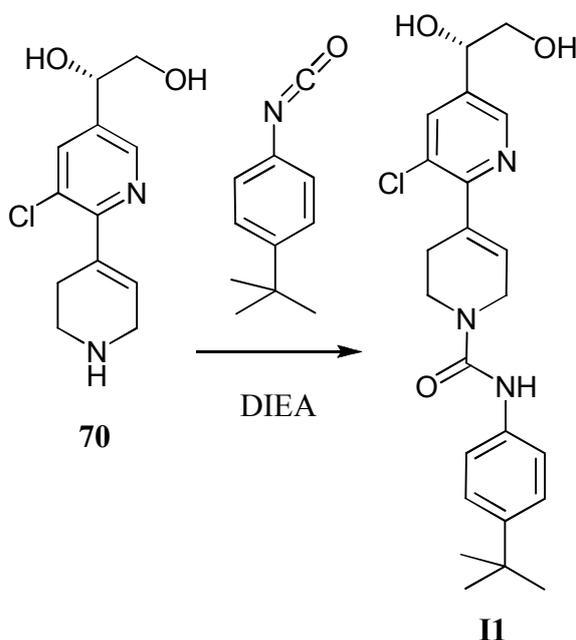
25 [0861]



5 **[0862]** A una suspensión de 70 (800 mg, 2,45 mmol) en diclorometano anhidro (20 mL), se adicionó mediante goteo diisopropiletilamina (DIEA, 2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 10 min. La mezcla se enfrió hasta -10°C y se adicionó lentamente durante 5 min 1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno (462 mg, 2,45 mmol) que se diluyó con diclorometano anhidro (5 mL). Después de agitar a -10°C durante 10 minutos
 10 adicionales, la mezcla se cromatografió mediante cromatografía en columna de gel de sílice con un gradiente de metanol (0%-5%)/acetato de etilo para obtener 0,60 g de Z1 (56% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,49 (1H, dd, J=0,44; 1,75Hz); 7,94 (1H, dd, J=0,44; 1,75Hz); 7,72 (4H, m); 6,14 (1H, m); 4,78 (1H, t, J=5,70Hz); 4,27 (2H, m); 3,82 (2H, t, J=5,70Hz); 3,70 (2H, m); 2,66 (2H, m). MS: *m/z* = 441.

(4-*tert*-butil-fenil)amida del ácido (S)-3-cloro-5-(1,2-dihidroxi-etil)-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'- carboxílico

15 **[0863]**

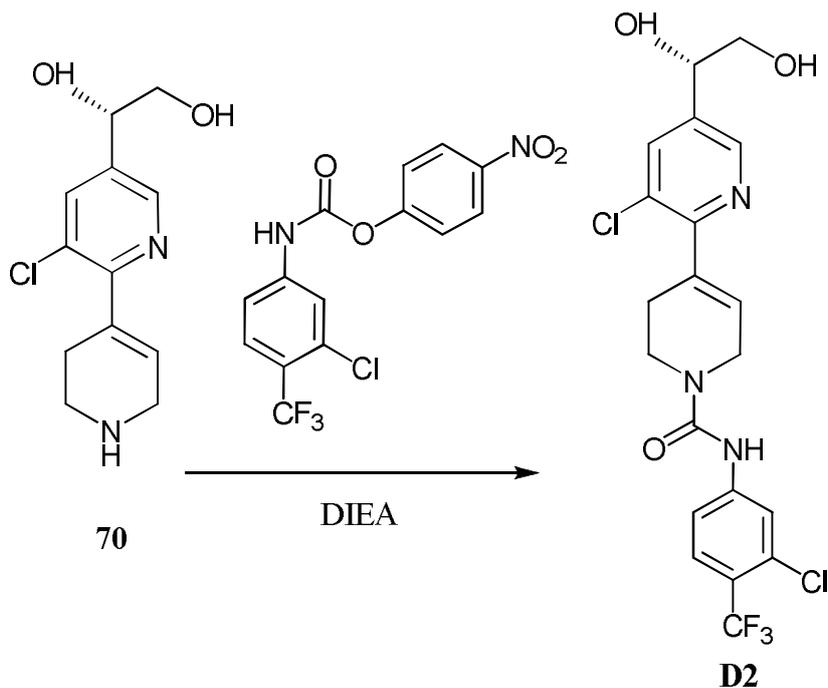


[0864] El compuesto I1 del título se obtuvo usando un procedimiento similar al descrito para obtener Z1 excepto que, en lugar de 1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, se usó 1-*tert*-butil-4-isocianatobenceno (59% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,48 (1H, dd, J=0,66; 1,97Hz); 7,94 (1H, dd, J=0,66; 1,75Hz); 7,36 (3H, m); 6,14 (1H, m); 4,79 (1H, t, J=5,26Hz); 4,27 (2H, m); 3,78 (2H, t, J=5,48Hz); 3,71 (2H, m); 2,64 (2H, m). LC/MS (M+1): 430.

5

(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)amida del ácido (S)-3-cloro-5-(1,2-dihidroxi-etil)-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico

[0865]



10

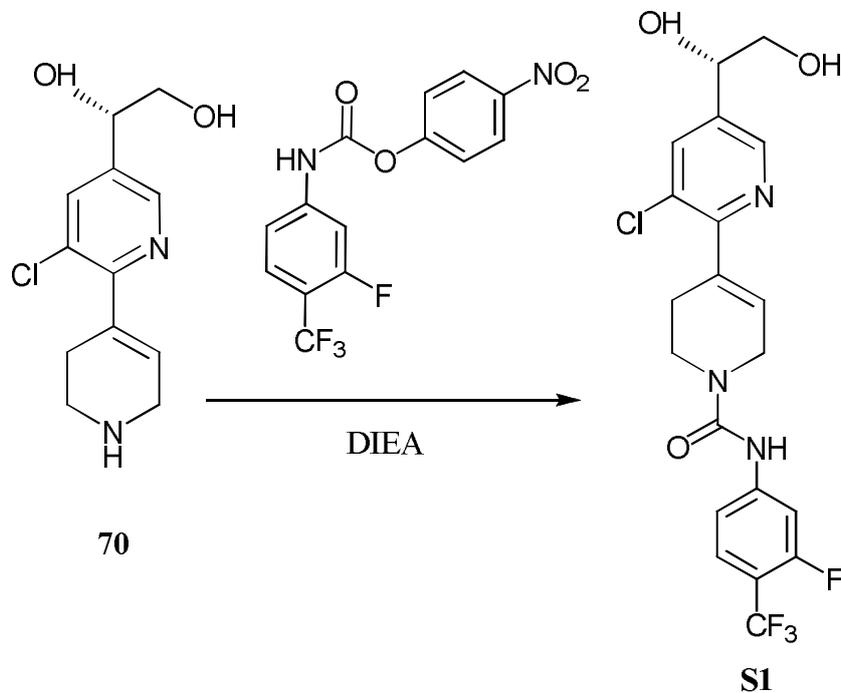
[0866] A una suspensión de 70 (95 mg, 0,29 mmol) en diclorometano anhidro (4 mL), se adicionó mediante goteo DIEA (0,5 mL), y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 10 min. A continuación, la mezcla se enfrió hasta -10°C y 4-nitrofenil éster del ácido 3-cloro-4-trifluorometilfenil)carbámico (104 mg, 0,29 mmol, preparado *in situ* a partir de 2-cloro-4-nitrobenzotriethylcarbamato (Sigma-Aldrich)) en diclorometano anhidro (5 mL) se adicionó lentamente durante 5 min. Después de agitar a -10°C durante 10 minutos adicionales, la mezcla se cromatografió mediante cromatografía en columna de gel de sílice con un gradiente de metanol (0%-5%)/acetato de etilo para obtener 30 mg de D2 (23% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,50 (1H, m); 7,95 (1H, dd, J=0,44; 1,75Hz); 7,82 (1H, d, J=1,97Hz); 7,66 (1H, d, J=8,77Hz); 7,53 (1H, m); 6,15 (1H, m); 4,78 (1H, t, J=5,48Hz); 4,27 (2H, m); 3,81 (2H, t, J=5,70Hz); 3,69 (2H, m); 2,65 (2H, m). MS: *m/z* = 475.

15

20

(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)amida del ácido (S)-3-cloro-5-(1,2-dihidroxi-etil)-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico

[0867]



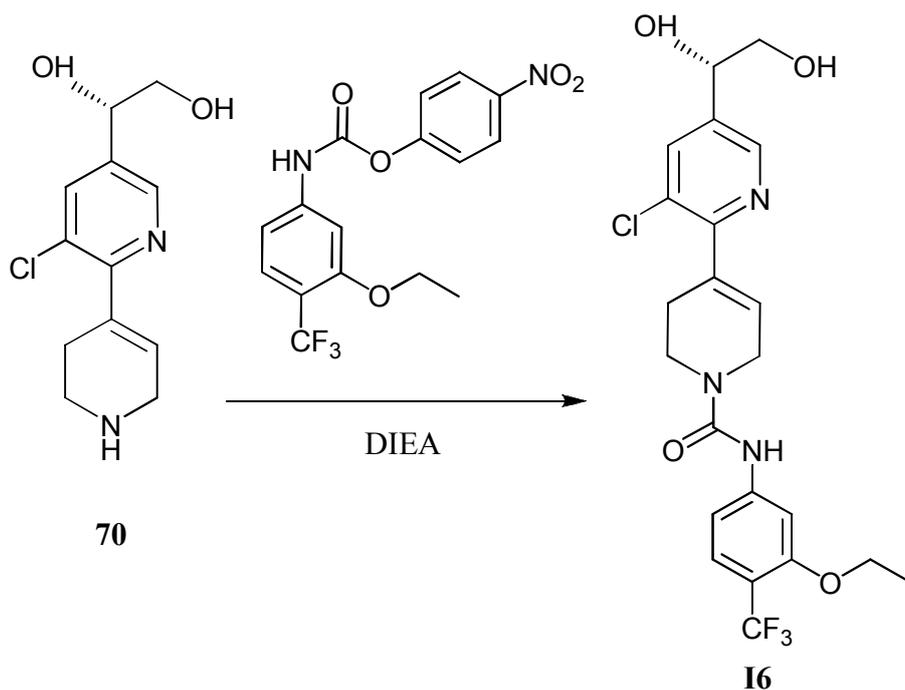
5

[0868] El compuesto S1 del título se obtuvo usando un procedimiento similar al descrito para obtener D2, excepto que se usó 3-fluoro-4-(trifluorometil)fenilcarbámico (38% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,48 (1H, dd, J=0,44, 1,75Hz); 7,95 (1H, dd, J=0,66, 1,97Hz); 7,57 (2H, m); 7,36 (1H, m); 6,14 (1H, m); 4,77 (1H, t, J=5,48Hz); 4,23 (2H, m); 3,81 (2H, t, J=5,48Hz); 3,69 (2H, m); 2,65 (2H, m). MS: *m/z* = 459.

10

(3-etil-4-trifluorometil-fenil)amida del ácido (S)-3-cloro-5-(1,2-dihidroxi-etil)-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico

[0869]

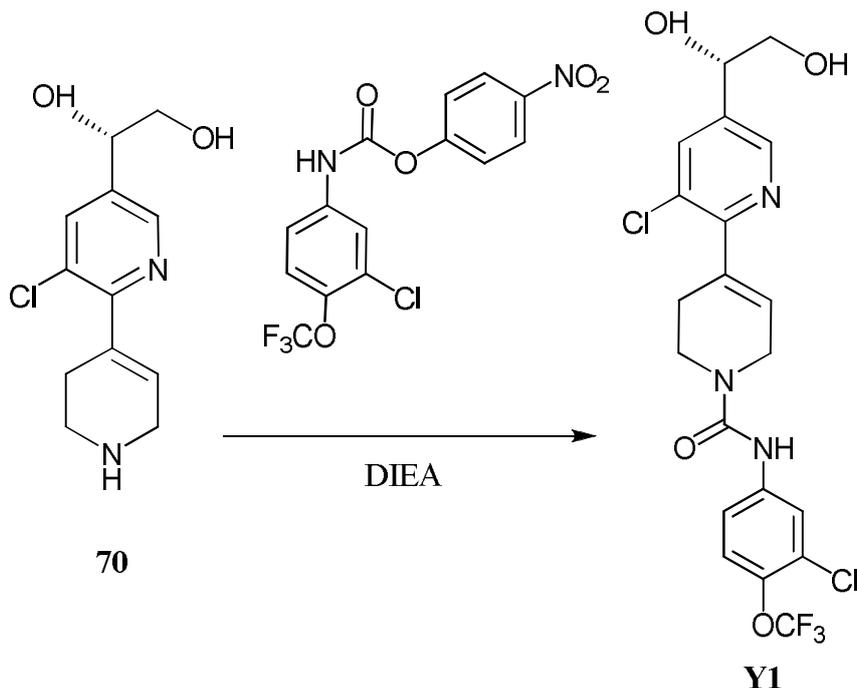


15

5 [0870] El compuesto 16 del título se obtuvo usando un procedimiento similar al descrito para obtener D2, excepto que se usó 3-etoxi-4-(trifluorometil)fenilcarbarnato de 4-nitrofenilo en lugar de 4-nitrofenil éster del ácido 3-cloro-4-(trifluorometilfenil)carbámico (25% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,27 (1H, dd, J=0,66, 1,97Hz); 7,72 (1H, dd, J=0,66, 1,97Hz); 7,25 (2H, m); 6,88 (1H, d, J=8,55Hz); 5,94 (1H, m); 4,57 (1H, t, J=5,48Hz); 4,08 (2H, m); 3,96 (2H, q, J=7,02Hz); 3,64 (2H, m); 3,52 (2H, m); 2,44 (2H, m); 1,23 (3H, t, J=7,02Hz). LC/MS (M+1): 486.

10 (3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)amida del ácido (S)-3-cloro-5-(1,2-dihidroxi-etil)-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico

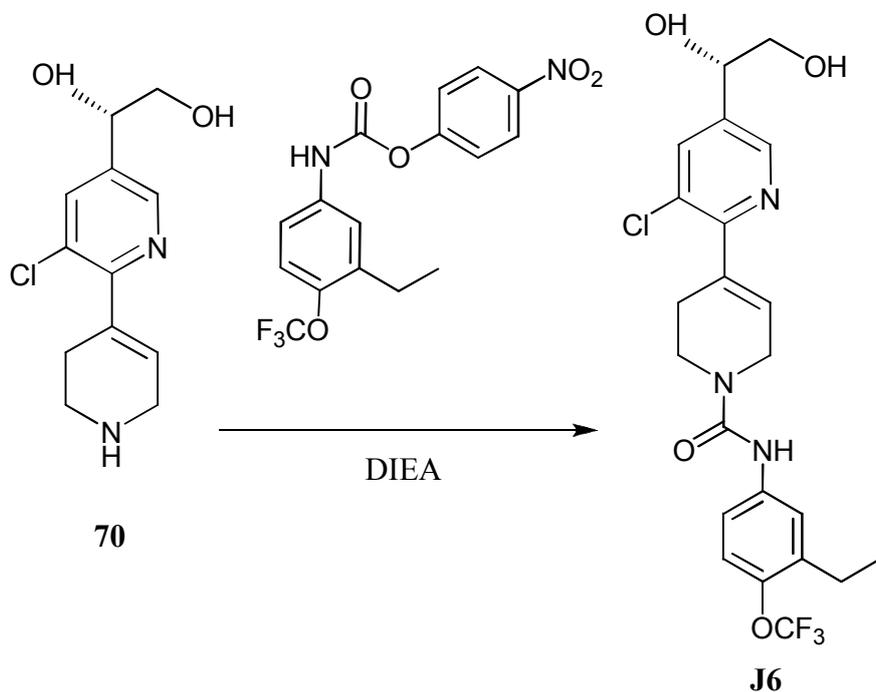
[0871]



15 [0872] El compuesto 11 del título se obtuvo usando un procedimiento similar al descrito para obtener D2, excepto que se usó 3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenilcarbarnato de 4-nitrofenilo en lugar de 4-nitrofenil éster del ácido 3-cloro-4-(trifluorometilfenil)carbámico (20% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,30 (1H, dd, J=0,44, 1,75Hz); 7,74 (1H, dd, J=0,66, 1,75Hz); 7,57 (1H, d, J=2,41Hz); 7,25 (1H, dd, J=2,63, 8,99Hz); 7,14 (1H, m); 5,94 (1H, t, J=5,70Hz); 4,06 (2H, m); 3,59 (2H, t, J=5,70Hz); 3,50 (2H, m); 2,46 (2H, m). LC/MS (M+1): 492.

20 (3-etil-4-trifluorometoxi-fenil)amida del ácido (S)-3-cloro-5-(1,2-dihidroxi-etil)-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico

[0873]

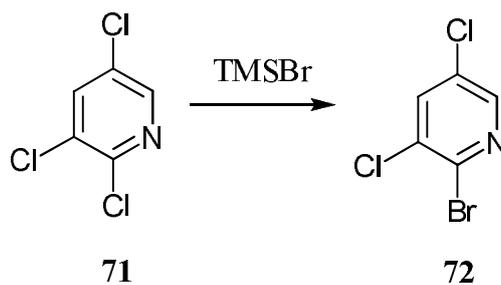


[0874] El compuesto J6 del título se obtuvo usando un procedimiento similar al descrito para obtener D2, excepto que se usó 3-etil-4-(trifluorometoxi)fenilcarbámico en lugar de 4-nitrofenil éster del ácido 3-cloro-4-trifluorometilfenilcarbámico (30% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,49 (1H, d, J=1,97Hz); 7,94 (1H, d, J=1,75Hz); 7,42 (1H, d, J=2,63Hz); 7,33 (1H, dd, J=2,85, 8,99Hz); 7,17 (1 H, m); 6,16 (1H, m); 4,77 (1H, t, J=5,48Hz); 4,25 (2H, m); 3,80 (2H, t, J=5,48Hz); 3,70 (2H, m); 2,68 (2H, m); 1,25 (3H, t, J=7,67Hz). LC/MS (M+1): 486.

Ejemplo 2: síntesis del compuesto N1

2-bromo-3,5-dicloropiridina

[0875]



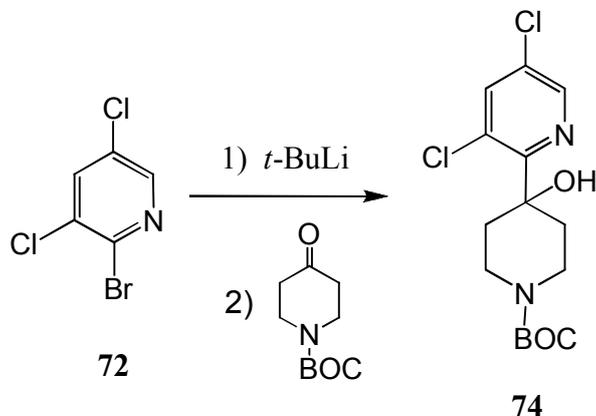
15

[0876] Un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con un condensador se cargó con 1,82 g del compuesto 71 (10,0 mmol) y propiononitrilo (20 mL), se adicionaron lentamente 3,06 g de TMSBr (20,0 mmol) a la solución anterior. La mezcla de reacción se agitó a 100°C bajo nitrógeno durante 14 h, a continuación se enfrió hasta una temperatura de aproximadamente 25°C y se diluyó con EtOAc (100 mL). La capa de EtOAc se aisló, se secó y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto 72 como un sólido amarillento (>99% de rendimiento).

20

4-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

[0877]



5

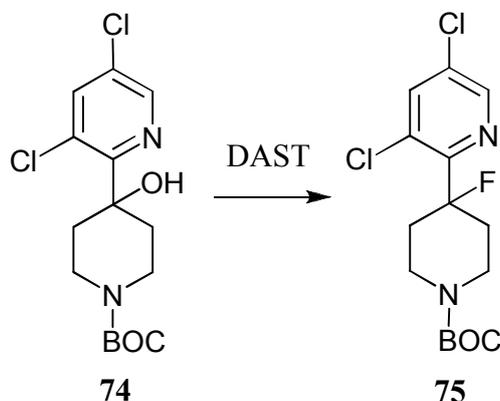
10

15

[0878] A una solución de 200 mL del compuesto 72 (2,27 g, 10 mmol) en éter dietílico a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno se le adicionó por goteo una solución helada 1,7M de *t*-BuLi en pentano (6 mL, 10,5 mmol) con una jeringa, mientras se mantenía la mezcla a una temperatura inferior a -75°C . Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h. A continuación, se adicionaron lentamente con una jeringa 20 mL de una solución de 4-BOC-piperidona (1,99 g, 10 mmol) en éter dietílico anhidro. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h y se calentó lentamente hasta una temperatura de aproximadamente 25°C . NH_4Cl acuoso saturado se adicionó a la mezcla y la capa de éter dietílico se aisló, se secó y se concentró bajo presión reducida con un evaporador rotatorio. La cromatografía en columna de gel de sílice del residuo con acetato de etilo/hexanos como eluyente proporcionó 2,1 g del compuesto 74 como un aceite amarillento (61% de rendimiento en 2 etapas).

4-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

[0879]



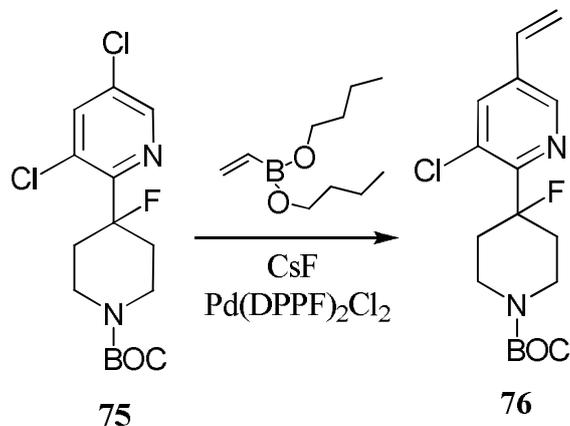
20

25

[0880] A una solución de 100 mL de DCM del compuesto 74 (6,0 g, 17,3 mmol) a -78°C se le adicionó lentamente DAST (2,5 mL, 18,8 mmol) y la mezcla resultante se dejó entibiar hasta una temperatura de aproximadamente 25°C durante 16 h, a continuación se lavó con NaHCO_3 saturado, se secó (MgSO_4), y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía en columna de gel de sílice del residuo con EtOAc/hexanos proporcionó 2,5 g del compuesto 75 como un sólido amarillento (42% de rendimiento).

4-(3-cloro-5-vinilpiridin-2-il)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

[0881]



5

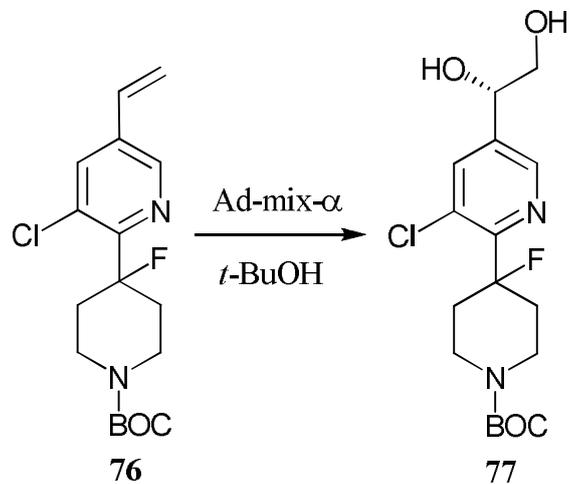
[0882] A una solución de DMF desgasificada del compuesto 75 (0,558 g, 1,6 mmol) en un matraz de fondo redondo de 100 mL, se le adicionó CsF (0,486 g, 3,2 mmol), éster di-*n*-butil vinil borónico (0,388 mL, 1,76 mmol) y Pd(DPPF)₂Cl₂ (0,105 g, 0,128 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 14 h, a continuación se enfrió hasta una temperatura de aproximadamente 25°C, se diluyó con 100 mL de acetato de etilo, y se lavó tres veces con salmuera (50 mL por cada lavado). La capa orgánica se aisló, se secó y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía en columna de gel de sílice del residuo proporcionó 0,33 g del compuesto 76 como un aceite amarillento (60% de rendimiento).

10

4-(3-cloro-5-(1,2-dihidroxiethyl)piridin-2-il)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo

15

[0883]



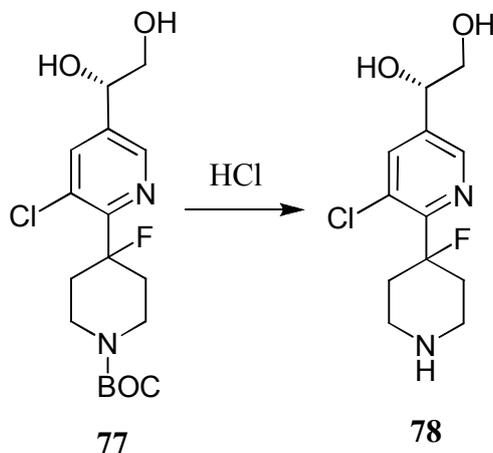
[0884] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se adicionó AD-mix-α (0,5 g) a una mezcla de *t*-butanol y agua (2mL/2mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 0,5 h, a continuación se enfrió a 0°C. Esta solución se vertió rápidamente en otro matraz helado, el cual contenía el compuesto 76 (140 mg, 0,41 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente en un baño helado durante 96 h y a continuación se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y 2 mL de Na₂S₂O₅ saturado. La capa de acetato de etilo se aisló, se secó y se concentró bajo presión reducida con un evaporador rotatorio para obtener el compuesto 77.

20

25

(S)-1-(5-cloro-6-(4-fluoropiperidin-4-il)piridin-3-il)etano-1,2-diol

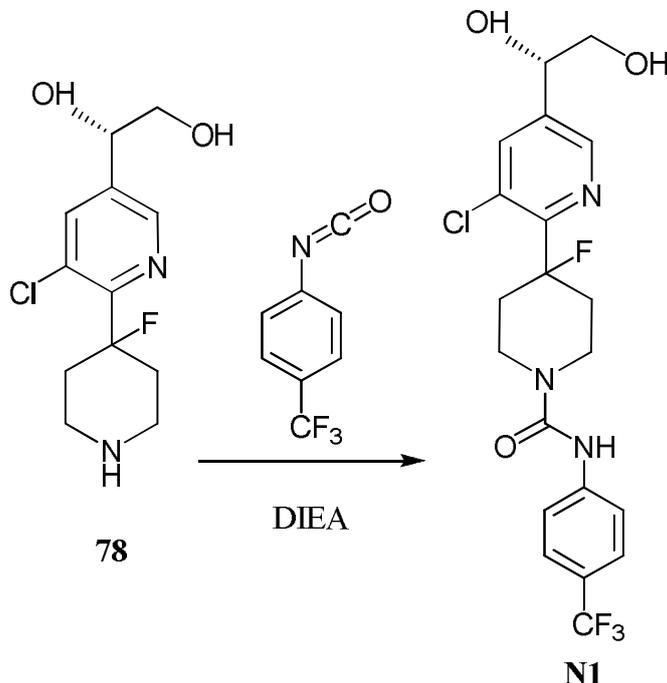
[0885]



- 5 [0886] Un matraz de fondo redondo de 200 mL se cargó con 0,15 g del compuesto 77 (0,36 mmol) disuelto en aproximadamente 1 mL de diclorometano. A continuación se adicionaron lentamente 10 mL de HCL 4M en dioxano con agitación vigorosa. El matraz se selló con un tapón septum de caucho y se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó dos veces con éter dietílico (20 mL por cada lavado) y se secó bajo presión reducida para obtener 112 mg del compuesto 78 como un sólido blanco (>99% de rendimiento). MS (M+H): $m/z = 312$.
- 10

(S)-4-(3-cloro-5-(1,2-dihidroxietil)piridin-2-il)-4-fluoro-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carboxamida

[0887]

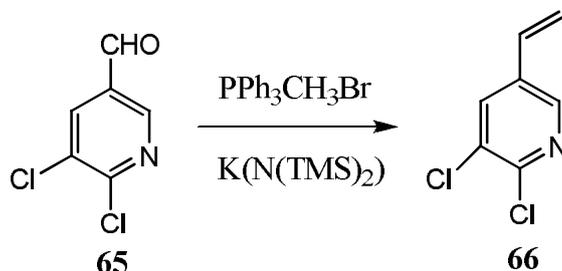


- 15 [0888] Un matraz de fondo redondo de 100 mL se cargó con 90 mg del compuesto 78 (0,26 mmol) suspendido en diclorometano. Se adicionaron DIEA (0,1 mL, 0,72 mmol) y fenilisocianato de 4-trifluorometilo (48 mg, 0,26 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. La mezcla fue cromatografiada usando una columna flash con sílice con un gradiente de 0% a 5% de metanol en diclorometano para obtener 50 mg de N1 como un sólido blanco (60% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8,49 (d, $J=2$ Hz, 1H); 7,90 (m, 1H); 7,60 (m, 4H); 4,76 (t, $J=6$ Hz, 1H); 4,17 (m, 2H); 3,68 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 2,50-2,34 (m, 4H). MS (M+1): $m/z = 462,1$.
- 20

Ejemplo 3: Síntesis de Compuestos de Piperazina K6, L6, M6, V6 y W6

2,3-dicloro-5-vinilpiridina

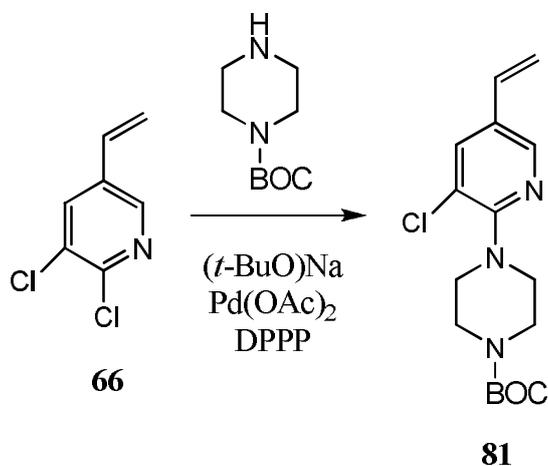
5 [0889]



10 [0890] A una suspensión de bromuro de metiltripenilfosfonio ($\text{PPh}_3\text{CH}_3\text{Br}$, 7,08 g, 19,8 mmol, Sigma-Aldrich) en THF (40 mL) a 0°C se le adicionó por goteo una solución 0,5N de bis(trimetilsilil)amida de potasio [$\text{K}(\text{N}(\text{TMS})_2)$] en tolueno (39,6 mL, 19,8 mmol, Sigma-Aldrich). A continuación, la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. A la mezcla se le adicionó una solución del compuesto 65 (3,17g, 18,0 mmol) en THF (20 mL) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0°C . La reacción se enfrió (*quenched*) con agua, y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc (150 mL por cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, y se concentraron a sequedad. El compuesto 66 se obtuvo como un aceite levemente amarillento mediante una cromatografía flash usando un gradiente de acetato de etilo/hexano como eluyente (64% de rendimiento). ^1H NMR: (CDCl_3) δ 8,28 (d, $J=2,1$ Hz, 1H); 7,82 (d, $J=2,2$ Hz, 1H); 6,65 (dd, $J=11,0, 17,5$ Hz, 1H); 5,85 (d, $J=17,5$ Hz, 1H); 5,48 (d, $J=11,0$ Hz, 1H) ppm.

4-(3-cloro-5-vinilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

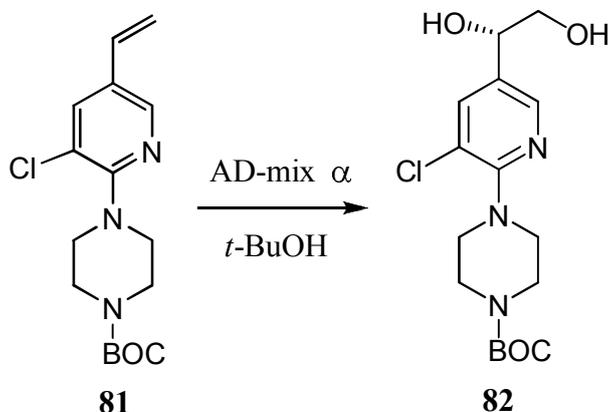
20 [0891]



25 [0892] A una solución del compuesto 66 (1,74 g, 10,0 mmol) en tolueno (15 mL) se le adicionó *tert*-butil-1-piperiazin-carboxilato (1,86 g, 10,0 mmol, Sigma-Aldrich), acetato de paladio (0,113 g, 0,5 mmol, Sigma-Aldrich), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP, 0,220 g, 0,5 mmol, Sigma-Aldrich), y *tert*-butóxido de sodio (1,05 g, 11,0 mmol, Sigma-Aldrich) a una temperatura de aproximadamente 25°C . La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 16 h. Después de enfriarla hasta una temperatura de aproximadamente 25°C , se le adicionó agua para enfriar la reacción. A continuación, la mezcla se extrajo tres veces con éter dietílico (150 mL por cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, y se concentraron a sequedad. El compuesto 81 se obtuvo como un sólido blanco mediante una cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/hexano como eluyente (88% de rendimiento). ^1H NMR: (CDCl_3) δ 8,14 (m, 1H); 7,69 (d, $J=1,5$ Hz, 1H); 6,60 (dd, $J=11,0, 17,5$ Hz, 1H); 5,68 (d, $J=17,5$ Hz, 1H); 5,28 (d, $J=11,0$ Hz, 1H); 3,58 (m, 4H); 3,32 (m, 4H); 1,49 (s, 9H) ppm. MS ($\text{M}+\text{Na}$): m/z = 346,1.

4-(3-cloro-5-(1,2-dihidroxietil)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo

[0893]



5

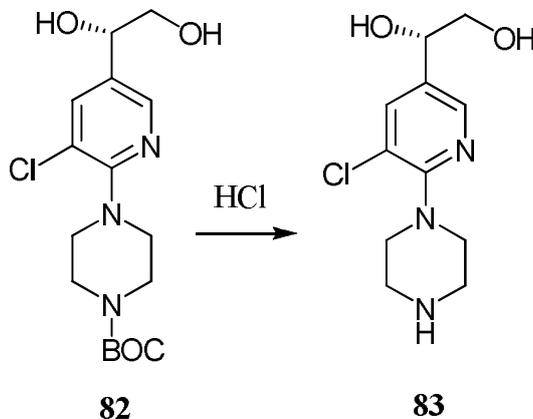
[0894] A una suspensión del compuesto 81 (2,84 g, 8,77 mmol) en *tert*-butanol (60 mL) y agua (60 mL) se le adicionó AD-mix- α (11,93 g, 8,77 mmol, Sigma-Aldrich) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 8 horas, a continuación se extrajo tres veces con éter dietílico (150 mL por cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, y se concentraron a sequedad bajo presión reducida. El compuesto 82 se obtuvo como un sólido blanco mediante una cromatografía flash usando un gradiente de acetato de etilo/hexano como eluyente (90% de rendimiento). ¹H NMR: (CDCl₃) δ 8,14 (d, J=2,0 Hz, 1H); 7,67 (d, J=2,2 Hz, 1H); 4,79 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,64 (m, 1H); 3,56 (m, 4H); 3,28 (m, 4H); 2,87 (d, J=3,2 Hz, 1H); 2,27 (m, 1H); 1,48 (s, 9H) ppm. MS (M+1): *m/z* = 358,1.

10

(S)-1-(5-cloro-6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)etan-1,2-diol

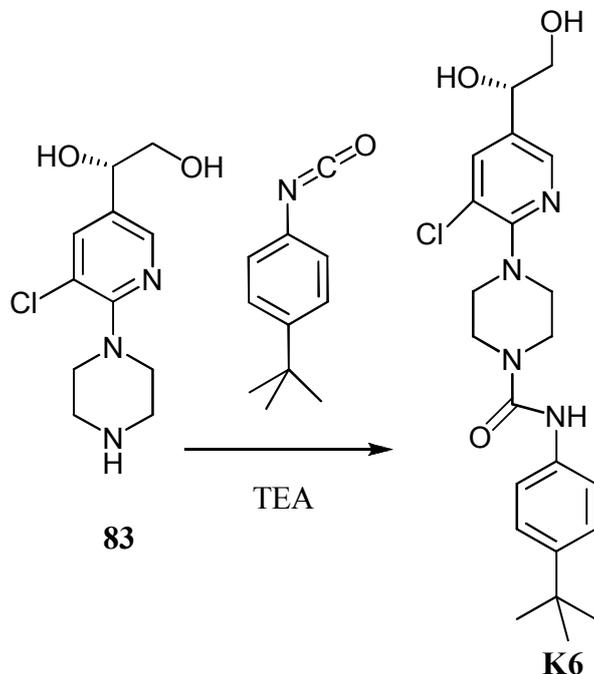
15

[0895]

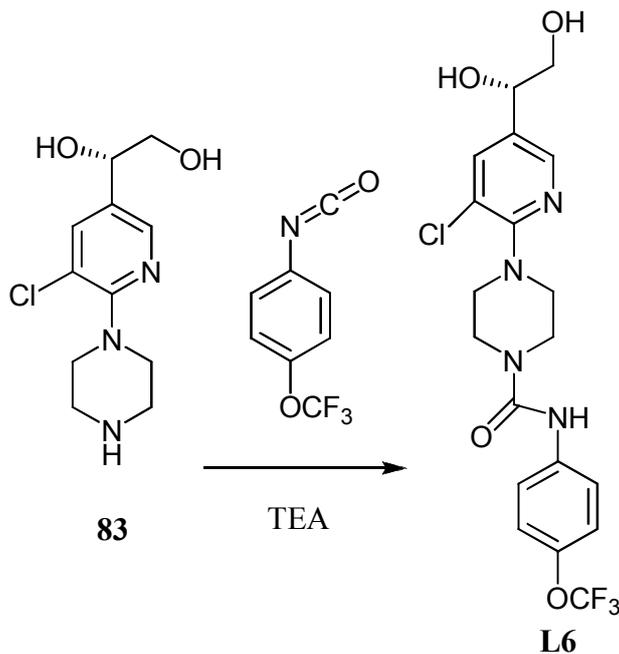


[0896] Una suspensión del compuesto 82 (2,81 g, 7,85 mmol) y HCl 4M en dioxano (60 mL) se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto 83 como un sólido blanco.

20

(S)-N-(4-*tert*-butilfenil)-4-(3-cloro-5-(1,2-dihidroxi-etil)piridin-2-il)piperazin-1-carboxamida**[0897]**

- 5 **[0898]** A una mezcla del compuesto 83 (0,5 mmol) en DCM (2,0 mL) y TEA (0,3 mL) se le adicionó por goteo una solución de isocianato de 4-*tert*-butilfenilo (0,5 mmol, Sigma-Aldrich) en DCM (1,0 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 4 horas. Después de esto, la cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/metanol como eluyente proporcionó K6 como un sólido blanco. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,18 (d, J=2,0 Hz, 1H); 7,78 (d, J=2,0 Hz, 1H); 7,30 (m, 4H); 4,66 (t, J=5,5 Hz, 1H); 3,68 (m, 4H); 3,62 (m, 2H); 3,34 (m, 4H); 1,30 (s, 9H) ppm. MS (M+1): *m/z* = 433,2.
- 10

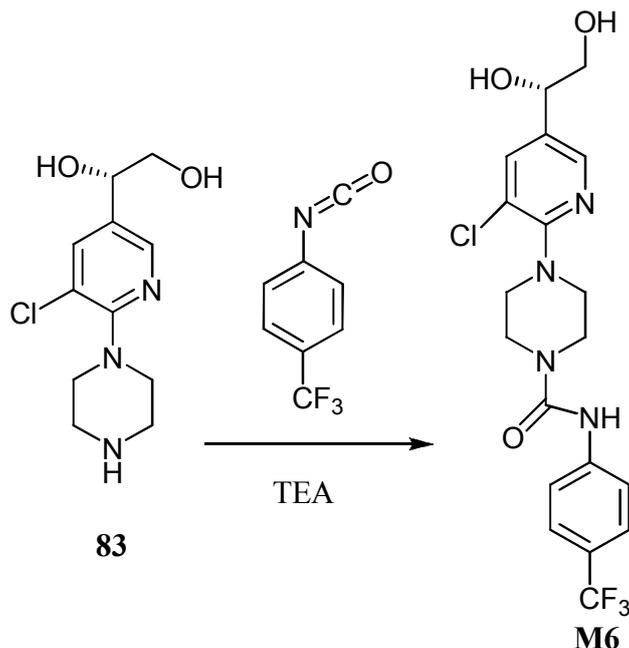
(S)-4-(3-cloro-5-(1,2-dihidroxi-etil)piridin-2-il)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperazin-1-carboxamida**[0899]**

15

5 **[0900]** A una mezcla del compuesto 83 (0,5 mmol) en DCM (2,0 mL) y TEA (0,3 mL), se le adicionó por goteo una solución de isocianato de 4-trifluorometoxifenilo (0,5 mmol, Sigma-Aldrich) en DCM (1,0 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 4 horas. Después de esto, la cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/metanol como eluyente proporcionó L6 como un sólido blanco. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,18 (d, J=1,6 Hz, 1H); 7,78 (d, J=1,7 Hz, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,18 (m, 2H); 4,66 (t, J=5,9 Hz, 1H); 3,69 (m, 4H); 3,63 (m, 2H); 3,35 (m, 4H) ppm. MS (M+1): *m/z* = 461,1.

(S)-4-(3-cloro-5-(1,2-dihidroxi-etil)piridin-2-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida

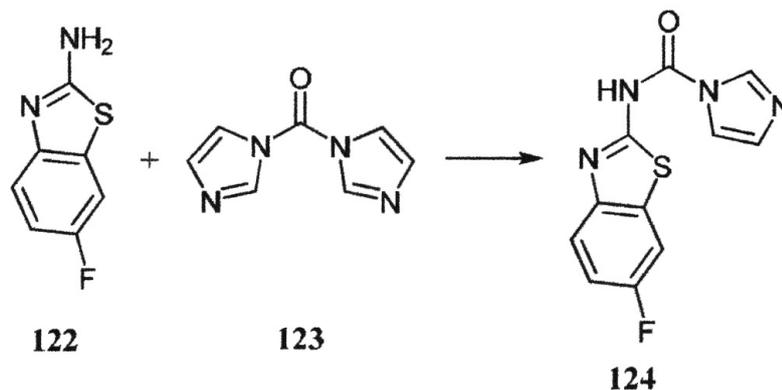
10 **[0901]**



15 **[0902]** A una mezcla del compuesto 83 (0,5 mmol) en DCM (2,0 mL) y TEA (0,3 mL) se le adicionó por goteo una solución de isocianato de 4-trifluorometilfenilo (0,5 mmol, Sigma-Aldrich) en DCM (1,0 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 4 horas. Después de esto, la cromatografía flash directa usando un gradiente de acetato de etilo/metanol como eluyente proporcionó M6 como un sólido blanco. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,18 (m, 1H); 7,78 (m, 1H); 7,58 (m, 4H); 4,66 (t, J=5,5 Hz, 1H); 3,71 (m, 4H); 3,63 (m, 2H); 3,36 (m, 4H) ppm. MS (M+1): *m/z* = 445,0.

20 **N-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carboxamida**

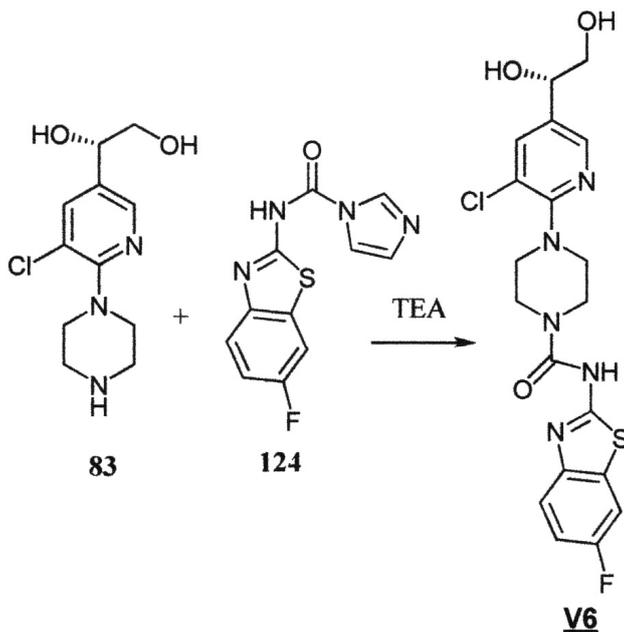
[0903]



5 **[0904]** A una solución de 6-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina (122, 336 mg, 2 mmol, Sigma-Aldrich) en DMF (5ml) se adicionó CDI (123, 357 mg 2,2 mmol, Sigma-Aldrich) a 0°C. Bajo agitación vigorosa, la mezcla de reacción se dejó entibiar lentamente hasta una temperatura de aproximadamente 25° durante 14 h. Se formó un precipitado blanco. El precipitado se recolectó mediante filtración por vacío, se lavó dos veces con EtOAc (10 ml por cada lavado) y se secó bajo presión reducida para obtener 124 (rendimiento >99%).

(S)-4-(3-cloro-5-(1,2-dihidroxiethyl)piridin-2-il)-N-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-carboxamida

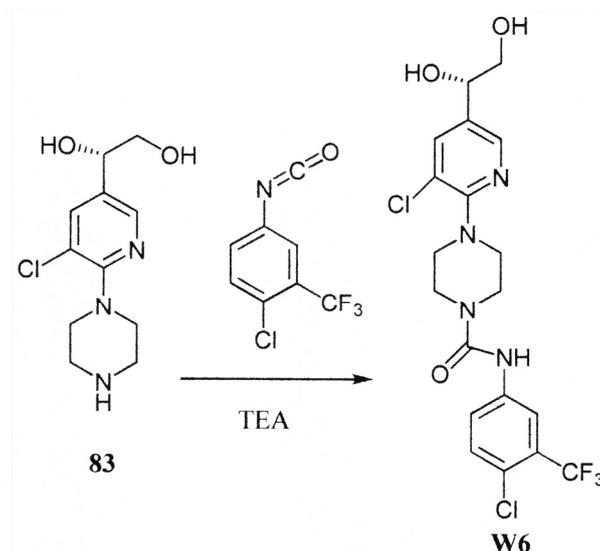
[0905]



10 **[0906]** A una mezcla de 83 (0,3 mmol) en DCM (2,0 mL) y TEA (0,2 mL) se adicionó por goteo una suspensión de 124 (0,3 mmol) en DMF (1,0 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 4 horas. Después de esto, la cromatografía flash directa usando un gradiente de acetato de etilo/metanol como eluyente proporcionó V6 como un sólido levemente amarillento. ¹H NMR: (CD₃SOCD₃) δ 8,19 (m, 1H); 7,76 (m, 3H);
 15 7,22 (m, 1H); 5,41 (d, J=4,6 Hz, 1H); 4,79 (t, J=6,0 Hz, 1H); 4,53 (m, 1H); 3,71 (m, 4H); 3,50 (m, 2H); 3,26 (m, 4H) ppm. MS (M+1): m/z = 452,1.

(S)-N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(3-cloro-5-(1,2-dihidroxiethyl)piridin-2-il)piperazin-1-carboxamida

20 **[0907]**

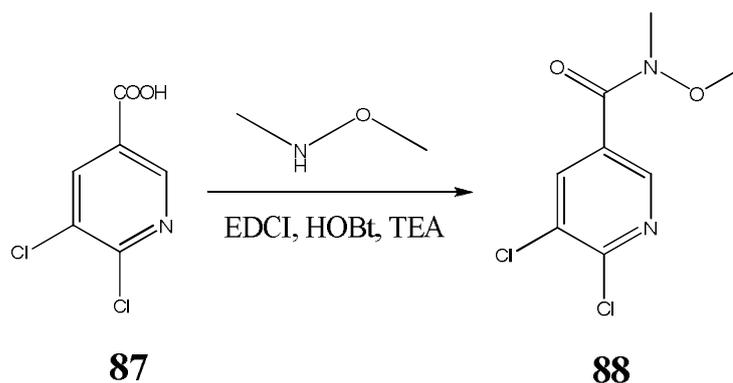


5 **[0908]** A una mezcla de 83 (0,5 mmol) en DCM (2,0 mL) y TEA (0,3 mL) se adicionó por goteo una solución de 1-cloro-4-isocianato-2-(trifluorometil)benceno (0,3 mmol, Sigma-Aldrich) en DCM (1,0 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 4 horas. Después de esto, la cromatografía flash directa usando un gradiente de acetato de etilo/metanol como eluyente proporcionó W6 como un sólido blanco. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,18 (m, 1H); 7,91 (d, J=2,4 Hz, 1H); 7,78 (d, J=2,6 Hz, 1H); 7,64 (dd, J=2,6; 8,8 Hz, 1H); 7,47 (d, J=9,2 Hz, 1H); 4,66 (m, 1H); 3,70 (m, 4H); 3,63 (m, 2H); 3,35 (m, 4H) ppm. MS (M+1): m/z = 479,1.

10 Ejemplo 4: Síntesis del Compuesto F4

5,6-dicloro-N-metoxi-N-metilnicotinamida

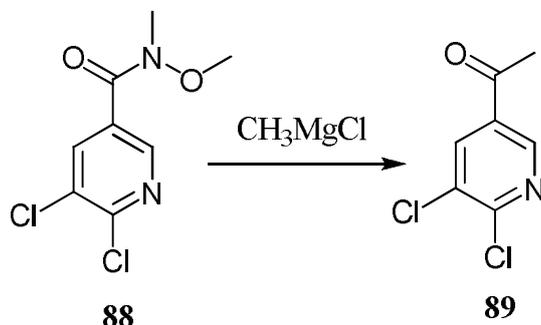
[0909]



15 **[0910]** A una solución agitada de ácido 5,6-dicloronicotínico (87, 7 g, 36,5 mmol) en diclorometano (100 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se le adicionó clorhidrato de N,O-dimetilidroxilamina (3,56 g, 36,5 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI, 7,69 g, 40,1 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 5,42 g, 40,1 mmol), y TEA (7,6 mL, 54,7 mmol). Después de ser agitada durante 4,5 h a una temperatura de aproximadamente 25°C, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua, cloruro de hidrógeno acuoso
20 1N, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto 88.

1-(5,6-dicloropiridin-3-il)etanona

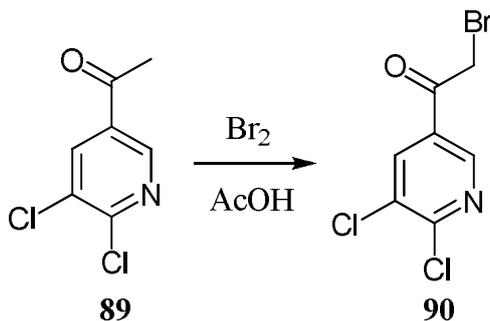
[0911]



- 5 [0912] A una solución agitada del compuesto 88 en tetrahidrofurano (100 mL) se le adicionó por goteo una solución de cloruro de metilmagnesio 3M en THF (18 mL, 54,7 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. Después de ser agitada durante 1 h a 0°C, la mezcla de reacción se dividió entre éter y cloruro de amonio acuoso saturado a 0°C. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo fue cromatografiado usando cromatografía flash, eluyendo con un gradiente desde 90:10 a 70:30 de hexano:acetato de etilo para obtener 5,92 g del compuesto 89 como un sólido blanco (85% de rendimiento en 2 etapas).

2-bromo-1-(5,6-dicloropiridin-3-il)etanona

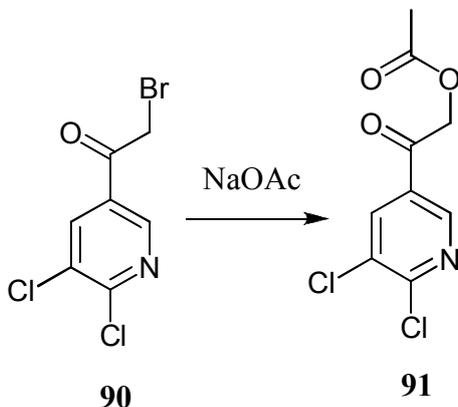
15 [0913]



- 20 [0914] A una solución agitada del compuesto 89 (3 g, 15,8 mmol) en ácido acético glacial (25 mL) se le adicionó por goteo una solución de bromo (0,81 mL, 15,8 mmol) en ácido acético glacial (5 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C. Después de ser agitada durante 24 h a aproximadamente 25°C, la mezcla de reacción se precipitó. El precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico para obtener 3,89 g del compuesto 90 como un sólido amarillo pálido (92% de rendimiento).

Acetato de 2-(5,6-dicloropiridin-3-il)-2-oxoetilo

25 [0915]

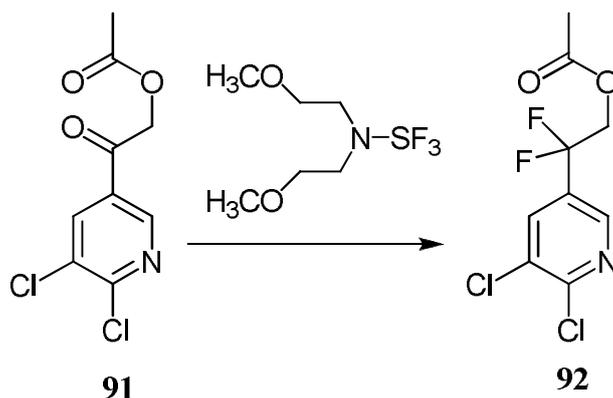


- [0916] A una solución agitada del compuesto 90 (1 g, 3,72 mmol) en DMF (15 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se le adicionó acetato de sodio (457,6 mg, 5,58 mmol). La mezcla de reacción se calentó a

70°C. Después de ser agitada durante 1 h a 70°C, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25°C y se diluyó con éter dietílico. La mezcla se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue cromatografiado usando cromatografía flash, eluyendo con un gradiente desde 90:10 a 65:35 de hexano:acetato de etilo para obtener 563 mg del compuesto 91 como un sólido amarillo (61% de rendimiento).

Acetato de 2-(5,6-dicloropiridin-3-il)-2,2-difluoroetilo

[0917]



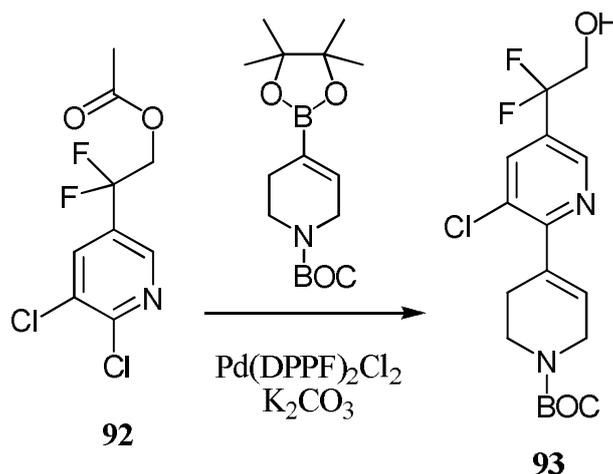
10

[0918] A una solución agitada del compuesto 91 (257 mg, 1,04 mmol) en diclorometano (10 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se le adicionó trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (0,57 mL, 3,11 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65°C y se agitó durante 18 h. Después de esto, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 0°C y se dividió entre acetato de etilo e bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo fue cromatografiado usando cromatografía flash, eluyendo con 90:10 de hexano:acetato de etilo para obtener 201,3 mg del compuesto 92 como un aceite amarillo (75% de rendimiento).

15

4-(3-cloro-5-(1,1-difluoro-2-hidroxiethyl)piridin-2-il)-5,6-diidropiridin-1(2H)-carboxilato de tert-butilo

[0919]



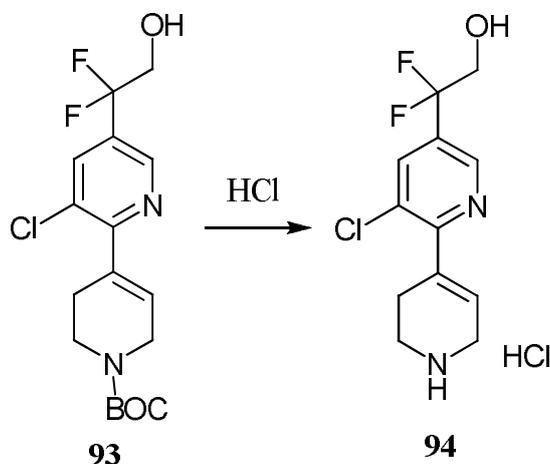
25

[0920] A una solución agitada del compuesto 92 (326,2 mg, 1,41 mmol) en dimetoxietano:etanol (6 mL, 2:1) a una temperatura de aproximadamente 25°C se le adicionó Pd(DPPF)₂Cl₂ (230,3 mg, 0,282 mmol), pinacol éster de boro (436,0 mg, 1,41 mmol), carbonato de potasio (389,8 mg, 2,82 mmol) y agua (4 mL). La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó durante 1,5 h. Después de esto, la mezcla de reacción se enfrió hasta una temperatura de aproximadamente 0°C y se dividió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo fue cromatografiado usando cromatografía flash, eluyendo con un gradiente desde 70:30 a 60:40 de hexano:acetato de etilo para obtener 506,9 mg del compuesto 93 como un aceite amarillo (96% de rendimiento).

30

Clorhidrato de 2-(5-cloro-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-3-il)-2,2-difluoroetanol

[0921]

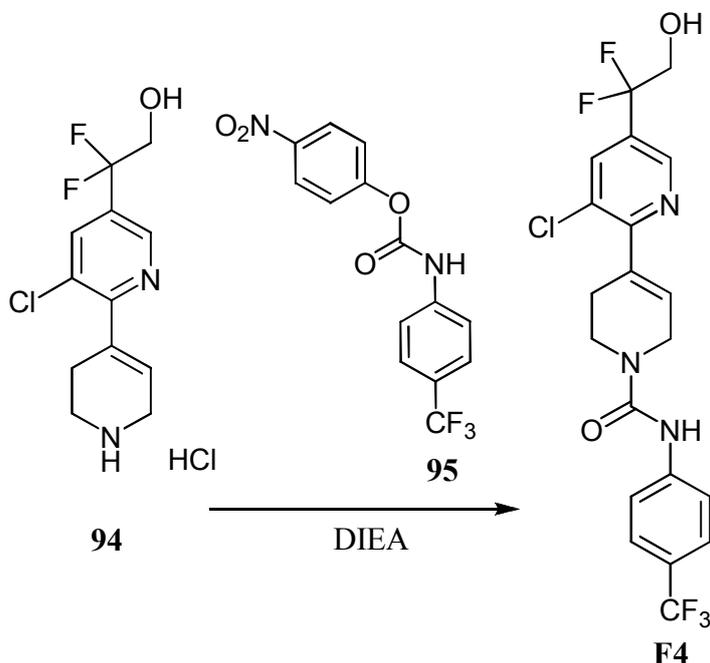


5 [0922] A una solución agitada del compuesto 93 (506,9 mg, 1,35 mmol) en diclorometano (2 mL) a 0°C se le adicionó una cantidad en exceso de HCl 4N en dioxano (4 mL). Después de calentar a una temperatura de aproximadamente 25°C y agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de éter dietílico para obtener 292,2 mg de la sal de clorhidrato del compuesto 94 como un sólido amarillo pálido (70% de rendimiento).

10

4-(3-cloro-5-(1,1-difluoro-2-hidroxiethyl)piridin-2-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-diidropiridin-1(2H)-carboxamida

[0923]

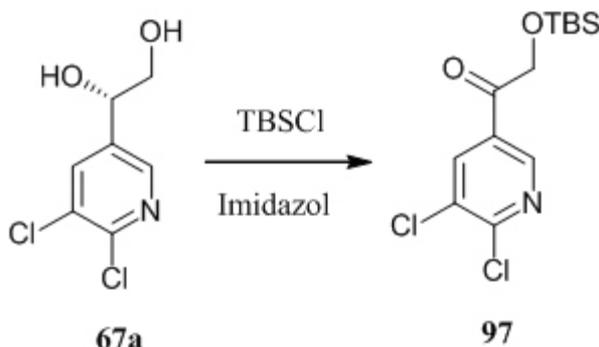


15 [0924] A una solución agitada de 4-trifluoroanilina (26 mL, 0,289 mmol) en diclorometano (3 mL) a 0°C se le adicionó cloroformiato de 4-nitrofenilo (58,3 mg, 0,289 mmol) y piridina (28 mL, 0,347 mmol). Después de calentar a una temperatura de aproximadamente 25°C y agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se adicionaron el compuesto 94 (90 mg, 0,289 mmol) y DIEA (0,13 mL, 0,723 mmol). Después de 1 h a 0°C, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo fue cromatografiado usando cromatografía flash, eluyendo con un gradiente desde 70:30 a 65:35 de hexano:acetato de etilo. El sólido resultante se recrystalizó a partir de hexano: acetato de etilo para obtener 82,3 mg de F4 como un sólido blanco (62% de rendimiento).

20

Ejemplo 5: Síntesis del Compuesto O4**2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(5,6-dicloropiridin-3-il)etanona**

5 [0925]

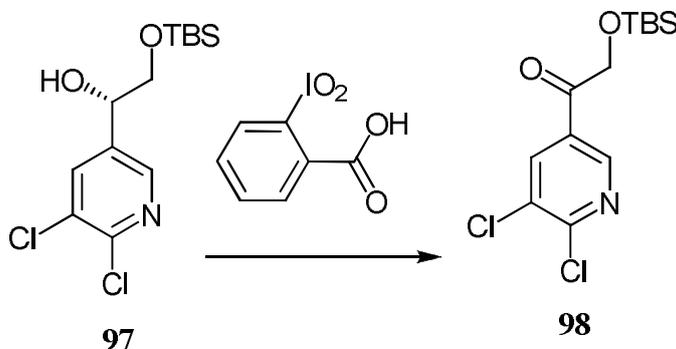


[0926] A una solución agitada del compuesto 67a (19,2 g, 81,4 mmol) en diclorometano (250 mL) a 0°C bajo nitrógeno se le adicionó imidazol (11,1 g, 162 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (TBSCl, 12,3 g, 81,4 mmol). Después de calentar hasta una temperatura de aproximadamente 25°C y agitar durante 2,5 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se dividió entre éter dietílico y cloruro de amonio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo fue cromatografiado usando cromatografía flash, eluyendo con un gradiente desde 90:10 a 80:20 de hexano:acetato de etilo para obtener 24,1 g del compuesto 97 como un aceite amarillo pálido (92% de rendimiento).

15

2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(5,6-dicloropiridin-3-il)etanona

[0927]



20

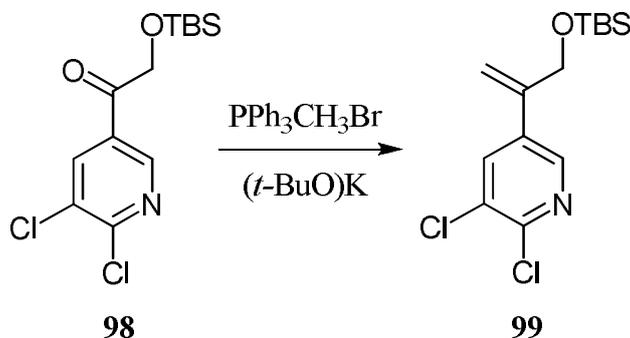
[0928] A una solución agitada de silil éter 97 (8 g, 24,8 mmol) en tetrahidrofurano/metil sulfóxido (100 mL, 1:1) a una temperatura de aproximadamente 25°C se le adicionó ácido *o*-yodoxibenzoico (20,9 g, 74,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a aproximadamente 25°C. Después de esto, la mezcla de reacción se enfrió hasta una temperatura de aproximadamente 0°C y se dividió entre éter dietílico y bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico. Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo fue cromatografiado usando cromatografía flash eluyendo con 90:10 hexano:acetato de etilo para obtener 8,0 g de 98 como un aceite amarillo (99% de rendimiento).

25

5-(3-(*tert*-butildimetilsililoxi)prop-1-en-2-il)-2,3-dicloropiridina

30

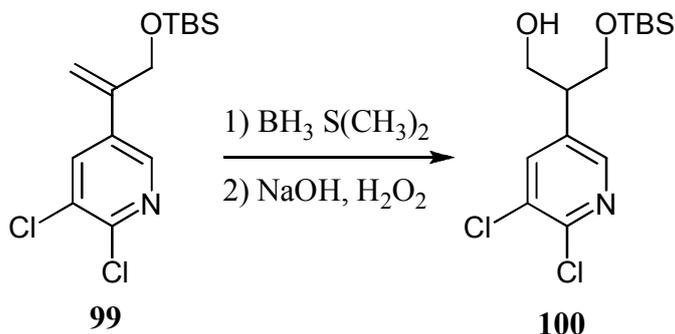
[0929]



5 [0930] A una suspensión agitada de bromuro de metiltriphenilfosfonio (11,8 g; 33,0 mmol) en tolueno (100 mL) a 0°C bajo nitrógeno se adicionó *tert*-butóxido de potasio (3,70 g, 33,0 mmol). Después de agitarse durante 1 h a 0°C, una solución del compuesto 98 (8,8 g, 27,5 mmol) en tolueno (60 mL) se adicionó por goteo a la mezcla de reacción durante 1 h a 0°C. Después de 2 h adicionales a 0°C, la mezcla de reacción se dividió entre éter dietílico y cloruro de amonio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico. Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo fue cromatografiado usando cromatografía flash, eluyendo con 90:10 hexano:acetato de etilo para obtener 7,6 g de 99 como un aceite amarillo (87% de rendimiento).

10 **3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(5,6-dicloropiridin-3-il)propan-1-ol**

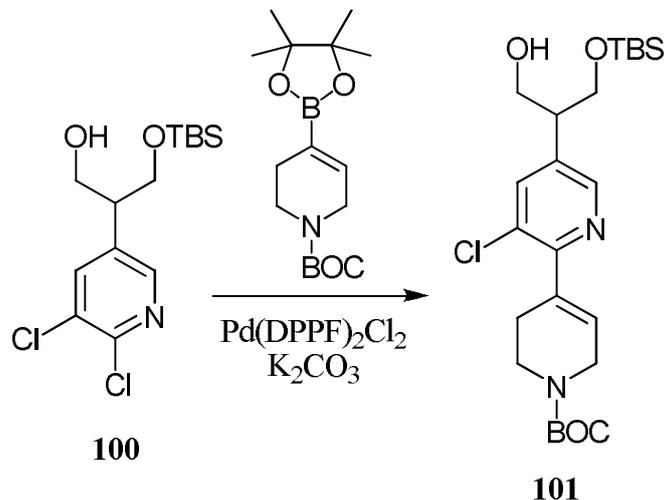
15 [0931]



20 [0932] A una solución agitada del compuesto 99 (7,6 g, 23,9 mmol) en tetrahidrofurano (120 mL) a 0°C bajo nitrógeno se adicionó el complejo borano-sulfuro de metilo (2,3 mL, 23,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta una temperatura de aproximadamente 25°C y se agitó durante 5 h. Después de esto, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y a la mezcla de reacción se adicionó por goteo hidróxido de sodio 1N (48 mL) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno (17 mL, solución 35 % en peso en agua). Después de 2 h adicionales a 0°C, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, sulfito de sodio acuoso y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El compuesto 100 se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice como un aceite amarillo (42% de rendimiento).

4-(5-(1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-hidroxiopropan-2-il)-3-cloropiridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

[0933]



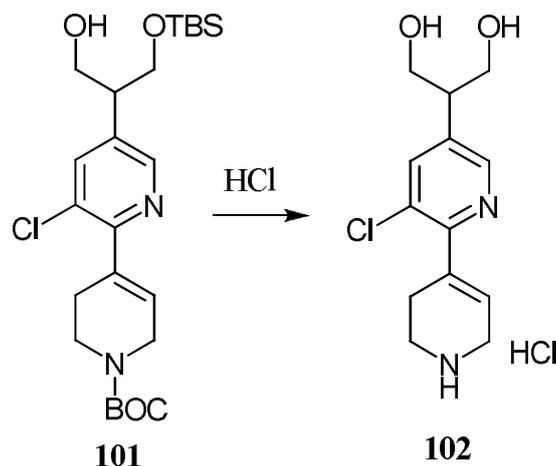
5

[0934] A una solución agitada del compuesto 100 (1 g, 2,97 mmol) en dimetoxietano:etanol (18 mL, 2:1) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionaron Pd(DPPF)₂Cl₂ (485,6 mg, 0,595 mmol), pinacol éster (919,4 mg, 2,97 mmol), carbonato de potasio (821,9 mg, 5,95 mmol), y agua (12 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C y se agitó durante 1,5 h. Después de esto, la mezcla de reacción se enfrió hasta una temperatura de aproximadamente 0°C y se dividió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas se combinaron, lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo fue cromatografiado usando cromatografía flash eluyendo con un gradiente desde 70:30 hasta 40:60 hexano:acetato de etilo para obtener 1,49 g de 101 como un aceite amarillo (>99% de rendimiento).

10

15 **Clorhidrato de 2-(5-cloro-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-3-il)propano-1,3-diol**

[0935]



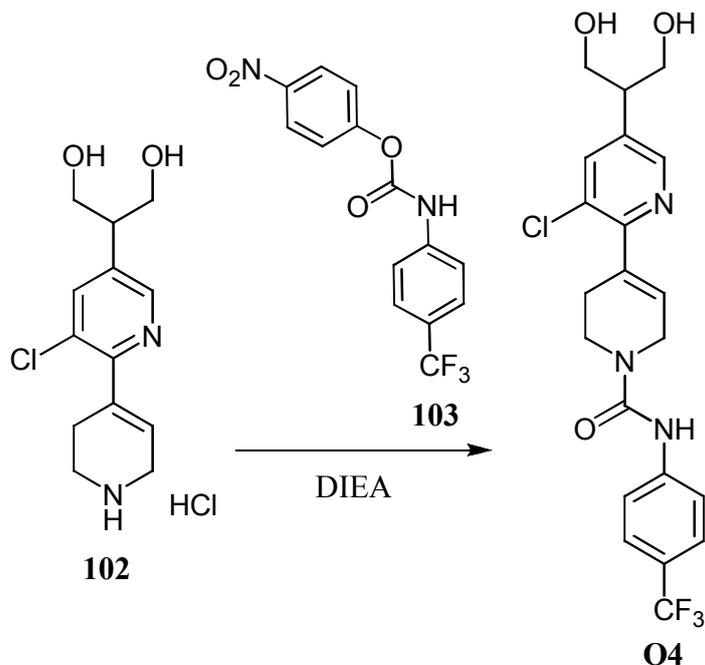
20

[0936] A una solución agitada del compuesto 101 (1,49 g, 2,97 mmol) en diclorometano (7 mL) y metanol (2 mL) a 25°C se adicionó una cantidad en exceso de HCl 4N en dioxano (7,5 mL).

[0937] Después de agitarse durante 2 h a una temperatura de aproximadamente 25°C, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de éter dietílico para obtener 606,3 mg de la sal de clorhidrato de 102 como un sólido marrón pálido (70% de rendimiento).

5 **4-(3-cloro-5-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida**

[0938]

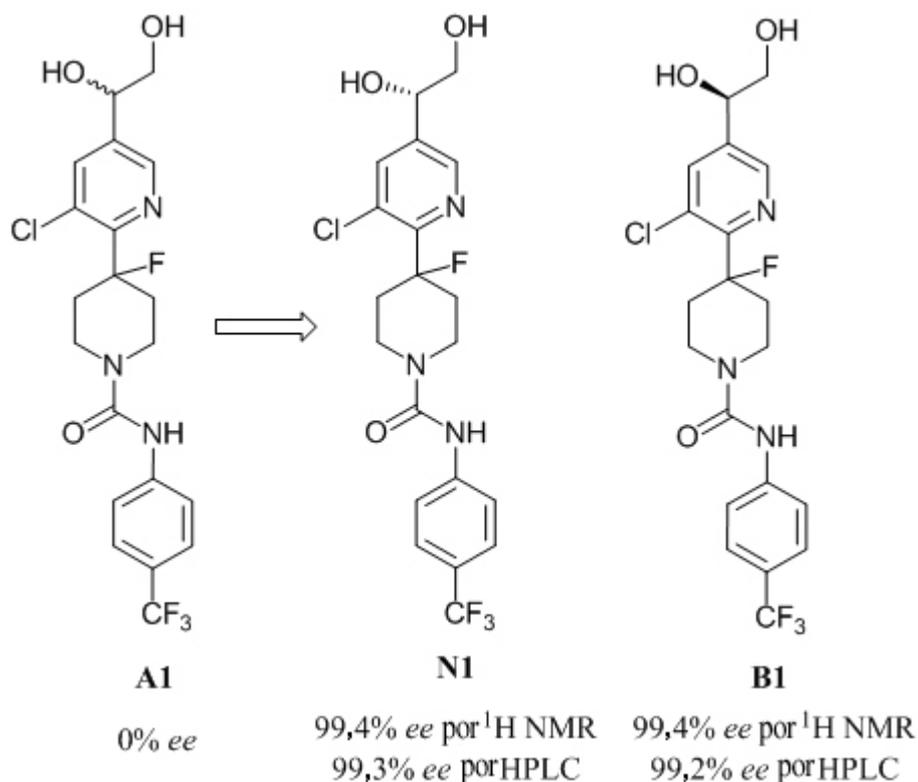


10 **[0939]** A una solución agitada de 4-trifluoroanilina (29 mL, 0,328 mmol) en diclorometano (3,5 mL) a 0°C se adicionaron
 15 cloroformiato de 4-nitrofenilo (66,0 mg, 0,328 mmol) y piridina (32 mL, 0,393 mmol). Después de calentar a una
 temperatura de aproximadamente 25°C, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Después de esto, la mezcla de
 reacción se enfrió hasta 0°C y se adicionaron la sal de clorhidrato de 102 (100 mg, 0,328 mmol) y DIEA (0,14 mL, 0,819
 20 mmol). Después de 1 h adicional a 0°C, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa
 se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con bicarbonato sódico acuoso
 saturado y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo fue
 cromatografiado usando cromatografía flash, eluyendo con un gradiente desde 95:5 hasta 90:10, cloroformo:metanol. El
 sólido resultante se recrystalizó a partir de isopropyl éter:acetato de etilo para obtener 97,2 mg de O4 como un sólido
 blanco (65% de rendimiento).

20

Ejemplo 6: Determinación de la Pureza Óptica para B1 y N1:

[0940] El % ee se determinó para compuestos B1 y N1 según se muestra a continuación:



5

10

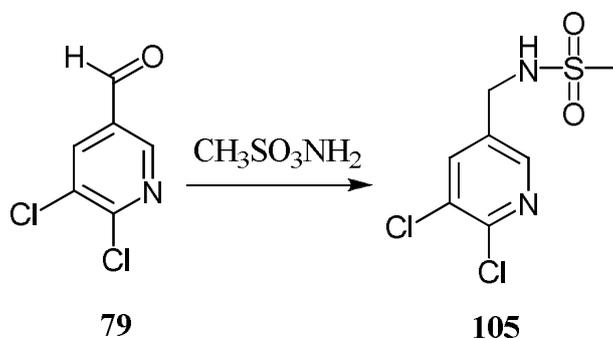
[0941] Se usaron ¹H NMR y HPLC quiral para determinar el % ee tanto para N1 como para B1. Para el ensayo HPLC, se usó una columna 1A CHIRALPAK, se determinaron las áreas de pico para los enantiómeros mayores y menores y se calculó el % ee a partir de la ecuación de la sección 5.3. Para ¹H NMR, se sintetizaron derivados de éster de bis-Mosher para A1, B1 y N1 mediante una técnica conocida en el sector. Las determinaciones de % ee se realizaron adicionando cloruro de ácido de Mosher en exceso a A1, B1, o N1 (aproximadamente 0,6 mg) en piridina-d⁵ (0,530 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C en un tubo de NMR. Se tomó una ¹H NMR 20 h después de la adición de cloruro de ácido de Mosher. El pico elegido para el éster de bis-Mosher de N1 está en aproximadamente δ 6,90, y para B1 en δ 6,78. Es importante destacar que se observaron satélites ¹³C en δ (7,02 y 6,78) para N1 y δ (6,90 y 6,65) para B1. Los picos de ¹H NMR para el enantiómero menor y mayor en cada caso fueron integrados, los satélites ¹³C se sustrajeron y se calculó el % ee.

15

Ejemplo 7: Síntesis del Compuesto M4

2,3-dicloro-5-metilsulfonamidimetil piridina

[0942]



20

25

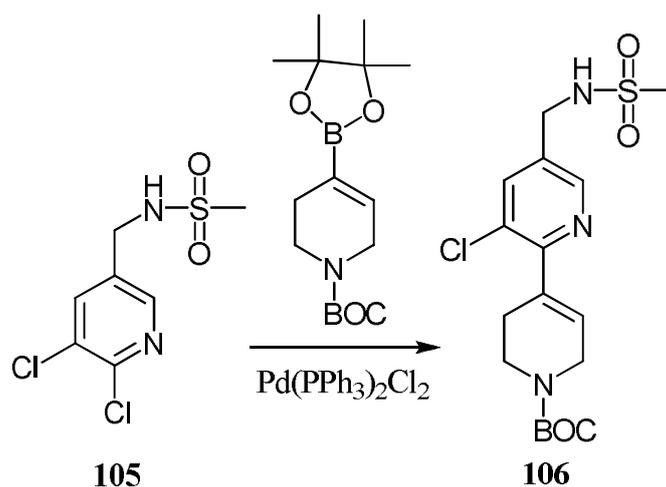
[0943] A una suspensión de metil sulfonamida (1,08 g, 11,35 mmol), 2,3-dicloropiridinil aldehído, (79, 3,0 g, 17,03 mmol), AcOH (1,35 mL), y NaBH(OAc)₃ en diclorometano seco (70 mL) a 0°C, se adicionó TEA (3,18 mL, 22,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta una temperatura de aproximadamente 25°C y se agitó durante 15 h. Después de esto, se adicionó NaHCO₃ (2 mL) saturado. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (80mL para cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con salmuera (50mL por cada lavado), se

secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo aceitoso fue cromatografiado usando un aparato COMBIFLASH con una columna REDISEP de 40 g con eluyente de 40% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 2,8 g de 105 (65% de rendimiento) y 20% de material de partida recuperado. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,38 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 5,03 (bs, NH); 4,35 (d, $J=17\text{Hz}$, 2H); 3,0 (s, 3H).

5

4-(3-cloro-5-(metilsulfonamidometil)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

[0944]



10

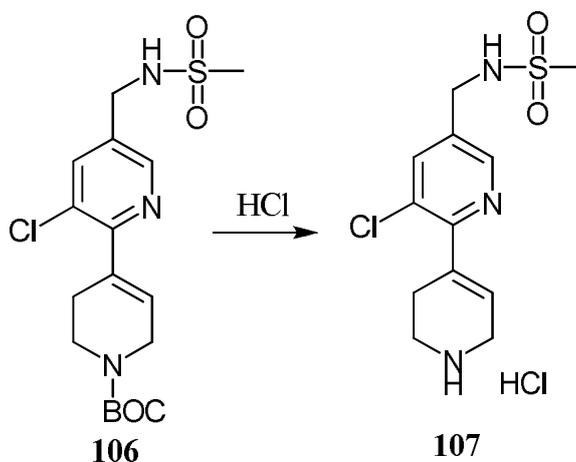
[0945] A una suspensión del compuesto 105 (3,86g, 15,1mmol), boronato (4,78, 15,1 mmol), y $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ en éter dimetílico de etilen glicol (38 mL) y EtOH (19 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó K_2CO_3 2M (15 mL). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 9h. Después de esto, la mezcla de reacción se enfrió hasta una temperatura de aproximadamente 25°C , se adicionó HCl 1N (10 mL). La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (60 mL para cada extracción). Se combinaron las porciones orgánicas, se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener el residuo aceitoso que a continuación fue cromatografiado usando un aparato COMBIFLASH con una columna REDISEP de 80 g con 30% de EtOAc en hexanos para obtener 5,0g de 106 (83% de rendimiento). ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,35(s, 1H); 7,70 (s, 1H); 6,03 (bs, 1H); 5,34 (bs, t, NH); 4,26 (d, $J=6,3\text{Hz}$, 2H); 4,10 (m, 2H); 3,55 (t, $J=5,6\text{Hz}$, 2H); 2,89 (s, 3H); 1,42 (s, 9H).

15

20

Clorhidrato de *N*-((5-cloro-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-3-il)metil)metano sulfonamida

[0946]



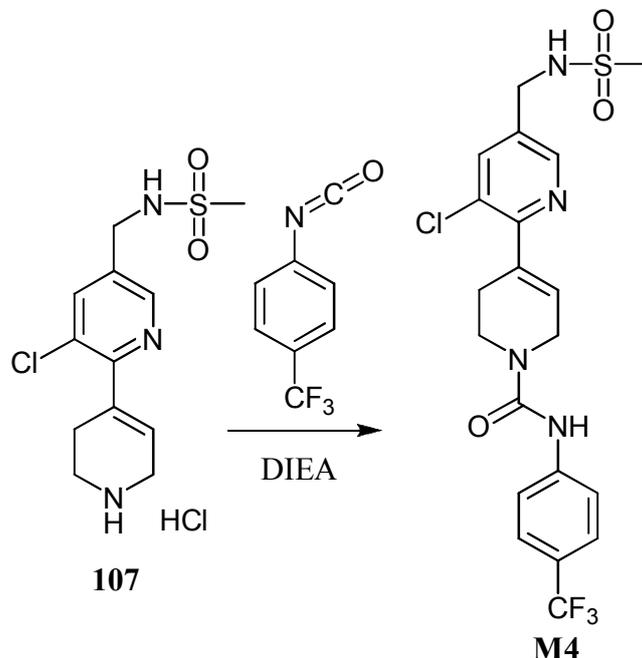
25

[0947] El compuesto 106 (1,0g, 2,5mmol) se disolvió en diclorometano seco (10 mL) y se enfrió hasta 0°C . Se adicionó HCl 4N en dioxano (10 mL, 25mmol). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de aproximadamente 25°C y se agitó durante 16 h. La suspensión acuosa blanca resultante se filtró y, después de secar bajo presión reducida, se recogieron 790 mg del clorhidrato del compuesto 107 como un sólido blanquecino (94% de rendimiento).

30

4-(3-cloro-5-(metilsulfonamidometil)piridin-2-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-diidropiridin-1(2H)-carboxamida

[0948]



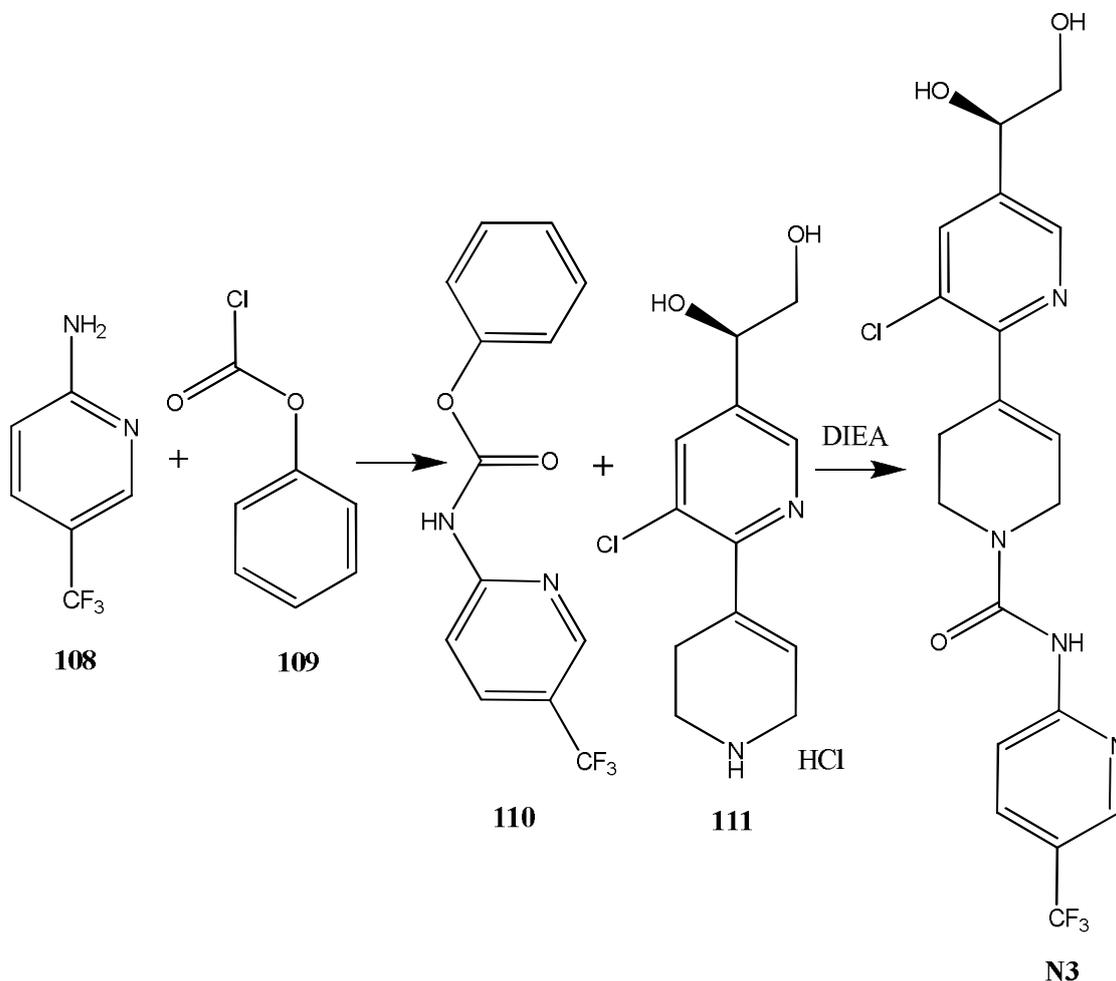
5

10

[0949] A una suspensión de sal (4,790 mg, 2,34 mmol) en diclorometano a 0°C se adicionó DIEA (1,21 mL, 7,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta que se volvió homogénea. Se le adicionó isocianato de α,α,α -trifluoro-*p*-tolilo (0,3 mL, 2,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min, hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo aceitoso fue cromatografiado usando un aparato COMBIFLASH con una columna REDISEP de 12 g con 50% EtOAc en hexanos para obtener 812 mg de M4 como un sólido blanco (71% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8,98 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 7,89-7,54 (m, 4H); 6,2 (bs, NH); 4,20-4,24 (m, 4H); 3,70 (t, $J=5,5\text{Hz}$, 2H); 2,96 (s, 3H); 2,51-2,33 (bs, 2H).

Ejemplo 8: Síntesis del Compuesto N3

[0950]



5

5-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamato de fenilo

[0951] A una solución agitada de 5-(trifluorometil)piridin-2-amina 108 (20 g, 123,5 mmol) en diclorometano (85 mL) a -5°C se adicionó lentamente cloroformiato de fenilo 109 (21,2 g, 136 mmol) durante 10 min. A continuación, a la mezcla de reacción se le adicionó piridina (11,1 mL, 136 mmol) por goteo, a -5°C. Después de calentar la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 25°C y agitar durante 1 h, se formó gradualmente un precipitado. El precipitado se filtró y se lavó con diclorometano y acetato de etilo para obtener 24,1 g de 110 como un sólido blanco (69,2% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) δ 11,3 (br s, 1H); 8,75-8,70 (m, 1H); 8,24-8,17 (m, 1H); 8,05-7,98 (m, 1H); 7,50-7,40 (m, 2H); 7,33-7,22 (m, 2H).

15

(R)-1-(5-cloro-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-3-il)etan-1,2-diol

[0952] El compuesto 111 del título se obtuvo usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 para obtener 70 excepto que se usó el compuesto 67b en lugar del 67a.

20

(R)-4-(3-cloro-5-(1,2-dihidroxi)etil)piridin-2-il)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-yl)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida

[0953] A una suspensión agitada de la sal de clorhidrato de 111 (9,36 g, 32,26 mmol) en diclorometano (30 mL) a -20°C se adicionó el compuesto 110 (8,19 g, 29 mmol) en una porción. A continuación, a -20°C, se adicionó DIEA (14 mL, 80,65 mmol) por goteo a la mezcla de reacción durante 15 min. Después de agitar durante 2 h a -20°C, la mezcla de reacción se diluyó con 200 mL de diclorometano, se lavó dos veces con hidróxido de sodio acuoso 1N (200 mL por cada lavado), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo (12 g) se disolvió en 25 mL de acetato de etilo caliente y se dejó enfriar lentamente. El precipitado se recolectó mediante filtración por vacío y se lavó dos veces con una solución de 50% acetato de etilo en hexano (100 mL por cada lavado) para obtener 10,15 g de N3 como un sólido blanco (71% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) δ 9,88 (s, 1H); 8,66-8,60 (m, 1H); 8,49-8,44

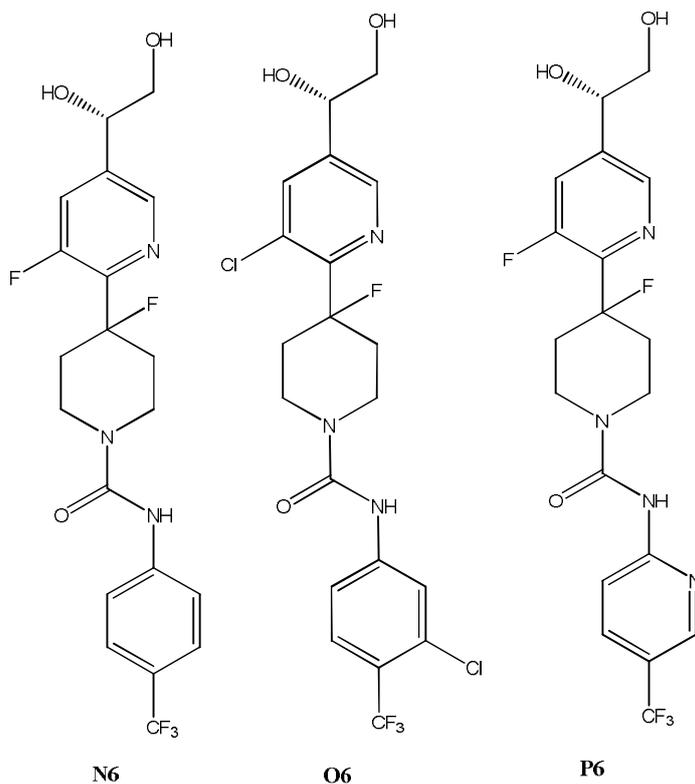
30

(m, 1H); 8,10-8,03 (m, 1H); 8,03-7,96 (m, 1H); 7,85-7,81 (m, 1H); 6,21-6,14 (m, 1H); 5,57-5,51 (m, 1H); 4,89-4,82 (m, 1H); 4,64-4,57 (m, 1H); 4,25-4,19 (m, 2H); 3,76-3,67 (m, 2H); 3,60-3,43 (m, 2H); 2,62-2,52 (m, 2H).

Ejemplo 9: síntesis de compuestos de fórmula I

5

[0954] Usando procedimientos similares a aquellos descritos anteriormente, se prepararon los siguientes compuestos de Fórmula I.



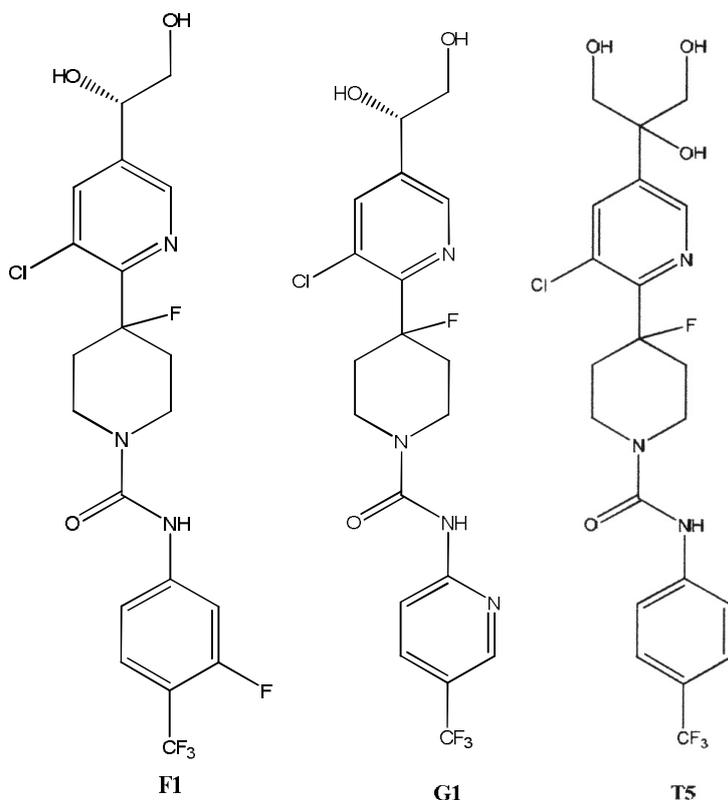
10

[0955] N6: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H); 7,59 (m, 5H); 4,80 (t, $J=6$ Hz, 1H); 4,15 (m, 2H); 3,69 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 2,45-2,26 (m, 4H). MS ($M+1$): $m/z = 446,1$.

15

[0956] O6: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8,38 (m, 1H); 7,79 (m, 1H); 7,68 (m, 1H); 7,52 (d, $J=8$ Hz, 1H); 7,38 (m, 1H); 4,65 (t, $J=6$ Hz, 1H); 4,04 (m, 2H); 3,57 (m, 2H); 3,33 (m, 2H); 2,39-2,21 (m, 4H). MS ($M+1$): $m/z = 496,0$.

[0957] P6: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8,55 (m, 1H); 8,41 (s, 1H); 7,98 (m, 2H); 7,67 (m, 1H); 4,80 (t, $J=6$ Hz, 1H); 4,18 (m, 2H); 3,70 (m, 2H); 3,48 (m, 2H); 2,46-2,26 (m, 4H). MS ($M+1$): $m/z = 447,1$.



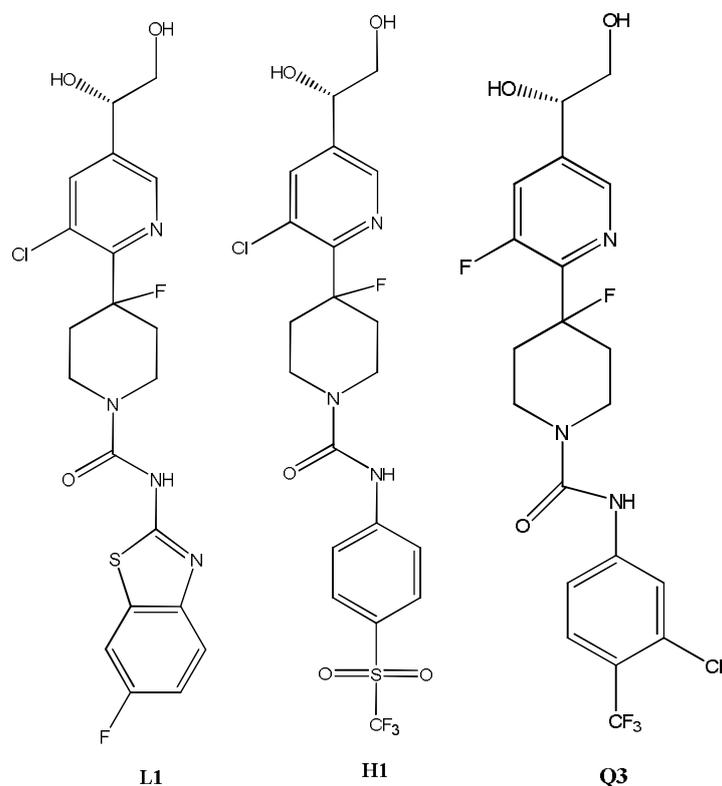
[0958] F1: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8,38 (m, 1H); 7,79 (m, 1H); 7,44 (m, 2H); 7,21 (m, 1H); 4,65 (t, $J=5,6$ Hz, 1H); 4,05 (m, 2H); 3,56 (m, 2H); 3,33 (m, 2H); 2,38-2,21 (m, 4H). MS ($M+1$): $m/z = 480,0$.

5

[0959] G1: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8,43 (m, 1H); 8,37 (d, $J=2$ Hz, 1H); 7,87 (m, 2H); 7,79 (m, 1H); 4,65 (t, $J=6$ Hz, 1H); 4,08 (m, 2H); 3,57 (m, 2H); 3,35 (m, 2H); 2,38-2,22 (m, 4H). MS ($M+1$): $m/z = 463,1$.

10

[0960] T5: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8,64 (dd, $J=1,8; 0,6$ Hz, 1H); 8,04 (d, $J=2,1; 0,3$ Hz, 1H); 7,59 (dd, $J=14,4; 8,9$ Hz, 4H); 4,19-4,15 (br d, $J=13,8$ Hz, 2H); 3,78 (dd, $J=24,8; 11,3$ Hz, 4H); 3,49-3,42 (m, 2H); 2,49-2,34 (m, 4H). MS ($M+1$): $m/z = 492$.

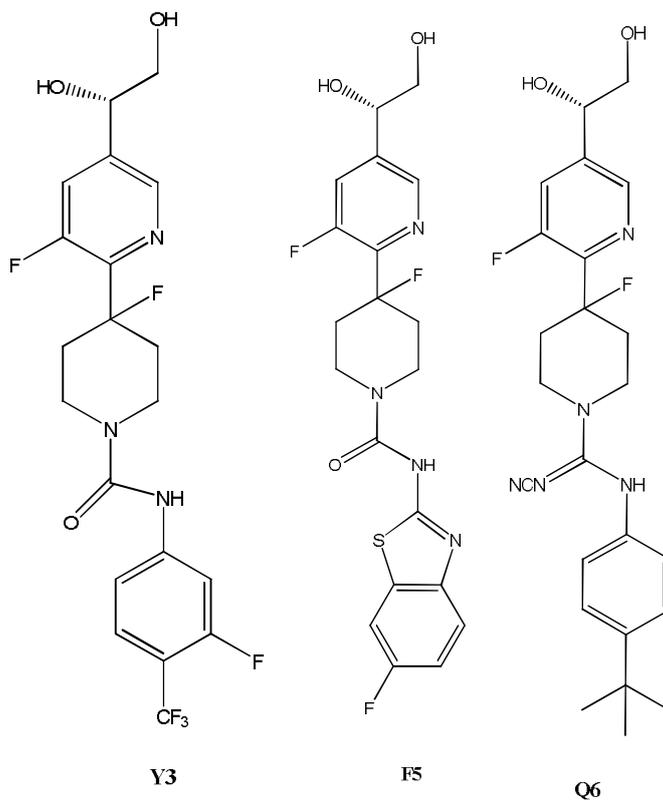


[0961] L1: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,42 (m, 2H); 7,02 (m, 1H); 4,64 (t, $J=6$ Hz, 1H); 4,21 (m, 2H); 3,56 (m, 2H); 3,35 (m, 2H); 2,35-2,20 (m, 4H). MS ($M+1$): $m/z = 469,0$.

5 **[0962]** H1: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8,38 (m, 1H); 7,82 (m, 3H); 7,70 (m, 2H); 4,64 (t, $J=6$ Hz, 1H); 4,06 (m, 2H); 3,57 (m, 2H); 3,36 (m, 2H); 2,40-2,23 (m, 4H). MS ($M+1$): $m/z = 526,0$.

[0963] Q3: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8,39 (s, 1H); 7,78 (m, 1H); 7,63 (m, 2H); 7,48 (m, 1H); 4,78 (t, $J=6$ Hz, 1H); 4,13 (m, 2H); 3,67 (m, 2H); 3,43 (m, 2H); 2,43-2,23 (m, 4H). MS ($M+1$): $m/z = 480,5$.

10



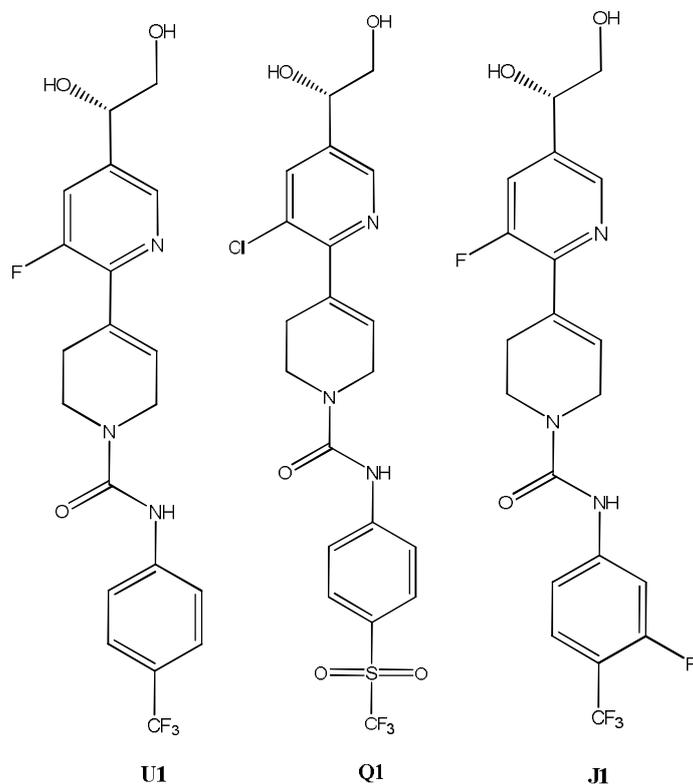
[0964] Y3: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8,41 (m, 1H); 7,67 (m, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,34 (m, 1H); 4,79 (t, $J=6$ Hz, 1H); 4,14 (m, 2H); 3,69 (m, 2H); 3,46 (m, 2H); 2,43-2,26 (m, 4H). MS ($M+1$): $m/z = 464,1$.

5

[0965] F5: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H); 7,65 (d, $J=12$ Hz, 1H); 7,53 (m, 2H); 7,14 (m, 1H); 4,79 (t, $J=6$ Hz, 1H); 4,28 (m, 2H); 3,69 (m, 2H); 3,48 (m, 2H); 2,45-2,26 (m, 4H). MS ($M+1$): $m/z = 453,1$.

10

[0966] Q6: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H); 7,66 (m, 1H); 7,41 (m, 2H); 7,10 (m, 2H); 4,80 (t, $J=6$ Hz, 1H); 4,08 (m, 2H); 3,69 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 2,49-2,23 (m, 4H); 1,33 (s, 9H). MS ($M+1$): $m/z = 458,5$.



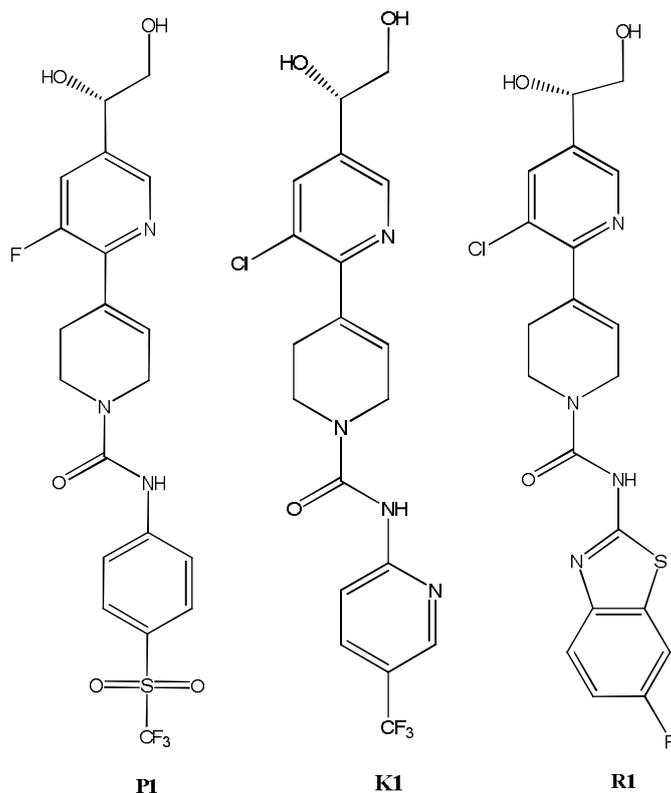
[0967] U1: $^1\text{H NMR}$ (MeOD) δ 8,44-8,38 (1H, m); 7,68-7,54 (5H, m); 6,60-6,53 (1H, m); 4,82-4,74 (1H, m); 4,34-4,25 (2H, m); 3,84-3,75 (2H, m); 3,74-3,66 (2H, m); 2,82-2,72 (2H, m). MS: m/z = 425.

5

[0968] Q1: $^1\text{H NMR}$ (MeOD) δ 8,51-8,46 (1H, m); 7,99-7,92 (3H, m); 7,89-7,82 (2H, m); 6,17-6,12 (1H, m); 4,80-4,73 (1H, m); 4,33-4,25 (2H, m); 3,87-3,76 (2H, m); 3,75-3,64 (2H, m); 2,70-2,61 (2H, m). MS: m/z = 505.

10

[0969] J1: $^1\text{H NMR}$ (MeOD) δ 8,44-8,37 (1H, m); 7,96-7,89 (1H, m); 7,69-7,51 (3H, m); 7,41-7,34 (1H, m); 6,60-6,53 (1H, m); 4,83-4,75 (1H, m); 4,34-4,26 (2H, m); 3,83-3,75 (2H, m); 3,74-3,65 (2H, m); 2,82-2,73 (2H, m). MS: m/z = 443.



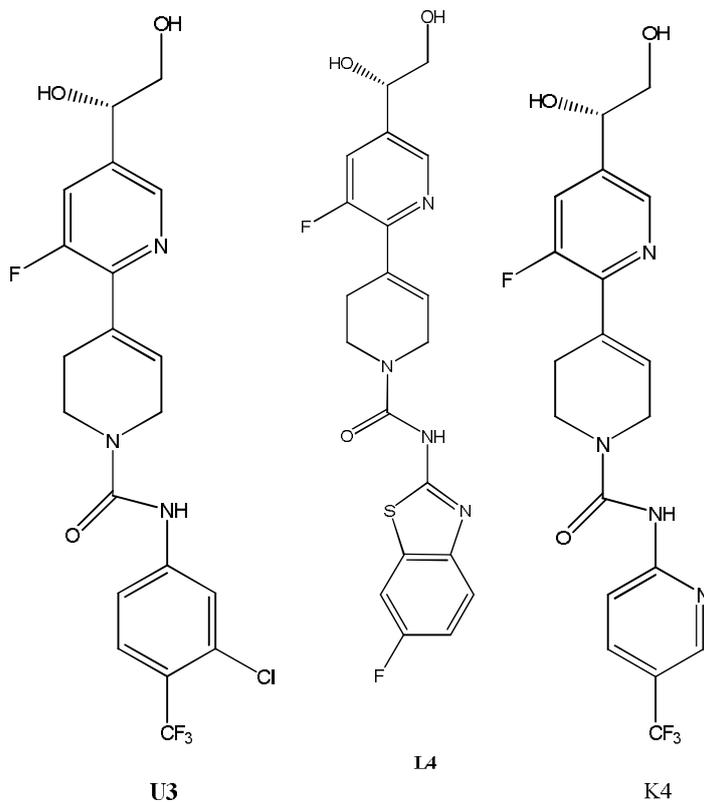
[0970] P1: $^1\text{H NMR}$ (MeOD) δ 8,47-8,37 (1H, m); 8,05-7,83 (5H, m); 7,71-7,59 (1H, m); 6,66-6,53 (1H, m); 4,85-4,74 (1H, m); 4,42-4,28 (2H, m); 3,91-3,64 (4H, m); 2,89-2,74 (2H, m). MS: m/z = 489.

5

[0971] K1: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,51-8,43 (2H, m); 8,25-8,18 (1H, m); 7,92-7,85 (1H, m); 7,83-7,78 (1H, m); 7,53 (1H, br s); 6,22-6,15 (1H, m); 4,95-4,84 (1H, m); 4,31-4,19 (2H, m); 3,93-3,64 (4H, m); 3,08-2,97 (1H, m); 2,77-2,63 (2H, m); 2,24-2,14 (1H, m). MS: m/z = 442.

10

[0972] R1: $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 8,50-8,44 (1H, m); 7,87-7,82 (1H, m); 7,82-7,75 (1H, m); 7,70 (1H, br s); 7,26-7,17 (1H, m); 6,23-6,17 (1H, m); 5,58-5,51 (1H, m); 4,89-4,82 (1H, m); 4,64-4,57 (1H, m); 4,31-4,21 (2H, m); 3,85-3,73 (2H, m); 3,60-3,42 (2H, m); 2,61-2,51 (2H, m). MS: m/z = 448.



5 **[0973]** U3: $^1\text{H NMR}$ (MeOD) δ 8,42-8,36 (1H, m); 7,92 (1H, s); 7,83-7,77 (1H, m); 7,67-7,58 (2H, m); 7,55-7,48 (1H, m); 6,58-6,52 (1H, m); 4,80-4,72 (1H, m); 4,31-4,24 (2H, m); 3,81-3,74 (2H, m); 3,72-3,63 (2H, m); 2,80-2,71 (2H, m). MS: $m/z = 459$.

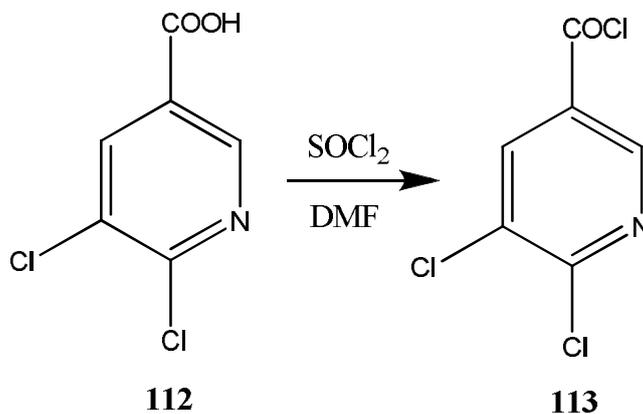
10 **[0974]** L4: $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 8,45-8,33 (1H, m); 7,85-7,73 (1H, m); 7,69-7,51 (2H, m); 7,29-7,51 (1H, m); 6,63-6,49 (1H, m); 5,62-5,49 (1H, m); 4,91-4,79 (1H, m); 4,70-4,56 (1H, m); 4,37-4,23 (2H, m); 3,87-3,71 (2H, m); 3,59-3,41 (2H, m); 2,73-2,59 (2H, m). MS: $m/z = 432$.

15 **[0975]** K4: $^1\text{H NMR}$ (MeOD) δ 8,61-8,49 (1H, m); 8,46-8,34 (1H, m); 8,09-7,87 (2H, m); 7,70-7,56 (1H, m); 6,63-6,51 (1H, m); 4,82-4,72 (1H, m); 4,38-4,26 (2H, m); 3,89-3,75 (2H, m); 3,74-3,62 (2H, m); 2,84-2,70 (2H, m). MS: $m/z = 426$.

Ejemplo 10: Síntesis alternativa del compuesto 67a

Cloruro de 5,6-dicloronicotinoilo

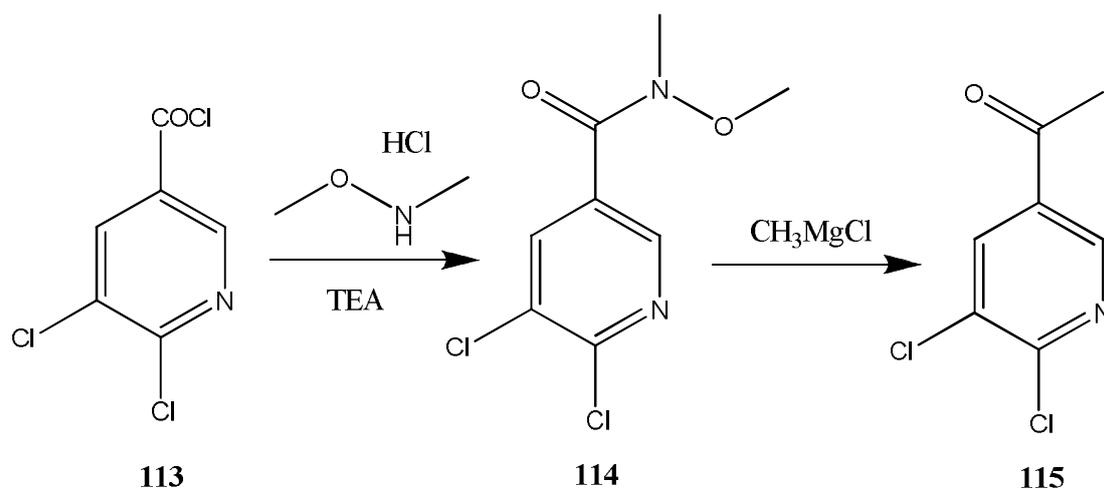
[0976]



5 [0977] A una suspensión bien agitada de ácido 5,6-dicloronicotínico 112 (600g, 3.125 mol) y *N,N*-dimetilformamida (20,0 mL) en dicloroetano (1,2 L) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó cloruro de tionilo (743,56 g, 6,25 mol) por goteo con agitación. En un aparato de reflujo equipado con una trampa de gas llenada con bicarbonato de sodio acuoso saturado, la mezcla de reacción se calentó y se sometió a reflujo, a aproximadamente 75°C, hasta que la
mezcla de reacción se volvió una solución transparente, después de aproximadamente 3 h. El análisis LC/MS de una muestra inactivada (*quenched*) en metanol mostró sólo la presencia del éster de metilo. La mezcla de reacción se enfrió hasta una temperatura de aproximadamente 25°C y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto 113 como una suspensión acuosa espesa.

10 **1-(5,6-dicloropiridin-3-il)etanona**

[0978]

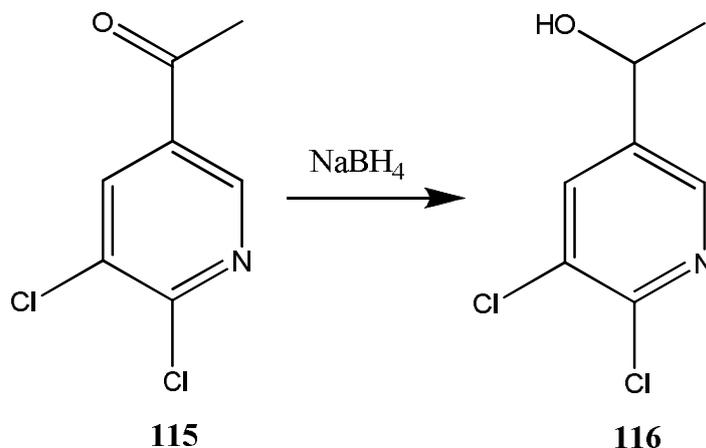


15 [0979] En un baño de acetona/hielo seco, una suspensión de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (350,53 g, 3,59 mol) en cloruro de metileno se enfrió hasta 0°C y se adicionó TEA (711,5 g, 7,03 mol). El compuesto 113 se disolvió en cloruro de metileno (2,4 L) y se adicionó a la mezcla a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reacción no superó los 15°C. Después de que se completó la adición de 113, a la mezcla de reacción se le dejó entibiar lentamente hasta una temperatura de aproximadamente 25°C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en 2L
20 de agua, las capas se separaron y la porción acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno (500 mL por cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, secaron (MgSO_4), y se concentraron bajo presión reducida para obtener un sólido marrón. El sólido fue tratado con 1L de hexanos hirviendo y se calentó a reflujo durante aproximadamente 10 minutos. La solución de color naranja pálido resultante fue decantada desde el alquitrán amarillo oscuro-marrón y se dejó enfriar. Este tratamiento de hexanos hirviendo se repitió dos veces en el alquitrán (500 mL por cada tratamiento). Las mezclas de hexano se combinaron, se les dejó enfriar hasta una temperatura de
25 aproximadamente 25°C, a continuación se enfriaron en un baño de hielo/agua. Las agujas amarillas resultantes se recogieron mediante filtración al vacío y se secaron al aire para obtener 730 g de 5,6-dicloro-*N*-metoxi-*N*-metilnicotinamida 114 (99% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,68 (m, 1H); 8,18 (m, 1H); 3,59 (OCH₃, 3H); 3,40; (NCH₃, 3H).

30 [0980] Se obtuvieron 431 g del compuesto 115 usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 4 para obtener el compuesto 89 excepto que se usó 114 en lugar de 88 (97% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,82 (m, 1H); 8,29 (m, 1H); 2,62 (COCH₃, 3H).

35 **1-(5,6-dicloropiridin-3-il)etanol**

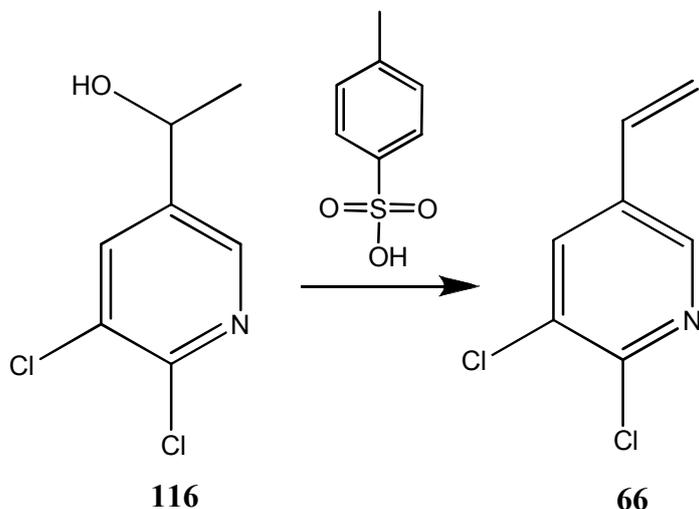
[0981]



5 **[0982]** A una suspensión bien agitada del compuesto 115 (665 g, 3,5 mol) en metanol (3,5L) a 0°C se adicionó borohidruro de sodio (66,21 g, 1,75 mol) por porciones a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reacción no superó los 5°C. Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se entibió a una temperatura de aproximadamente 25°C y se agitó 1 h adicional. El análisis LC/MS de una alícuota mostró que la reacción esencialmente se había completado. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se mezcló con 2L de éter dietílico y 2L de HCl 1N. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico
 10 (250 mL por cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, secaron (MgSO₄), y se concentraron bajo presión reducida para obtener 670g de 116 como un aceite amarillo pálido (99% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (m, 1H); 4,96 (m, 1H); 3,57 (s, 1H); 1,51 (d, J=6,5Hz, 3H).

2,3-dicloro-5-vinilpiridina

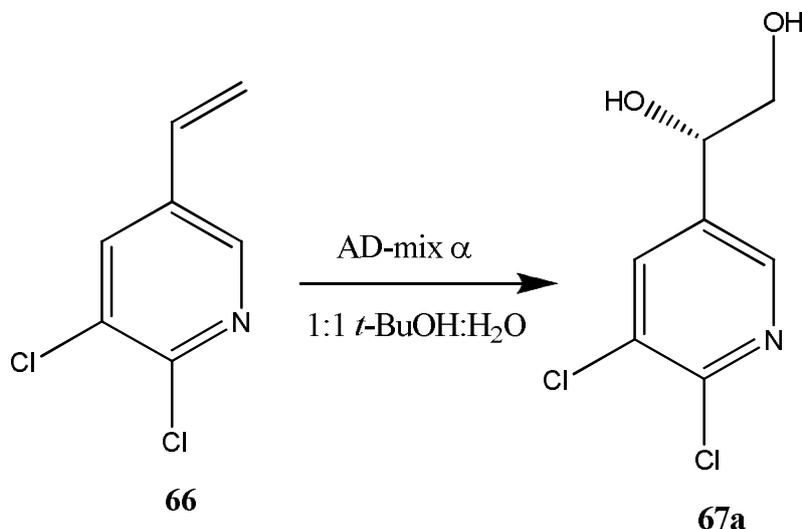
15 **[0983]**



20 **[0984]** A una solución del compuesto 116 (311 g, 1,62 mol) en clorobenceno (3 L) se adicionó ácido *p*-toluen sulfónico (431 g, 2,5 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo, aproximadamente 140°C y al mismo tiempo se eliminó el agua. Cuando se completó la reacción, la mezcla se concentró bajo presión reducida hasta aproximadamente 500 mL, se diluyó con 2L de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo (1L por cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron bajo presión reducida con un calentamiento moderado para obtener un residuo. El residuo se adicionó a 500 mL de cloruro de metileno y se aplicó a la parte superior de una columna rellena con 2 kg de sílice eluída con un gradiente de 0% a 10% de acetato de etilo en hexano para obtener
 25 178,55 g de 2,3-dicloro-5-vinilpiridina 66 de pureza >99%, en forma de un aceite transparente, que se solidificó al enfriarse hasta 4°C (63% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (m, 1H); 7,85 (m, 1H); 5,72 (m, 1H); 4,88 (m, 1H); 4,37 (m, 1H).

(S)-1-(5,6-dicloropiridin-3-il)etan-1,2-diol

[0985]



5

10

[0986] En un matraz de fondo redondo, de tres bocas, y de 5 L, equipado con un agitador mecánico suspendido y un termopar, una mezcla agitada del compuesto 66 (150 g, 0,861 mol), *t*-butanol (2,15L), y agua (2,15L) se enfrió con un baño de hielo/agua hasta que la temperatura de la mezcla fue menor a 10°C. Se adicionó AD-mix α (729 g, 1,15 eq.) de una sola vez; el calor endotérmico de la solución redujo la temperatura de la mezcla de reacción hasta 7°C. El baño se llenó con hielo y la mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante 16 h mientras su temperatura aumentaba gradualmente hasta aproximadamente 25°C. Después de esto, se retiró una alícuota de la mezcla de reacción, se diluyó con metanol, se filtró y analizó mediante LC/MS; los resultados de LC/MS mostraron que la reacción estaba esencialmente completa.

15

20

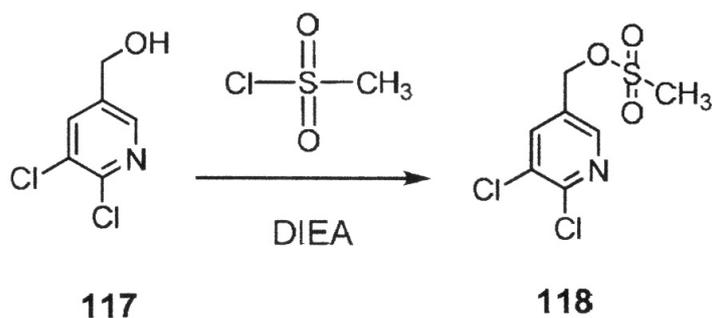
[0987] Para promover el aglutinamiento de los sólidos y ayudar a la filtración, la mezcla de reacción se diluyó con 2L de acetato de etilo y se filtró bajo presión reducida para eliminar los sólidos. La mezcla transparente resultante fue separada por fases. La porción acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (250mL por cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron bajo presión reducida para obtener un sólido gris oscuro. El sólido se adicionó a 500 mL de metanol, se trató con carbon decolorante, se hirvió, se filtró en tibia a través de un lecho de CELITE y se concentró bajo presión reducida para obtener un sólido gris. El sólido se recrystalizó a partir de cloroformo para obtener 115 g de 67a como un sólido blanco. Se obtuvo un segundo lote de 67a, 12,3 g, al concentrar el sobrenadante (71% de rendimiento total). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (m, 1H); 8,0 (m, 1H); 4,75 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H); 3,65 (m, 2H).

25

Ejemplo 10A: Síntesis del compuesto E6**Metanosulfonato de (5,6-dicloropiridin-3-il)metilo**

[0988]

30

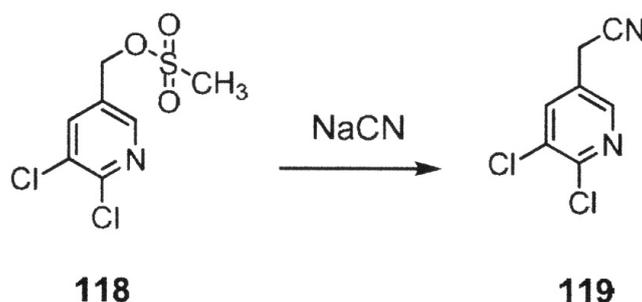


[0989] A una solución de (5,6-dicloropiridin-3-il)metanol (117, 5.000 mg, 28,1 mmol, Tokyo Chemical Industry Co., Tokio, Japón) en CH_2Cl_2 (150 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó DIEA (30,9 (mmol). La mezcla se

enfrió hasta 0°C y se adicionó por goteo cloruro de metanosulfonilo (MsCl, 30,9 mmol) durante 15 min. Después de esto, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1h. Después de inactivar (*quenching*) con agua, la mezcla se extrajo tres veces con CHCl₃/H₂O (100 mL por cada extracción), se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida para obtener un aceite amarillo. El aceite se cromatografió mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Yamazen) con un gradiente de acetato de etilo (20%-50%)/n-hexano para obtener 6.360 mg de 118 como un aceite amarillo (88% de rendimiento). ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ: 8,51 (1H, s); 8,26 (1H, s); 5,35 (2H, s); 3,32 (3H, s).

2-(5,6-dicloropiridin-3-il)acetonitrilo

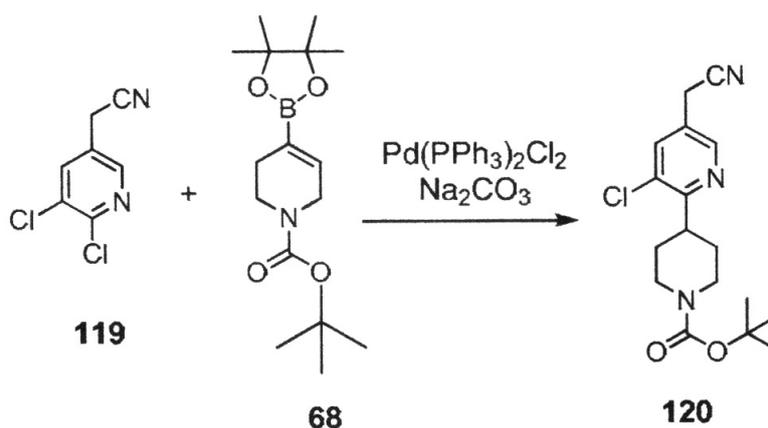
[0990]



[0991] A una solución de 118 (6360 mg, 24,8 mmol) en etanol (75 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó una solución NaCN (32,3 mmol) en agua (25 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C y se agitó durante 1h. Después de la concentración bajo presión reducida, la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc/H₂O (100 mL por cada extracción), se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida para obtener un aceite de color naranja. El aceite se cromatografió mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Yamazen) con un gradiente de acetato de etilo (30%-50%)/n-hexano para proporcionar 2648 mg de 119 como un sólido incoloro (57% de rendimiento). ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ: 8,42 (1H, s); 8,18 (1H, s); 4,15 (2H, s).

4-(3-cloro-5-(cianometil)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1-(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

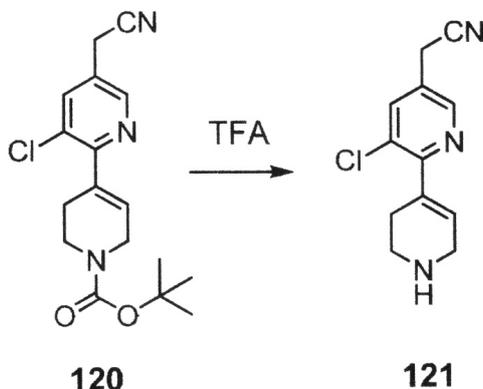
[0992]



[0993] A una mezcla de 119 (187 mg, 1 mmol), 68 (1 mmol) y Na₂CO₃ (1,5 mmol) en 2/1/2 DME/EtOH/H₂O (10 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 120°C y se agitó durante 30 min. Después de enfriar hasta una temperatura de aproximadamente 25°C, la mezcla se diluyó con agua, se extrajo tres veces con CHCl₃/H₂O (30 mL por cada extracción), se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida para obtener un aceite amarillo. El aceite se cromatografió mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Yamazen) con un gradiente de acetato de etilo (20%-50%)/n-hexano para obtener 287 mg de 120 como un aceite amarillo pálido (86% de rendimiento). : ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ: 8,50 (1H, s); 7,95 (1H, s); 6,17 (1H, s); 4,11 (2H, s); 4,02 (2H, s); 3,54 (2H, m); 2,47 (2H, m); 1,43 (9H, s).

2-(5-cloro-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-3-il)acetonitrilo

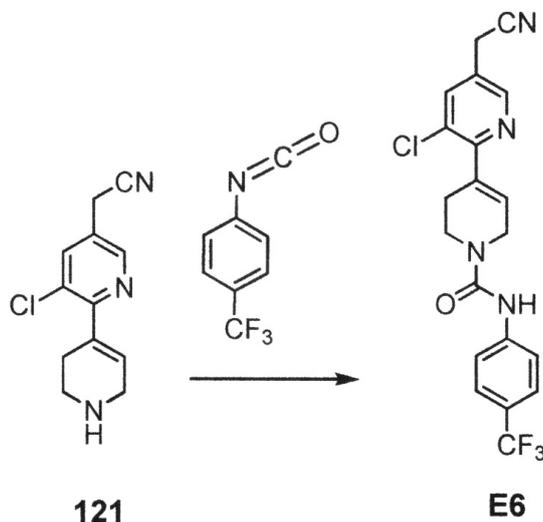
[0994]



[0995] A una solución de 120 (287 mg, 0,86 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) a 0°C se adicionó ácido trifluoroacético (TFA, 8,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta una temperatura de aproximadamente 25°C y se agitó durante 45 min. Después de la concentración bajo presión reducida, la mezcla se neutralizó con 28% de amoníaco acuoso, se extrajo tres veces con $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ (50 mL por cada extracción), se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida para obtener 200 mg de 121 como un aceite amarillo (>99% de rendimiento). ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ : 8,53 (1H, s); 7,98 (1H, s); 6,12 (1H, s); 4,11 (2H, s); 3,40 (2H, s); 3,19 (1H, br); 2,90 (2H, s); 2,24 (2H, s).

4-(3-cloro-5-(cianometil)piridin-2-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida

[0996]

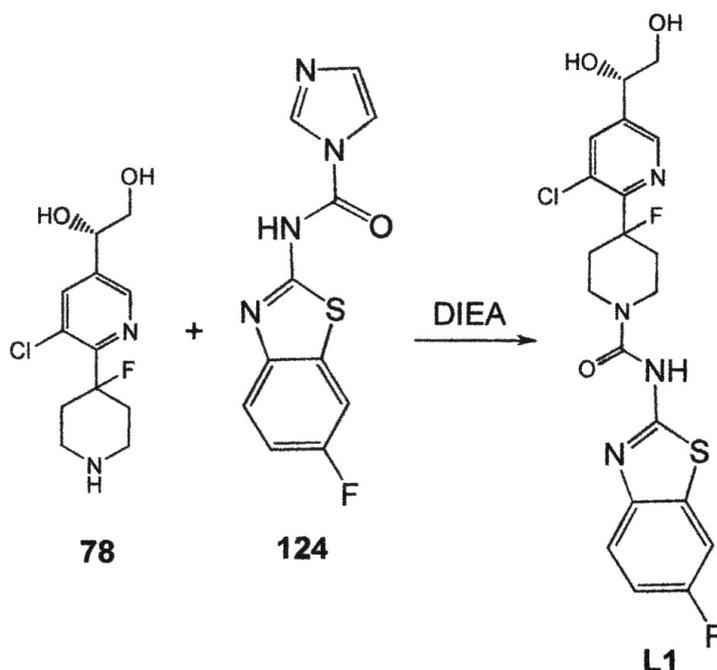


[0997] A una solución de 121 (200 mg, 0,86 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL) a una temperatura de aproximadamente 25°C se adicionó 1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno (0,86 mmol, Acros Organics, Geel, Bélgica). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 1,5 h. Después de la concentración bajo presión reducida, la mezcla se cromatografió mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Yamazen) con un gradiente de CHCl_3 (99%-20%)/MeOH para obtener 64 mg de E6 como un sólido incoloro (18% de rendimiento). ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ : 8,96 (1H, s); 8,52 (1H, s); 7,97 (1H, s); 7,73 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$); 7,60 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$); 6,25 (1H, s); 4,21 (2H, s); 4,12 (2H, s); 3,70 (2H, t, $J = 8\text{Hz}$); 2,58 (1H, s); 2,50 (1H, s). LC/MS (100%, tr = 6,72 min) $[\text{M} + \text{H}]^+$, $m/z = 420,8$ (Calc: 420,1).

Ejemplo 10B: Síntesis del Compuesto L1

(S)-4-(3-cloro-5-(1,2-dihidroxietil)piridin-2-il)-4-fluoro-N-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)piperidin-1-carboxamida

[0998]



[0999] Un matraz de fondo redondo de 100 mL se cargó con 78 (800 mg, 2,56 mmol) suspendido en DMF (2 mL). Se adicionaron DIEA (0,87 mL, 5,12 mmol) y 124 (672 mg, 2,56 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C hasta que se disolvieron todos los sólidos, aproximadamente 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua; se formó un precipitado blanquecino. El precipitado se recolectó mediante filtración al vacío. El precipitado se lavó con agua, se lavó dos veces con DCM (10 mL por cada lavado) y se secó bajo presión reducida para obtener 1,0 g de L1 (rendimiento de 90%) el cual a continuación se recrystalizó a partir de EtOAc/MeOH. ¹H NMR: δ 8,35 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,35 (m, 2H); 6,98 (m, 1H); 4,70 (t, 1H); 4,2 (m, 2H); 3,6 (m, 2H); 3,3 (m, 2H); 2,25 (m, 4H) ppm. MS (M+1): *m/z* = 468.

6.2 Ejemplo 11: Ensayos *in vivo* para la prevención o el tratamiento del dolor

[1000] **Animales de experimentación:** cada uno de los experimentos hace uso de ratas que pesan entre 200 y 260 g en el comienzo del experimento. Las ratas se alojan por grupos y tienen acceso libre al alimento y agua en todo momento, excepto antes de la administración oral de un compuesto de fórmula I, cuando se retira el alimento durante 16 h antes de la dosificación. Un grupo de control actúa como comparación con respecto a ratas tratadas con un compuesto de fórmula I. Al grupo de control se le administra el vehículo correspondiente al compuesto de fórmula I. El volumen de vehículo administrado al grupo de control es el mismo que el volumen de vehículo y compuesto de fórmula I administrado al grupo de prueba.

[1001] **Dolor agudo:** para valorar las acciones de los compuestos de fórmula I, sobre el tratamiento o la prevención del dolor agudo se puede usar la prueba de retirada de la cola de las ratas. Las ratas se inmovilizan cuidadosamente con la mano y la cola se expone a un haz concentrado de calor radiante en un punto a 5 cm de la punta usando una unidad de retirada de la cola (Modelo 7360, disponible comercialmente en *Ugo Basile* en Italia). Las latencias de retirada de la cola se definen como el intervalo entre la aparición del estímulo térmico y la retirada de la cola. Los animales que no responden antes de 20 segundos se sacan de la unidad de prueba de retirada de la cola y se les asigna una latencia de retirada de 20 segundos. Las latencias de retirada de la cola se miden inmediatamente antes (pretratamiento) y 1, 3, y 5 horas después de la administración de un compuesto de fórmula I. Los datos se expresan como latencia(s) de retirada de la cola y el porcentaje del efecto posible máximo (% MPE), es decir, 20 segundos, se calcula de la manera siguiente:

$$\% \text{ MPE} = \frac{[(\text{latencia postadministración}) - (\text{latencia preadministración})]}{(\text{latencia preadministración } 20 \text{ s})} \times 100$$

[1002] La prueba de retirada de la cola de las ratas se describe en "A Method for Determining Loss of Pain Sensation", de F. E. D'Amour et al., *J. Pharmacol Exp. Ther.* 72:74-79 (1941).

[1003] El dolor agudo también se puede valorar midiendo la respuesta del animal a estímulos mecánicos nocivos mediante la determinación del umbral de retirada de la pata ("PWT"), tal como se describe a continuación.

[1004] Dolor inflamatorio: para valorar las acciones de los de fórmula I sobre el tratamiento o prevención del dolor inflamatorio se usa el modelo del adyuvante completo de Freund ("FCA") de dolor inflamatorio. La inflamación, inducida por el FCA, de la pata trasera de la rata está asociada al desarrollo de una hiperalgesia térmica y mecánica inflamatoria persistente y proporciona una predicción fiable de la acción anti-hiperalgésica de fármacos analgésicos clínicamente útiles ("Involvement of Capsaicin-sensitive Neurons in Hyperalgesia and Enhanced Opioid Antinociception in Inflammation", *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol.* 342:666-670 (1990), de L. Bartho et al.). A la pata trasera izquierda de cada animal se le administra una inyección intraplantar de 50 µL de FCA 50 %. A las 24 horas postinyección se valora el animal con relación a su respuesta a estímulos mecánicos nocivos determinando el PWT, o a estímulos térmicos nocivos determinado el PWL, tal como se describe más adelante. A continuación, a las ratas se les administra una inyección individual de 1, 3, 10 ó 30 mg/kg de una de las siguientes opciones: un compuesto de fórmula I; 30 mg/kg de un control seleccionado de entre Celebrex, indometacina o naproxeno; o vehículo. A continuación, se determinan las respuestas a estímulos mecánicos o térmicos nocivos a las 1, 3, 5 y 24 horas postadministración. El porcentaje de reversión de la hiperalgesia para cada uno de los animales se define como:

$$\% \text{ Reversión} = \frac{[(\text{PWT o PWL postadministración}) - (\text{PWT o PWL preadministración})]}{[(\text{PWT o PWL de línea de base}) - (\text{PWT o PWL preadministración})]} \times 100$$

[1005] Las evaluaciones de las acciones de los compuestos de Fórmula III que se sometieron a prueba revelaron que estos compuestos fueron sorprendentemente eficaces, por ejemplo, los compuestos de Fórmula III redujeron significativamente la hiperalgesia térmica inducida por FCA, con valores de ED₅₀ desde aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg y valores máximos de % de reversión desde aproximadamente 50% hasta aproximadamente 100%. Por ejemplo, para el compuesto D2 el valor de ED₅₀ para la reversión de la hiperalgesia térmica fue 0,95 mg/kg 3 horas después de la administración y 1,63 mg/kg 5 horas después de la administración de D2. Adicionalmente, el máximo del % de reversión de la hiperalgesia térmica fue 78,7% 5 horas después de la administración de D2.

[1006] Dolor Neuropático: para valorar las acciones de los compuestos de fórmula I en relación con el tratamiento o prevención del dolor neuropático se puede usar o bien el modelo de Seltzer o bien el modelo de Chung.

[1007] En el modelo de Seltzer, se usa el modelo de dolor neuropático de la ligadura parcial del nervio ciático para producir hiperalgesia neuropática en ratas ("A Novel Behavioral Model of Neuropathic Pain Disorders Produced in Rats by Partial Sciatic Nerve Injury", *Pain*, 43:205-218 (1990), de Z. Seltzer et al.). La ligadura parcial del nervio ciático izquierdo se realiza bajo anestesia por inhalación de isoflurano/O₂. Después de inducir la anestesia, se afeita el muslo izquierdo de la rata y el nervio ciático se deja al descubierto en el nivel alto del muslo a través de una pequeña incisión y se limpia cuidadosamente de tejidos conjuntivos circundantes en un sitio cerca del trocánter exactamente distal con respecto al punto en el que el nervio del semitendinoso y del bíceps posterior se ramifica del nervio ciático común. En el nervio se inserta una sutura de seda 7-0 con una mini-aguja de corte inverso, curvada 3/8 y la misma se liga de forma ajustada de manera que dentro de la ligadura se mantenga entre 1/3 y 1/2 dorsal del grosor del nervio. La herida se cierra con una sutura muscular simple (náilon 4-0 (Vicryl)) y adhesivo tisular *vetbond*. Después de la cirugía, la zona de la herida se espolvorea con antibiótico en polvo. Las ratas a las que se les aplicó el tratamiento simulado experimentan un procedimiento quirúrgico idéntico excepto que no se manipula el nervio ciático. Después de la cirugía, los animales se pesan y se sitúan sobre una almohadilla caliente hasta que se recuperan de la anestesia. A continuación, los animales se devuelven a sus jaulas de origen hasta que comienzan las pruebas conductuales. Se valora el animal en relación con su respuesta a estímulos mecánicos nocivos determinando el PWT, tal como se describe a continuación, antes de la cirugía (línea de base), a continuación inmediatamente antes de la administración del fármaco y a las 1, 3 y 5 horas después de la administración del mismo para la pata trasera del animal. El porcentaje de reversión de la hiperalgesia neuropática se define como:

$$\% \text{ Reversión} = \frac{[(\text{PWT postadministración}) - (\text{PWT preadministración})]}{[(\text{PWT línea de base}) - (\text{PWT preadministración})]} \times 100$$

[1008] En el modelo de Chung, se usa el modelo de dolor neuropático de ligadura del nervio espinal para producir hiperalgesia mecánica, hiperalgesia térmica y alodinia táctil en las ratas. La cirugía se realiza con anestesia por inhalación de isoflurano/O₂. Después de inducir la anestesia, se realiza una incisión de 3 cm y los músculos paraespinales izquierdos se separan de la apófisis espinosa en los niveles L₄ - S₂. La apófisis transversa L₆ se retira cuidadosamente con un par de pequeñas gubias para identificar visualmente los nervios espinales L₄ - L₆. El(los) nervio(s) espinal(es) izquierdo(s) L₅ (ó L₅ y L₆) se aísla y se liga de forma ajustada con una hebra de seda. Se confirma una hemostasia completa y la herida se sutura usando suturas no absorbibles, tales como suturas de nailon o grapas de acero inoxidable. Las ratas a las que se les aplicó el tratamiento simulado experimentan un procedimiento quirúrgico idéntico excepto que no se manipula el(los) nervio(s) espinal(es). Después de la cirugía, los animales se pesan, se les administra una inyección subcutánea (s. c.) de solución salina o lactato de ringer, la zona de la herida se espolvorea con antibiótico en polvo y se les deja sobre una almohadilla caliente hasta que se recuperan de la anestesia. A continuación,

los animales se devuelven a sus jaulas de origen hasta que comienzan las pruebas conductuales. Los animales se valoran en relación con su respuesta a estímulos mecánicos nocivos mediante la determinación del PWT, tal como se describe a continuación, antes de la cirugía (línea de base), a continuación inmediatamente antes de la administración de un compuesto de fórmula I y a las 1, 3, y 5 horas después de la administración del mismo para la pata trasera izquierda del animal. El animal también se puede valorar en relación con su respuesta a estímulos térmicos nocivos o en relación con la alodinia táctil, tal como se describe a continuación. El modelo de Chung para el dolor neuropático se describe en "An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat", *Pain* 50(3):355-363 (1992), de S. H. Kim.

[1009] Respuesta a estímulos mecánicos como valoración de la hiperalgesia mecánica: para valorar la hiperalgesia mecánica se puede usar el ensayo de presión sobre la pata. Para este ensayo, se determinan umbrales de retirada de la pata (PWT) trasera con respecto a un estímulo mecánico nocivo usando un analgesímetro (Modelo 7200, disponible comercialmente en Ugo Basile en Italia) tal como se describe en "Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds", de C. Stein, *Pharmacol. Biochem. and Behavior* 31:451-455 (1988). El peso máximo que se puede aplicar a la pata trasera se fija en 250 g y el criterio de valoración se toma como la retirada completa de la pata. El PWT se determina una vez para cada rata en cada instante de tiempo y únicamente se somete a prueba la pata afectada (ipsilateral).

[1010] Respuesta a estímulos térmicos como valoración de la hiperalgesia térmica: para valorar la hiperalgesia térmica se puede usar la prueba plantar. Para esta prueba, se determinan las latencias de retirada de la pata (PWL) trasera con respecto a un estímulo térmico nocivo usando un aparato de prueba plantar (disponible comercialmente en Ugo Basile en Italia) siguiendo la técnica descrita por K. Hargreaves et al., "A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hiperalgesia", *Pain* 32(1):77-88 (1988). El tiempo de exposición máximo se fija a 32 segundos para evitar dañar los tejidos, y toda retirada inducida de la pata con respecto a la fuente de calor se toma como criterio de valoración. Se determinan tres latencias en cada instante de tiempo y las mismas se promedian. Únicamente se somete a prueba la pata afectada (ipsilateral).

[1011] Valoración de la alodinia táctil: para valorar la alodinia táctil, unas ratas se alojan en compartimentos de plexiglás, transparentes, con un suelo de malla metálica y se deja que las mismas se habitúen durante un periodo de por lo menos 15 minutos. Después de la habituación, se presenta una serie de monofilamentos de von Frey en la superficie plantar del pie izquierdo (operado) de cada rata. La serie de monofilamentos de von Frey consiste en seis monofilamentos de diámetro creciente, presentándose en primer lugar la fibra de diámetro menor. Se efectúan cinco experimentos con cada filamento, espaciándose cada experimento en aproximadamente 2 minutos. Cada presentación dura un periodo de entre 4 y 8 segundos o hasta que se observa un comportamiento nociceptivo de retirada. Se consideran respuestas de comportamiento nociceptivo un estremecimiento, una retirada de la pata o un lametón de la misma.

[1012] Prueba de frotación del ojo (Eye Wipe) inducida por capsaicina: con el fin de evaluar el efecto de compuestos de fórmula I en el dolor mediado por el receptor TRPV1, se usa la prueba de frotación del ojo inducida por capsaicina (N.R. Gavva et al., "AMG 9810 [(E)-3-(4-t-Butylphenyl)-N-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)acrylamide], a Novel Vanilloid Receptor 1 (TRPV1) Antagonist with Antihyperalgesic Properties", *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 313:474-484 (2005)). La prueba de frotación del ojo es una prueba fiable de alto rendimiento del efecto de antagonistas de TRPV1. Se administra a las ratas una sola inyección de 1, 3, 10 ó 30 mg/kg de una de las siguientes opciones: un compuesto de fórmula I; 30 mg/kg de un control seleccionado de Celebrex, indometacina o naproxeno; o vehículo. A las 1, 3 ó 5 horas después de la administración del fármaco, se instilan con una pipeta 3µL de una solución de 100 µM de capsaicina (en EtOH/PBS al 10%) en un ojo de cada animal. El número de movimientos de las extremidades anteriores (tocar o frotar el ojo tratado con capsaicina) se cuenta durante un periodo de 2 minutos después de la instilación de capsaicina en el ojo.

[1013] Las evaluaciones de las acciones de los compuestos de fórmula III revelaron que estos compuestos fueron sorprendentemente eficaces, por ejemplo, en función de la dosis, los compuestos de fórmula III redujeron el número de frotaciones del ojo inducidas por capsaicina en aproximadamente un 25% hasta aproximadamente un 100% después de su administración con relación al valor de frotación del ojo previo a la administración. Por ejemplo, para el compuesto N1 el número de frotaciones del ojo disminuyó a entre 1 y 3 después de la administración de N1 con relación al valor de frotación del ojo de 24, previo a la administración. Específicamente, el valor de frotación del ojo fue 3 después a 1 hora después de la administración de N1 (disminución de 87,5%), 1 a las 3 horas después de la administración (disminución de 96%) y 2 a las 5 horas de la administración de N1 (disminución de 92%).

6.3 Ejemplo 12: unión de compuestos de fórmula I a TRPV1

[1014] Los métodos para el ensayo de compuestos capaces de inhibir TRPV1 son conocidos en la técnica, por ejemplo, aquellos métodos dados a conocer en la Patente U.S. n.º 6.239.267 de Duckworth et al.; la Patente U.S. n.º 6.406.908 de Mc Intyre et al.; o la Patente U.S. n.º 6.335.180 de Julius et al. Los resultados de estos ensayos demostrarán que los compuestos de Fórmula I se unen a y modulan la actividad de TRPV1.

Protocolo 1**Clonación de TRPV1 humano:**

5 [1015] Se utiliza ARN humano de médula espinal (comercialmente disponible en Clontech, Palo Alto, CA). La transcripción inversa se realiza sobre 1,0 µg de ARN total usando Transcriptasa Inversa Thermoscript (comercialmente disponible en Invitrogen, Carlsbad, CA) y cebadores oligo dT, según se detalla en su descripción del producto. Las reacciones de la transcripción inversa se incuban a 55°C durante 1 h, se inactivan por calor a 85°C durante 5 min, y se tratan con RNasa H a 37°C durante 20 min.

10 [1016] Se obtiene la secuencia del ADNc de TRPV1 humano mediante comparación de la secuencia genómica humana, antes de la anotación, con la secuencia de rata publicada. Se retiran las secuencias del intrón y se unen las secuencias exónicas flanqueantes para generar el ADNc humano hipotético. Los cebadores que flanquean la región codificante del TRPV1 humano se designan de la manera siguiente: cebador directo, GAAGATCTTCGCTGGTTGCACACTGGGCCACA (ID SEC N.º: 1); y cebador inverso, GAAGATCTTCGGGACAGTGACGGTTGGATGT (ID SEC N.º: 2).

15 [1017] Usando estos cebadores, se realiza una PCR del TRPV1 sobre la décima parte de la mezcla de la reacción de transcripción Inversa usando Polimerasa de Moldes Largos *Expand* y Tampón *Expand 2* en un volumen final de 50 µL según las instrucciones del fabricante (Roche Applied Sciences, Indianapolis, IN). Después de una desnaturalización a 94°C durante 2 minutos, se realiza una amplificación PCR durante 25 ciclos a 94°C durante 15 segundos, 58°C durante 30 segundos, y 68°C durante 3 minutos, seguida por una incubación final a 72°C durante 7 minutos para completar la amplificación. Se aísla a partir de gel el producto de la PCR de aproximadamente 2,8 kb usando un gel de Triacetato, agarosa al 1,0 %, que contiene 1,6 µg/mL de violeta cristal y el mismo se purifica con un Kit de Purificación a partir de Gel, Sin UV, S.N.A.P. (disponible comercialmente en Invitrogen). El producto de la PCR del TRPV1 se clona en el vector pIND/V5-His-TOPO (disponible comercialmente en Invitrogen) según las instrucciones del fabricante para dar como resultado la construcción de TRPV1-pIND. Se realizan las preparaciones del ADN, las digestiones con enzimas de restricción, y la secuenciación preliminar del ADN según protocolos normalizados. La secuenciación de longitud completa confirma la identidad del TRPV1 humano.

Generación de líneas celulares inducibles:

20 [1018] A no ser que se indique lo contrario, los reactivos para cultivo celular se compran en Life Technologies de Rockville, MD. Se cultivan células HEK293-EcR que expresan el receptor de la ecdisona (disponible comercialmente en Invitrogen) en un Medio de Crecimiento (Medio de Eagle Modificado de Dulbecco que contiene un 10 % de suero bovino fetal (disponible comercialmente en HYCLONE, Logan, UT), penicilina/estreptomicina 1x, glutamina 1x, piruvato sódico 1mM y 400 µg/mL de Zeocina (disponible comercialmente en Invitrogen)). Las construcciones de TRPV1-pIND se transfectan a la línea celular HEK293-EcR usando el reactivo de transfección Fugene (disponible comercialmente en Roche Applied Sciences, Basel, Suiza). Después de 48 horas, las células se transfieren a un Medio de Selección (Medio de Crecimiento que contiene 300 µg/mL de G418 (disponible comercialmente en Invitrogen)). Aproximadamente 3 semanas más tarde, se aíslan y expanden colonias individuales resistentes a la Zeocina/G418. Para identificar clones funcionales, se siembran múltiples colonias en placas de 96 pocillos y se induce la expresión durante 48 horas usando un Medio de Selección complementado con ponasterona A ("PonA") 5 µM (disponible comercialmente en Invitrogen). El día del ensayo, las células se cargan con Fluo-4 (un colorante sensible al calcio que está disponible comercialmente en Molecular Probes, Eugene, OR) y se mide el influjo de calcio mediado por CAP usando un Lector de Placas por Formación Fluorimétrica de Imágenes ("FLIPR") tal como se describe posteriormente. Los clones funcionales se someten nuevamente a ensayo, se expanden, y se criopreservan.

Ensayo basado en el pH:

30 [1019] Dos días antes de realizar este ensayo, se siembran células sobre placas negras de fondo transparente, de 96 pocillos, recubiertas con poli-D-lisina (disponibles comercialmente en Becton-Dickinson) en una proporción de 75.000 células/pocillo en medios de crecimiento que contienen PonA 5 µM (disponible comercialmente en Invitrogen) para inducir la expresión de TRPV1. El día del ensayo, las placas se lavan con 0,2 mL de una Disolución Salina Equilibrada de Hank 1x (disponible comercialmente en Life Technologies) que contiene CaCl₂ 1,6 mM y HEPES 20 mM, pH 7,4 ("tampón de lavado"), y se cargan usando 0,1 mL de tampón de lavado que contiene Fluo-4 (concentración final 3 µM, disponible comercialmente en Molecular Probes). Después de 1 hora, las células se lavan dos veces con 0,2 mL de tampón de lavado y se resuspenden en 0,05 mL de una Disolución Salina Equilibrada de Hank 1x (disponible comercialmente en Life Technologies) que contiene CaCl₂ 3,5 mM y Citrato 10 mM, pH 7,4 ("tampón de ensayo"). A continuación, las placas se transfieren a un FLIPR para realizar el ensayo. El compuesto de prueba se diluye en tampón de ensayo, y a las placas de las células se les adicionan 50 µL de la solución resultante y la solución se monitoriza durante dos minutos. La concentración final del compuesto de prueba se ajusta para estar comprendida entre aproximadamente 50 pM y aproximadamente 3 µM. A continuación, a cada pocillo se le adiciona tampón agonista (tampón de lavado titulado con HCl 1N para proporcionar una solución que tiene un pH de 5,5 cuando se mezcla 1:1 con

tampón de ensayo) (0,1 mL), y las placas se incuban durante 1 minuto adicional. Se recogen datos durante todo el transcurso de tiempo y los mismos se analizan usando Excel y Graph Pad Prism para determinar la IC₅₀.

Ensayo basado en capsaicina:

[1020] Dos días antes de realizar este ensayo, se siembran células en placas negras de fondo transparente, de 96 pocillos, recubiertas con poli-D-lisina (50.000 células/pocillo) en medios de crecimiento que contienen PonA 5 µM (disponible comercialmente en Invitrogen) para inducir la expresión de TRPV1. El día del ensayo, las placas se lavan con 0,2 mL de una Disolución Salina Equilibrada de Hank 1x (disponible comercialmente en Life Technologies) que contiene CaCl₂ 1 mM y HEPES 20 mM, pH 7,4, y las células se cargan usando 0,1 mL de tampón de lavado que contiene Fluo-4 (final 3 µM). Después de una hora, las células se lavan dos veces con 0,2 mL de tampón de lavado y se resuspenden en 0,1 mL de tampón de lavado. Las placas se transfieren a un FLIPR para realizar el ensayo. A las placas de las células se les adicionan 50 µL del compuesto de prueba diluido con tampón de ensayo (Disolución Salina Equilibrada de Hank 1x que contiene CaCl₂ 1 mM y HEPES 20 mM, pH 7,4) y las mismas se incuban durante 2 minutos. La concentración final del compuesto se ajusta para estar comprendida entre aproximadamente 50 pM y aproximadamente 3 µM. Se activa el TRPV1 humano mediante la adición de 50 µL de capsaicina (400 nM), y las placas se incuban durante unos 3 minutos adicionales. Se recogen datos durante todo el transcurso de tiempo y los mismos se analizan usando Excel y GraphPad Prism para determinar la IC₅₀.

Protocolo 2

[1021] Para el Protocolo 2, se usó una línea celular de Ovario de Hámster Chino (CHO) que ha sido genéticamente manipulada para expresar constitutivamente el TRPV1 recombinante humano (células TRPV1/CHO). La línea celular TRPV1/CHO se generó según se describe a continuación.

Clonación de TRPV1 humano:

[1022] Un ADNc para el receptor TRPV1 humano (TRPV1h) se amplificó mediante PCR (ADN polimerasa KOD-Plus, ToYoBo, Japón) a partir de una librería de ADNc (BioChain) de cerebro humano usando cebadores diseñados en torno al marco de lectura abierto de TRPV1h completo (directo 5'-GGATCCAGCAAGGATGAAGAAATGG (ID SEC NO:3), e inverso 5'-TGTCTGCGTGACGTCCTCACTTCT (ID SEC NO:4)). Se purificaron los productos PCR resultantes a partir de geles de agarosa usando el Kit de Purificación de Bandas de Geles (GE Healthcare Bioscience) y fueron subclonados en el vector pCR-Blunt (Invitrogen). El ADNc clonado fue secuenciado completamente usando un reactivo exterminador de tinción fluorescente (BigDye Terminador ver 3.1 Cycle Sequencing Kit, Applied Biosystems) y el analizador genético ABI Prism 3100 (Applied Biosystems). Se sometió el vector pCR-Blunt, que contiene el ADNc de TRPV1h, a digestión por restricción con EcoR1. El fragmento de restricción se subclonó en el vector de expresión ADNpc3.1(-) (Invitrogen) y se nombró plásmido de ADNpc3.1(-)-VR1h. La secuencia del ADNc codificante de TRPV1 se encuentra disponible en GenBank, número de accesión AJ277028.

Generación de la Línea Celular TRPV1/CHO:

[1023] Las células CHO-K1 se mantuvieron en un medio de crecimiento que consiste en α-MEM, FBS al 10% (Hyclone), y una solución mixta de 100 IU/mL de penicilina - 100 µg/mL de estreptomycin (Nacalai Tesque, Japón) a 37°C en un entorno de 95 % de aire humidificado y 5% de CO₂. Las células se transfectaron con el plásmido de ADNpc3.1(-)-VR1h usando FuGENE6 (Roche) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Se seleccionaron las células resistentes a neomicina 24 horas después de la transfección usando 1 mg/mL de G418 (Nacalai Tesque). Después de 2 semanas, las colonias individuales se recolectaron, expandieron y examinaron para la expresión de TRPV1h en el ensayo de flujo de Ca²⁺ inducido por capsaicina (véase a continuación) con un FLIPR (Molecular Devices). Se seleccionó el clon con la mayor respuesta de Ca²⁺ para capsaicina y se volvió a clonar mediante el mismo procedimiento. Las células que expresaron TRPV1h se cultivaron en el medio de crecimiento complementado con 1 mg/mL de G418. Aproximadamente 1 mes más tarde, se confirmó en la línea celular seleccionada la expresión estable de receptores TRPV1 funcionales al validar las respuestas de Ca²⁺ con o sin capsaicina (Sigma, en 1 nM-10 µM) en el ensayo de capsaicina.

Ensayo de flujo de Ca²⁺ inducido por capsaicina para la selección celular:

[1024] El siguiente ensayo se realizó para identificar células con expresión TRPV1h. Las células CHO-K1 transfectadas con plásmido de ADNpc3.1(-)-VR1h se sembraron en placas de 384 pocillos, con paredes negras y fondo transparente (Corning) y se cultivaron en un medio de crecimiento (véase más arriba) durante 1 día. El día del experimento, se cambió el medio de cultivo a tampón de ensayo (HEPES 20 mM, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 0,9 mM, CaCl₂ 5,0 mM, D-glucosa 5,6 mM, probenecida 2,5 mM, pH 7,4) que contiene 4 µM de Fluo-3-AM (Dojin, Japón). Después de la incubación a 37°C durante 1 h, cada pocillo se lavó 3 veces con tampón de ensayo, usando un lavador de placas EMBLA 384 (Molecular Devices) y se volvió a llenar con tampón de ensayo. Se incubaron las placas a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 10 min. Posteriormente, se insertaron las placas en un FLIPR y se adicionó a cada

pocillo una solución de capsaicina 1,5 μ M (Sigma) preparada en tampón de ensayo (la concentración final fue 500 nM). Las respuestas celulares se monitorizaron durante 5 min.

Cultivo celular:

5

1. Medios de cultivo celular

[1025]

10

1. Alpha-MEM (Gibco, CAT: 12561-056, LOT: 1285752): 450 mL.
2. Suero Fetal Bovino (FBS), inactivado por calor (Gibco, CAT: 16140-071, LOT: 1276457): 50 mL.
3. Solución Tampón HEPES, madre 1M (Gibco, CAT: 15630-080): 10 mL (20 mM final).
4. Geneticina, 50mg/mL de madre (Gibco, CAT: 10135-035): 10 mL (1 mg/mL final).
5. Solución Mixta de Antibiótico y Antimicótico, 100 \times madre (Nacalai Tesque, Japón, CAT: 02892-54): 5 mL.

15

[1026] Los componentes 1 a 5 mencionados arriba se combinaron en las cantidades indicadas y se almacenaron a 4°C. Los medios de cultivo celular se llevaron a aproximadamente 37°C antes del uso. Opcionalmente, se puede sustituir el componente 5 por una solución de penicilina-estreptomicina (por ejemplo, Gibco 15140-122 ó Sigma P-0781).

20

2. Descongelación de las células

[1027] Las células TRPV1/CHO se congelaron en Cellbanker™ (Juji-Field INC, Japón, CAT: BLC-1) y se almacenaron a -80°C. Se utilizó una solución de criopreservación optimizada que contiene dimetilsulfóxido y FBS.

25

[1028] Los viales con las células TRPV1/CHO se almacenaron a -80°C. Después de retirarlo de los -80°C, el vial se transfirió inmediatamente a un baño de agua de 37°C durante aproximadamente entre 1 y 2 minutos para su descongelación. Una vez que se descongeló completamente, el contenido del vial (1 mL/vial) se transfirió a un tubo de ensayo estéril de 15 mL y se adicionaron lentamente 9 mL de medios de cultivo tibios. Posteriormente, se centrifugó el tubo de ensayo a 1000 rpm durante 4 min a una temperatura de aproximadamente 25°C. Se eliminó el sobrenadante y se resuspendió el pellet en 10 mL de medios de cultivo. La suspensión celular se transfirió a un matraz plástico estéril de 75 cm² y se incubó a 37°C en 95% de aire/5% de CO₂ humidificado. Con el fin de monitorizar la viabilidad, las células se contaron y/o inspeccionaron visualmente, empezando aproximadamente 1 h después de la incubación.

30

3. Pase de las células

35

[1029] Las células en un matraz estuvieron próximas a la confluencia en el momento del pase. Se eliminaron los medios de cultivo celular del matraz de cultivo y se adicionaron 10 mL de PBS(-) estéril. A continuación, se agitó el matraz suavemente. Se eliminó el PBS del matraz, se adicionaron 2 mL de una solución de tripsina/EDTA (tripsina al 0,05% con EDTA-Na; Gibco, CAT: 25300-054) y se agitó el matraz suavemente. Se incubó el matraz a 37°C durante aproximadamente 2 min. Posteriormente, se adicionaron 8 mL de medios de cultivo celular al matraz, y el mismo se agitó para garantizar que todas las células estuvieran en la solución. A continuación, se transfirió la suspensión celular a un tubo plástico estéril de 15 mL o 50 mL, se centrifugó a 1.000 rpm durante 4 min a una temperatura de aproximadamente 25°C. Se eliminó el sobrenadante y se resuspendió el pellet en aproximadamente 5 mL de medios de cultivo. Se midió el recuento celular usando el hemocitómetro Burkert-Turk.

45

[1030] Se sembraron las células en un matraz plástico estéril de 75 cm² en aproximadamente 0,8 x 10⁵ células/mL durante 72 h y las mismas se incubaron a 37°C en 95 % aire/5% CO₂ humidificado.

4. Congelación de las células

50

[1031] El procedimiento hasta la medición del recuento celular fue el mismo que en la sección del Pase de las Células descrito arriba. Posteriormente, la suspensión celular se centrifugó a 1.000 rpm durante 4 minutos a una temperatura de aproximadamente 25°C. Se eliminó el sobrenadante y se resuspendió el pellet en una solución Cellbanker™ para obtener una concentración final desde 5 x 10⁵ hasta 5 x 10⁶ células/mL. La suspensión celular se transfirió a crioviales de 1 mL etiquetados adecuadamente, y a continuación se colocaron en el congelador a -80°C.

55

Ensayo basado en el pH:

60

[1032] El siguiente ensayo se realizó para determinar la concentración de ácido sulfúrico que originaría un pH que induce una respuesta óptima de Ca²⁺ a compuestos de prueba, en relación con su efecto sobre el TRPV1.

1. Células

[1033] Las células TRPV1/CHO se sembraron en la placa de 96 pocillos, con pared negra y fondo transparente (Nunc) a densidades de $1-2 \times 10^4$ células/pocillo y se cultivaron en 100 μ L de medio de cultivo (alfa-MEM complementado con FBS al 10%, HEPES 20 mM, 1 mg/mL de geneticina y una solución madre mixta de antibiótico-antimicótico al 1%) durante 1-2 días antes del experimento.

5

2. Determinación de la sensibilidad al pH y de la dosis de agonista

2.1 Solución agonista

[1034] Distintas soluciones agonistas con concentraciones de ácido sulfúrico desde 15 mM hasta 18 mM (véase Figura 1) se prepararon al diluir ácido sulfúrico 1 M con tampón de medición. Las distintas concentraciones de ácido sulfúrico en las soluciones agonistas se seleccionaron de tal forma que una dilución de 1:4 daría como resultado una concentración final de ácido sulfúrico de entre 3,0 mM y 3,6 mM, respectivamente, según se indica en la Figura 1.

2.2. Ensayo

[1035] Las respuestas de Ca^{2+} dependientes del pH en células TRPV1/CHO cultivadas en una placa de 96 pocillos se muestran en la Figura 2. En particular, el influjo de Ca^{2+} en células TRPV1/CHO, como respuesta a un pH bajo, según lo medido por fluorescencia Fura-2 AM, se indica en la Figura 2. Se estimularon las células usando H_2SO_4 3,0 mM (pocillo número B1-6); 3,1 mM (C1-6); 3,2 mM (D1-6); 3,3 mM (E1-6); 3,4 mM (F1-6); 3,5 mM (G1-6); ó 3,6 mM (H1-6) o tampón de medición con pH 7,2, sin H_2SO_4 (A1-6) (Figura 2).

20

(1) El medio de cultivo se retiró con una pipeta de 8 canales (Rainin, USA) desde la placa de 96 pocillos, y se volvieron a llenar los pocillos con 100 μ L de tampón de carga (HEPES 20 mM; NaCl 115 mM; KCl 5,4 mM; MgCl_2 0,8 mM; CaCl_2 1,8 mM; D-glucosa 13,8 mM; probenecida 2,5mM; pH 7,4) que contiene Fura-2 AM 5 μ M (Dojin, Japón).

25

(2) La placa de 96 pocillos se incubó a 37°C durante 45 min.

(3) El tampón de carga se retiró de cada pocillo. Posteriormente, se lavaron las células dos veces con 150 μ L de tampón para medición (HEPES 20 mM; NaCl 115 mM; KCl 5,4 mM; MgCl_2 0,8 mM; CaCl_2 5,0 mM; D-glucosa 13,8 mM; BSA al 0,1 %; pH 7,4) (sin probenecida). A continuación, se volvieron a llenar los pocillos con 80 μ L de tampón para medición.

30

(4) Después de una incubación a 4°C durante 15 min, se transfirió la placa de 96 pocillos a FDSS-3000 (Hamamatsu Photonics, Japón).

(5) La intensidad de fluorescencia con Fura-2 se monitorizó a una longitud de onda de 340 nm y a 380 nm, respectivamente, a una frecuencia de 0,5 Hz durante un total de 240 segundos. Después de 16 puntos de tiempo (32 s) de detección a nivel basal, se adicionaron 20 μ L de solución agonista en cada pocillo. El volumen final fue 100 μ L/pocillo.

35

(6) La relación de la intensidad de fluorescencia se refiere a la intensidad de fluorescencia a 340 nm con respecto a la intensidad de fluorescencia a 380 nm en un punto específico de tiempo. La línea de base se estableció como el promedio de las relaciones de intensidad de fluorescencia para los primeros 16 puntos de tiempo antes de la adición de solución agonista. La respuesta máxima fue la relación más alta de intensidad de fluorescencia durante los 60 puntos de tiempo después de la adición de solución agonista.

40

(7) Las relaciones máximas de señal de cada pocillo se calcularon como datos de salida usando el programa de análisis FDSS-3000. Se analizaron los datos usando un software Excel (Microsoft) y XLfit (idbs).

2.3 Determinación de pH

45

[1036] Después de observar las respuestas de Ca^{2+} , se recolectó el tampón de cada carril (50 μ L/pocillo, 8-20 pocillos/placa) pocillo a pocillo, y se midieron los valores de pH usando un medidor de pH portátil (Shindengen, Japón).

[1037] Según se muestra en la Figura 2, las respuestas de Ca^{2+} en los carriles D y E fueron intermedias, y por lo tanto óptimas para someter a prueba los efectos de compuestos en el canal de calcio de TRPV1. Las concentraciones finales de ácido sulfúrico en los pocillos de estos carriles fueron 3,2 mM y 3,3 mM, respectivamente. Estas concentraciones finales de ácido sulfúrico se obtuvieron usando soluciones agonistas con concentraciones de ácido sulfúrico de 16,0 mM y 16,5 mM, respectivamente (carriles D y E en la Figura 1). El pH obtenido usando estas concentraciones de ácido sulfúrico fue aproximadamente 5,0-5,1.

50

[1038] Así, las soluciones agonistas con concentraciones de ácido sulfúrico de 16,0 mM y 16,5 mM, respectivamente, (carriles D y E en la Figura 1) se seleccionaron para los experimentos descritos a continuación en la sección 3.

3. Ensayo de pH

60

3.1 Agonista

5 [1039] Se usaron dos soluciones agonistas diferentes con distintas concentraciones de H₂SO₄ para el ensayo de pH (Figura 3A). Para una mitad de la placa de 96 pocillos se usó una solución agonista, para la otra mitad, se usó la otra solución agonista. Las soluciones agonistas se obtuvieron al diluir ácido sulfúrico (H₂SO₄, 1M) con tampón para medición. Las concentraciones para las dos soluciones agonistas se determinaron según se describió anteriormente en la Sección 2 del Protocolo 2.

10 [1040] Las concentraciones de ácido sulfúrico entre las dos soluciones agonistas difirieron en 0,5 mM. En el experimento descrito en la Sección 2 del Protocolo 2, se determinó que las concentraciones de ácido sulfúrico en las soluciones agonistas eran 16 mM y 16,5 mM, respectivamente. Después de la dilución 1:4 de las soluciones agonistas, la concentración final de ácido sulfúrico fue 3,2 mM y 3,3 mM, respectivamente. El valor del pH resultante para el ensayo de pH fue 5,0 a 5,1.

3.2 Compuestos de Prueba

15 [1041] Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO para obtener soluciones madre de 1 mM. Las soluciones madre se diluyeron de forma adicional usando DMSO en pasos de dilución seriada 1:3 con 6 puntos (1000 µM; 250 µM; 62,5 µM; 15,625 µM; 3,9062 µM; y 0,977 µM). Las soluciones obtenidas de esta forma se diluyeron de forma adicional en tampón para medición (1:100) como 10x diluciones seriadas madre con una concentración de DMSO de 1%. Se adicionaron 10 µL de 10x madre en cada pocillo en el paso 3.3.(4) del Protocolo 2. Así, las concentraciones finales de antagonistas variaron desde 1000 a 0,977 nM con DMSO al 0,1% (Figura 3B).

3.3 Ensayo

25 [1042] Los pasos (1) y (2) de este Ensayo fueron los mismos que los pasos 2.2.(1) y 2.2.(2) del Protocolo 2, respectivamente.

(3) Se lavaron las células dos veces con 150 µL de tampón para medición (mencionado en 2.2.(3) del Protocolo 2, sin probenecida). Posteriormente, se repusieron los pocillos con 70 µL de tampón para medición.

30 (4) Se aplicaron a cada pocillo o bien 10 µL de tampón para medición o bien 10 µL de 10 x dilución seriada madre del compuesto de prueba (descrito anteriormente en 3.2). Habitualmente, sólo se sometió a prueba un compuesto de prueba por cada placa de 96 pocillos. El número de repeticiones por placa de 96 pocillos para un antagonista específico a una concentración específica fue 7 x 2 ya que se usaron dos concentraciones distintas de ácido sulfúrico por placa de 96 pocillos (N = 7 x 2) (Figura 3).

35 [1043] El paso (5) fue el mismo que el 2.2.(4) de más arriba.

(6) La intensidad de fluorescencia con Fura-2 se monitorizó según se ha descrito anteriormente en 2.2.(5). Después de 16 puntos de tiempo de detección a nivel basal, se adicionaron a cada pocillo 20 µL de solución agonista (tampón para medición titulado con H₂SO₄ para obtener un pH de 5,0 - 5,1 cuando se mezcló a 1:4 con el tampón de medición que contiene compuesto de prueba) (volumen final de 100 µL/pocillo).

[1044] Los Pasos (7) y (8) fueron según se ha descrito anteriormente en 2.2.(6) y 2.2.(7), respectivamente.

3.4 Comprobación del pH

45 [1045]

(1) Los valores del pH del tampón en los pocillos de A1 → H1 y A7 - H7 (longitudinalmente; Figura 3) se midieron uno a uno usando un medidor de pH portátil.

50 (2) Cuando se confirmó un pH de 5,0 ó 5,1 en un pocillo, se comprobaron los cinco pocillos siguientes a la derecha, uno después otro.

(3) Para el cálculo de IC₅₀, se utilizaron sólo los datos de pocillos con valores pH de 5,0-5,1.

55 [1046] El número de pocillos sometidos a prueba para determinar su pH varió entre las placas (aproximadamente 16 - 60 pocillos/placa). El número dependió de los resultados del punto 3.4.(1) anterior y las respuestas de Ca²⁺.

Ensayo basado en capsaicina:

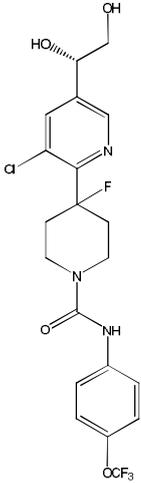
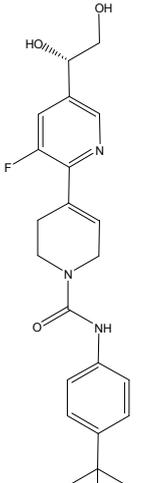
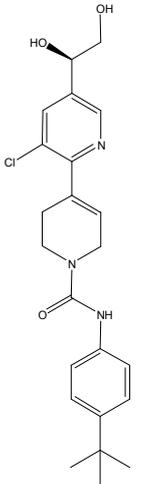
60 [1047] Un día antes del ensayo, se sembraron células TRPV1/CHO en placas de 96 pocillos, negras, con fondo transparente (20.000 células/pocillo) en medios de crecimiento. El día del experimento, se lavaron las células con 0,2 mL de 1x Disolución Salina Equilibrada de Hank (Life Technologies) que contiene CaCl₂ 1,6 mM y HEPES 20 mM, pH 7,4 ("tampón de lavado"). Posteriormente, se cargaron las células por incubación en 0,1 mL de tampón de lavado que contiene Fluo-4 a una concentración final de 3 µM. Después de 1 hora, se lavaron las células dos veces con 0,2 mL de tampón de lavado y se resuspendieron en 0,1 mL de tampón de lavado. A continuación, se transfirieron las placas a un

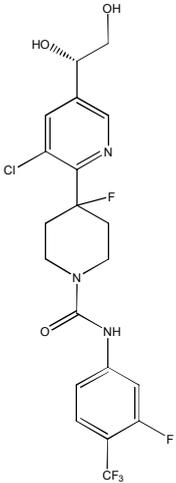
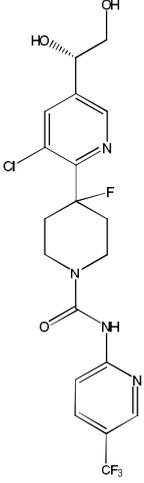
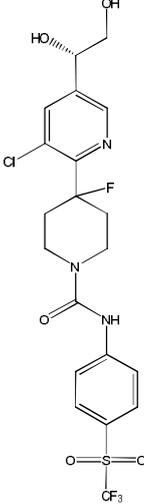
Lector de Placas por Formación Fluorimétrica de Imágenes (Molecular Devices). Se monitorizó la intensidad de la fluorescencia durante 15 segundos para establecer una línea de base. Posteriormente, los compuestos de prueba diluidos en tampón de ensayo (1x Disolución Salina Equilibrada de Hank que contiene CaCl_2 1 mM y HEPES 20 mM, pH 7,4) que contiene DMSO al 1% se adicionaron a la placa de las células y se monitorizó la fluorescencia durante 2 minutos. La concentración final del compuesto se ajustó a un intervalo desde 100 μM hasta 1,5625 μM . Si el compuesto de prueba era un antagonista especialmente potente, la concentración final del compuesto se ajustó a un intervalo de 10 μM a 1,5625 nM. A continuación, se activó el TRPV1 humano mediante la adición de 50 μL de capsaicina (concentración final de 100 nM) y se incubaron las placas durante 3 min adicionales. Se recolectaron los datos durante todo el transcurso de tiempo y los mismos se analizaron usando Excel y la fórmula de ajuste de curvas GraphPad Prism.

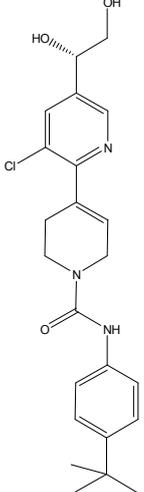
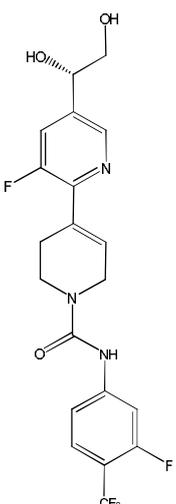
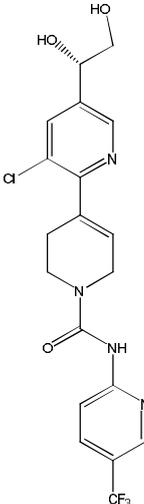
[1048] Los resultados de los ensayos del Protocolo 2 se muestran en la Tabla I, que demuestra que muchos compuestos de Fórmula I tienen una potencia superior. Los datos de IC_{50} proporcionados en la Tabla I se muestran como media \pm error estándar de la media; el número de pruebas realizadas para cada ensayo se muestra entre paréntesis.

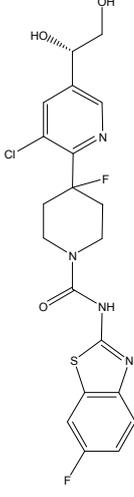
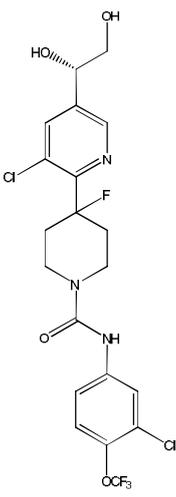
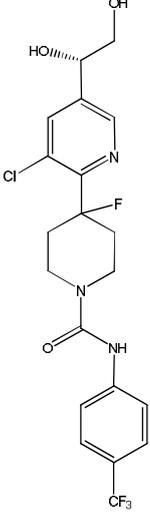
Tabla I: Potencia de IC_{50} del TRPV1

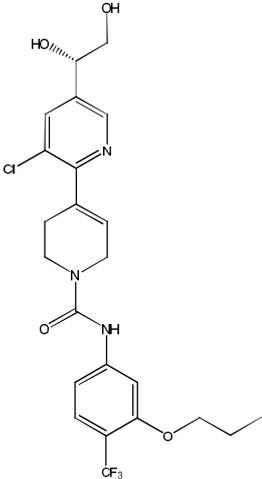
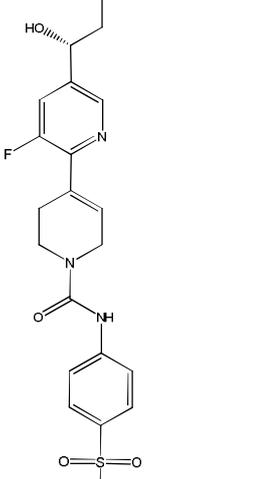
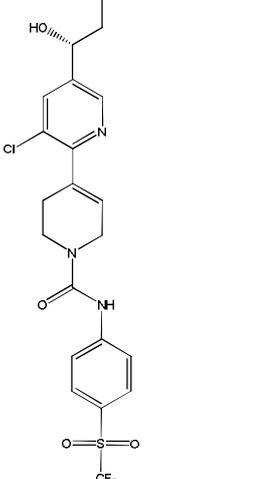
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
A1	7,0 \pm 1,8 (4)		
B1	7,81 \pm 1,2 (4)	7,40 \pm 0,3 (3)	

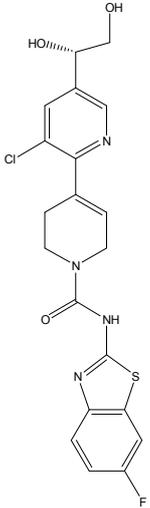
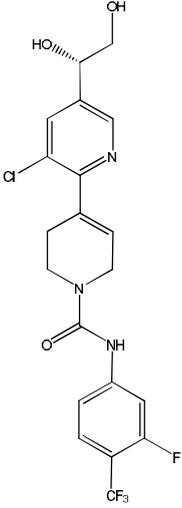
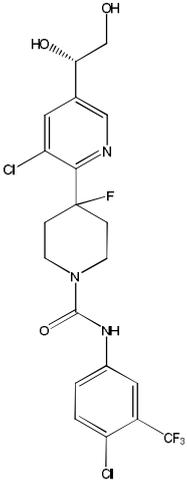
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
C1	15,3 ± 6,9 (3)	11,3 ± 0,8 (3)	
D1	16,5 ± 4,1 (3)	0,9 (2)	
E1	18,5 ± 4,9 (3)		

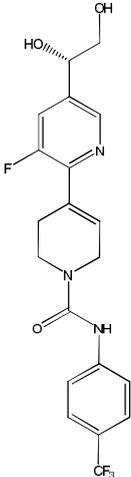
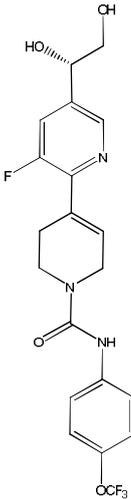
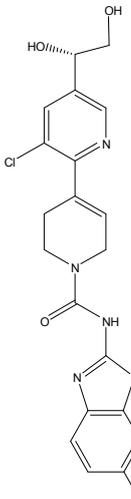
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
F1	18,6 ± 6,8 (3)	9,0 ± 2,3 (3)	
G1	31,3 ± 8,8 (3)	16,4 (2)	
H1	31,7 ± 8,9 (3)		

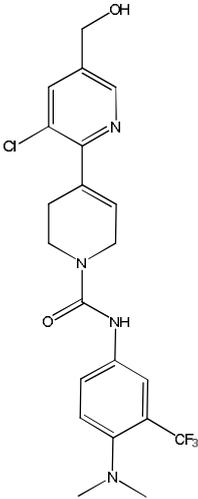
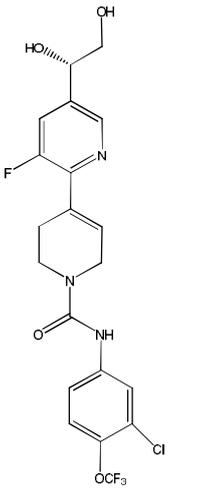
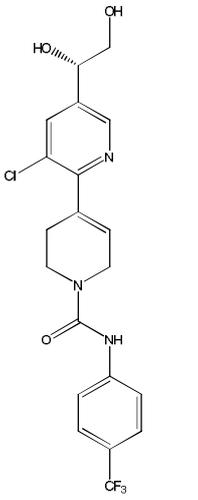
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
I1	33,8 ± 9,1 (3)	1,1 ± 0,2 (3)	
J1	34,5 ± 17,5 (3)	18,0 (2)	
K1	35,1 ± 8,8 (3)	39,5 (2)	

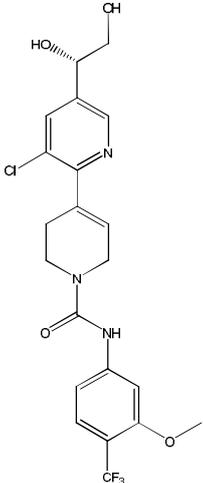
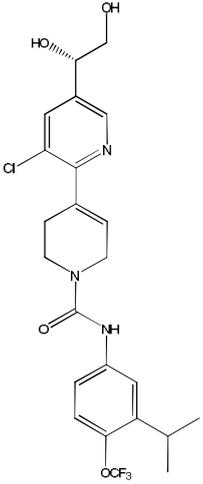
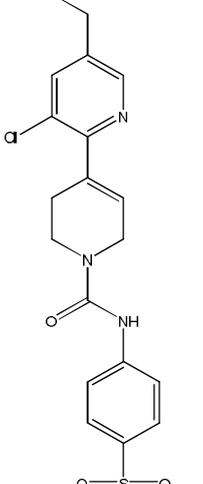
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
L1	35,3 ± 12,0 (3)	27,5 ± 3,4 (4)	
M1	37,5 ± 9,0 (3)	5,7 ± 0,3 (5)	
N1	38,7 ± 5,3 (3)	6,3 ± 0,8 (5)	

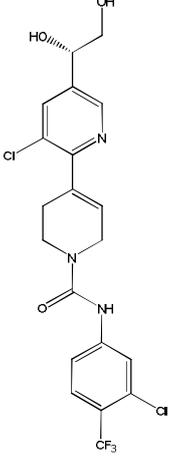
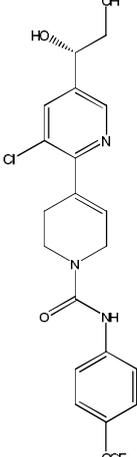
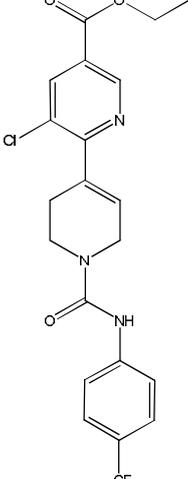
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
O1	41,1 ± 17,8 (3)		
P1	50,5 ± 9,5 (3)		
Q1	51,0 ± 16,4 (3)	8,1 ± 0,7 (3)	

Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
R1	51,0 ± 18,8 (3)		
S1	53,5 ± 16,3 (3)	16,3 ± 2,0 (3)	
T1	60,3 ± 19,0 (3)	29,7 ± 2,3 (3)	

Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
U1	61,3 ± 22,5 (3)	14,7 ± 3,3 (3)	
V1	66,3 ± 5,7 (3)	22,4 ± 1,1 (3)	
W1	68,9 ± 18,4 (3)	9,3 ± 1,9 (3)	

Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
X1	74,4 ± 11,5 (3)	18,8 ± 1,6 (6)	
Y1	74,7 ± 18,4 (4)	13,5 ± 1,2 (3)	
Z1	75,8 ± 12,4 (4)	11,6 ± 0,7 (3)	

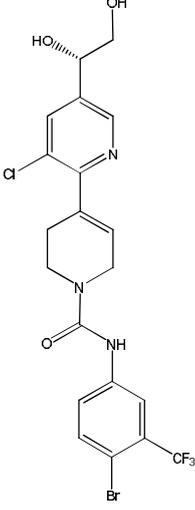
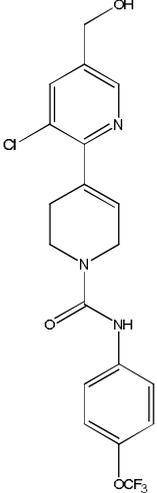
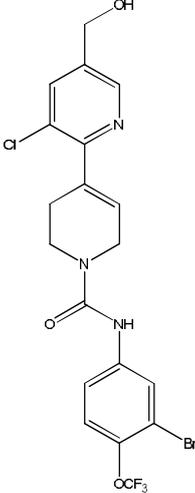
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
A2	84,1 ± 11,2 (3)		
B2	77,6±12,0 (4)	40,5 (2)	
C2*	98,7 ± 33,9 (5)	41,8 ± 3,8 (3)	

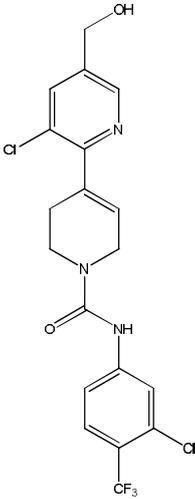
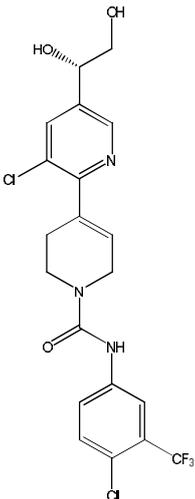
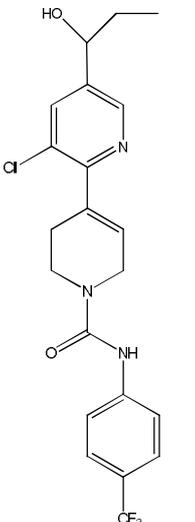
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
D2	85,3 ± 20,7 (6)	10,8 ± 0,9 (3)	
E2	107,4 ± 18,8 (5)	20,3 ± 1,7 (4)	
F2*	108,0 ± 24,3 (3)	62,9 ± 8,8 (4)	

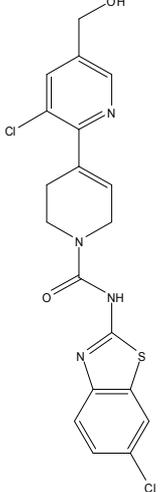
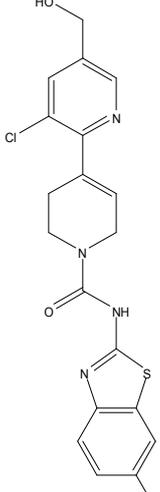
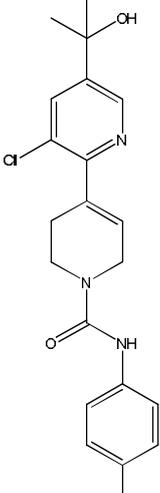
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
G2*	112,4 ± 22,3 (3)	84,8 ± 8,8 (3)	<p>The structure of G2* consists of a pyridine ring substituted with a chlorine atom at the 3-position and an isopropyl hydroxymethyl group at the 5-position. This pyridine ring is connected at the 4-position to a piperidine ring. The nitrogen of the piperidine ring is linked via a carbonyl group to an amide bond, which is further connected to a para-substituted benzene ring bearing a trifluoromethyl (CF₃) group.</p>
H2	118,1 ± 22,1 (3)	13,1 ± 2,1 (3)	<p>The structure of H2 features a pyridine ring with a chlorine atom at the 3-position and a hydroxymethyl group at the 5-position. The pyridine ring is attached at the 4-position to a piperidine ring. The nitrogen of the piperidine ring is connected via a carbonyl group to an amide bond, which is further connected to a meta-substituted benzene ring with a chlorine atom and a trifluoromethyl (OCF₃) group.</p>
I2*	122,0 ± 7,1 (3)	18,0 ± 1,0 (5)	<p>The structure of I2* has a pyridine ring with a chlorine atom at the 3-position and a hydroxymethyl group at the 5-position. The pyridine ring is connected at the 4-position to a piperidine ring. The nitrogen of the piperidine ring is linked via a carbonyl group to an amide bond, which is further connected to a meta-substituted benzene ring with a trifluoromethyl (CF₃) group and an isopropoxy group.</p>

Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
J2*	128,6 ± 26,0 (3)	41,7 ± 4,4 (3)	<p>The structure of J2* consists of a pyridine ring substituted with a hydroxymethyl group (-CH₂OH) at the 4-position and a chlorine atom (-Cl) at the 5-position. This pyridine ring is connected at its 2-position to the 4-position of a piperidine ring. The nitrogen atom of the piperidine ring is linked via a carbonyl group (-C(=O)-) to an amide nitrogen (-NH-), which is further attached to a para-substituted benzene ring. This benzene ring has a trifluoromethyl group (-CF₃) at the 4-position.</p>
K2	140,8 ± 41,9 (3)	47,2 ± 6,7 (3)	<p>The structure of K2 features a pyridine ring with a hydroxymethyl group (-CH₂OH) at the 4-position and a fluorine atom (-F) at the 5-position. It is connected at the 2-position to the 4-position of a piperidine ring. The nitrogen of the piperidine ring is linked via a carbonyl group (-C(=O)-) to an amide nitrogen (-NH-), which is attached to a benzene ring. This benzene ring is substituted with a chlorine atom (-Cl) at the 3-position and a trifluoromethyl group (-CF₃) at the 5-position.</p>
L2*	153,0 ± 24,4 (3)	57,4 ± 9,1 (5)	<p>The structure of L2* is similar to J2*, with a pyridine ring substituted with a hydroxymethyl group (-CH₂OH) at the 4-position and a chlorine atom (-Cl) at the 5-position. It is connected at the 2-position to the 4-position of a piperidine ring. The nitrogen of the piperidine ring is linked via a carbonyl group (-C(=O)-) to an amide nitrogen (-NH-), which is attached to a benzene ring. This benzene ring has a trifluoromethyl group (-CF₃) at the 3-position and a chlorine atom (-Cl) at the 5-position.</p>

Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
M2*	156,3 ± 5,6 (3)	42,0 ± 9,1 (3)	<p>The structure of M2* consists of a 4-hydroxymethyl-2-chloropyridin-5-yl group attached to the 4-position of a piperidine ring. The nitrogen of the piperidine ring is substituted with a carbonyl group, which is further substituted with an NH group attached to a 3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl ring.</p>
N2*	161,4 ± 16,6 (3)	27,3 ± 2,6 (6)	<p>The structure of N2* is similar to M2*, but the phenyl ring is substituted with a trifluoromethyl group (F₃C) at the 3-position and an ethoxy group (-OCH₂CH₂CH₃) at the 5-position.</p>
O2*	161,8 ± 29,5 (3)	18,8 ± 4,0 (4)	<p>The structure of O2* is similar to N2*, but the ethoxy group is attached at the 4-position of the phenyl ring, and the trifluoromethyl group is at the 3-position.</p>

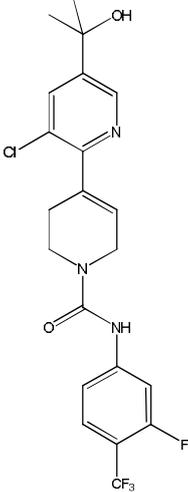
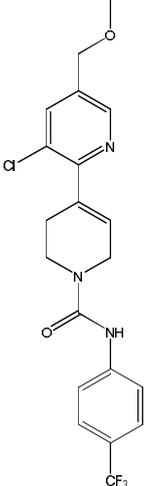
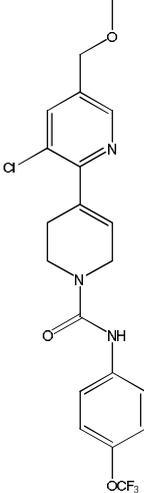
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
P2	172,9 ± 40,3 (4)	44,4 (2)	
Q2*	194,4 ± 27,1 (3)	85,9 ± 21,8 (4)	
R2*	199,9 ± 26,8 (3)	49,6 ± 3,4 (5)	

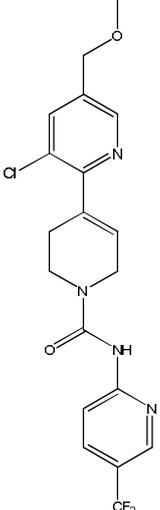
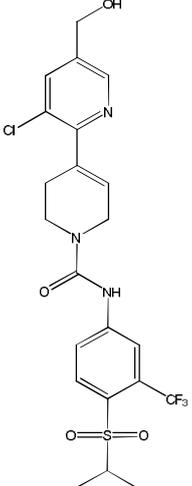
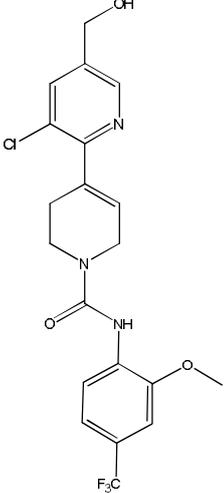
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
S2*	205,3 ± 35,4 (3)	31,9 ± 2,5 (3)	 <p>The structure of S2* consists of a pyridine ring substituted with a hydroxymethyl group (-CH₂OH) at the 3-position and a chlorine atom at the 5-position. This pyridine ring is connected at the 2-position to a piperidine ring. The nitrogen atom of the piperidine ring is linked via an amide bond (-NH-CO-) to another piperidine ring. This second piperidine ring is further connected at its nitrogen atom to an amide bond (-NH-CO-) which is attached to a benzene ring. The benzene ring has a chlorine atom at the 3-position and a trifluoromethyl group (-CF₃) at the 4-position.</p>
T2	225,8 ± 69,3 (5)		 <p>The structure of T2 is identical to S2*, except that the hydroxymethyl group (-CH₂OH) on the pyridine ring is shown with a wedge bond, indicating its stereochemistry.</p>
U2*	230,5 ± 45,3 (4)	53,4 ± 5,9 (3)	 <p>The structure of U2* is identical to S2*, but the hydroxymethyl group (-CH₂OH) on the pyridine ring is replaced by a 1-hydroxyethyl group (-CH(OH)CH₃).</p>

Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
V2*	234,2 ± 44,6 (3)	83,2 ± 76 (3)	 <p>The structure of V2* consists of a 5-chloro-2-(hydroxymethyl)pyridin-3-yl group attached to the 4-position of a piperidine ring. The nitrogen of the piperidine ring is connected via a carbonyl group to an amide linkage (-NH-), which is further attached to the 2-position of a benzothiazole ring system. A chlorine atom is also present at the 6-position of the benzothiazole ring.</p>
W2*	244,8 ± 34,4 (3)	241,3 ± 34,9 (5)	 <p>The structure of W2* is similar to V2*, but the chlorine atom at the 6-position of the benzothiazole ring is replaced by a fluorine atom.</p>
X2*	248,4 ± 25,1 (3)	81,1 ± 10,5 (3)	 <p>The structure of X2* features a 5-chloro-2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl group attached to the 4-position of a piperidine ring. The nitrogen of the piperidine ring is connected via a carbonyl group to an amide linkage (-NH-), which is further attached to the 1-position of a 4-(trifluoromethyl)phenyl ring.</p>

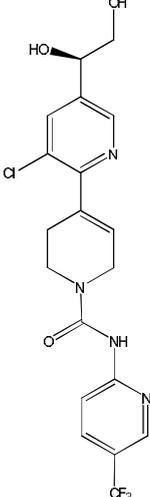
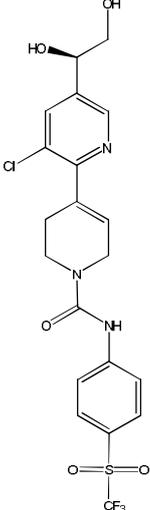
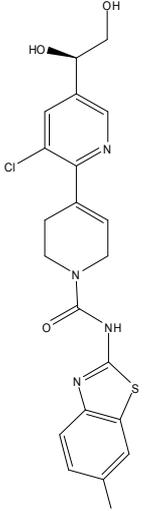
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
Y2*	350,9 ± 69,8 (3)	59,9 ± 11,8 (3)	<p>The structure of Y2* consists of a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 4-(chloromethyl)pyridin-2-yl group. The other nitrogen is substituted with a carbonyl group (-C(=O)-NH-), which is further attached to a 4-(3-(hydroxymethyl)cyclopropyl)phenyl group. The phenyl ring also has a trifluoromethyl (-CF₃) group at the 3-position.</p>
Z2*	401,0 ± 122,4 (3)	247,6 ± 45,3 (3)	<p>The structure of Z2* features a central piperazine ring. One nitrogen is substituted with a 4-(chloromethyl)pyridin-2-yl group. The other nitrogen is substituted with a carbonyl group (-C(=O)-NH-), which is attached to a 4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl group.</p>
A3*	414,1 ± 99,6 (3)	309,5 ± 38,9 (3)	<p>The structure of A3* has a central piperazine ring. One nitrogen is substituted with a 4-(chloromethyl)pyridin-2-yl group. The other nitrogen is substituted with a carbonyl group (-C(=O)-NH-), which is attached to a 4-(trifluoromethylsulfonyl)phenyl group.</p>

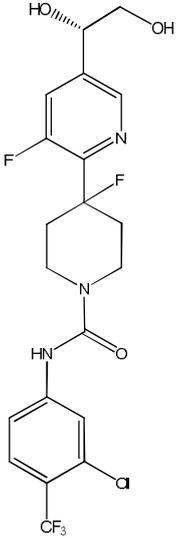
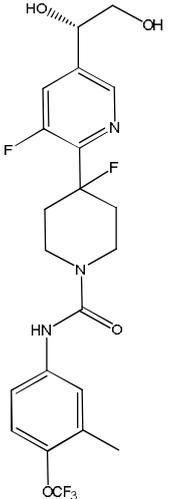
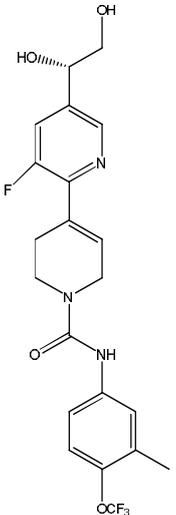
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
B3*	537,2 ± 62,0 (3)	106,0 ± 11,4 (5)	<p>The structure of B3* consists of a central piperidine ring. At the 4-position of the piperidine ring, there is a 2-chloro-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-4-yl group. At the 1-position of the piperidine ring, there is a carbonyl group (-C(=O)-) which is part of an amide linkage (-NH-) to a 5-chloro-1,3,4-thiazole ring.</p>
C3	541,4 ± 215,8 (3)		<p>The structure of C3 features a central piperidine ring. At the 4-position, it has a 2-chloro-5-(2-hydroxyethyl)pyridin-4-yl group. At the 1-position, it has a carbonyl group (-C(=O)-) which is part of an amide linkage (-NH-) to a 3-(trifluoromethyl)phenyl ring. This phenyl ring is further substituted at the para position with a sulfonamide group (-SO₂-NH-), which is attached to a pyrrolidine ring.</p>
D3*	564,8 ± 58,6 (3)	39,8 ± 2,2 (3)	<p>The structure of D3* has a central piperidine ring. At the 4-position, it is substituted with a 2-chloro-5-(hydroxymethyl)pyridin-4-yl group. At the 1-position, it has a carbonyl group (-C(=O)-) which is part of an amide linkage (-NH-) to a 2-(benzyl)phenyl ring. The phenyl ring also has a trifluoromethoxy group (-OCF₃) at the para position.</p>

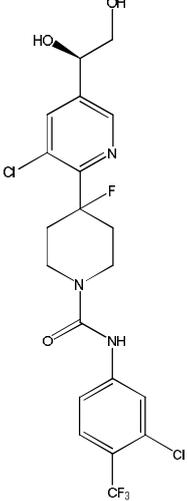
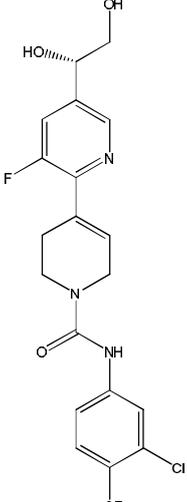
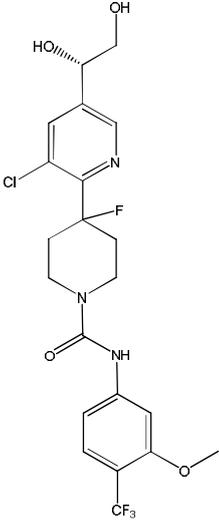
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
E3*	670,7 ± 133,1 (3)	141,0 ± 23,1 (3)	 <p>The structure of E3* consists of a 2-chloro-5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridine ring connected at the 4-position to a piperidine ring. The nitrogen of the piperidine ring is substituted with a carbonyl group, which is further substituted with an NH group attached to a 3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl ring.</p>
F3*	915,7 ± 305,6 (4)	584,8 (2)	 <p>The structure of F3* consists of a 2-chloro-5-(methoxymethyl)pyridine ring connected at the 4-position to a piperidine ring. The nitrogen of the piperidine ring is substituted with a carbonyl group, which is further substituted with an NH group attached to a 4-(trifluoromethyl)phenyl ring.</p>
G3*	1075,9 ± 201,8 (3)		 <p>The structure of G3* consists of a 2-chloro-5-(methoxymethyl)pyridine ring connected at the 4-position to a piperidine ring. The nitrogen of the piperidine ring is substituted with a carbonyl group, which is further substituted with an NH group attached to a 4-(trifluoromethoxy)phenyl ring.</p>

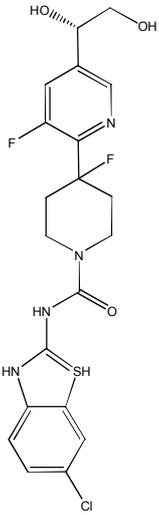
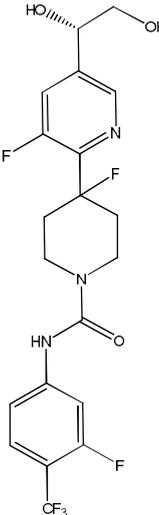
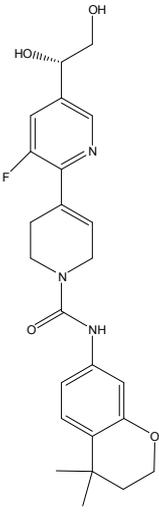
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
H3*	1114,9 ± 134,0 (3)		 <p>The structure of H3* consists of a central piperidine ring. At the 4-position of the piperidine ring, there is a 4-chloro-2-(hydroxymethyl)pyridin-3-yl group. At the 1-position of the piperidine ring, there is a carbonyl group (C=O) bonded to an NH group, which is further bonded to a 4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl group.</p>
I3*	1363,7 ± 337,4 (3)		 <p>The structure of I3* consists of a central piperidine ring. At the 4-position of the piperidine ring, there is a 4-chloro-2-(hydroxymethyl)pyridin-3-yl group. At the 1-position of the piperidine ring, there is a carbonyl group (C=O) bonded to an NH group, which is further bonded to a 3-(trifluoromethyl)phenylsulfonamide group (a benzene ring with a CF3 group at the 3-position and a sulfonamide group at the 1-position).</p>
J3*	2940,7 ± 318,9 (3)		 <p>The structure of J3* consists of a central piperidine ring. At the 4-position of the piperidine ring, there is a 4-chloro-2-(hydroxymethyl)pyridin-3-yl group. At the 1-position of the piperidine ring, there is a carbonyl group (C=O) bonded to an NH group, which is further bonded to a 3-(trifluoromethyl)-4-methoxyphenyl group (a benzene ring with a CF3 group at the 3-position and a methoxy group at the 4-position).</p>

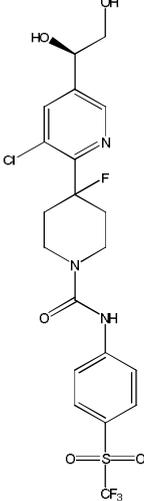
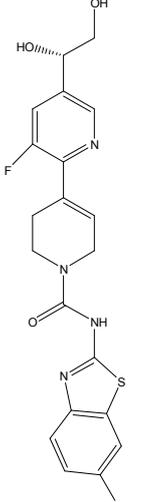
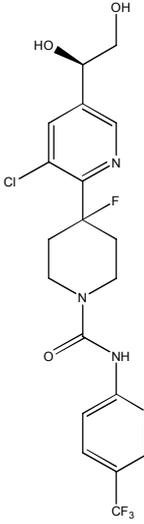
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
K3*	> 10.000 (3)		<p>The structure of K3* consists of a pyridine ring substituted with a chlorine atom at the 3-position and a hydroxymethyl group at the 4-position. This pyridine ring is connected at its 2-position to a piperidine ring. The nitrogen of the piperidine ring is linked via a carbonyl group to an amide bond, which is further connected to a para-substituted benzene ring. This benzene ring has a tert-butyl sulfonamide group (-SO₂CH₂CH₃) at the 4-position.</p>
L3	37,1 ± 14,8 (3)	38,3 ± 4,0 (3)	<p>The structure of L3 is similar to K3*, but the benzene ring at the end of the amide chain is substituted with a trifluoromethyl group (-CF₃) at the 4-position instead of a tert-butyl sulfonamide group.</p>
M3	186,9 ± 43,7 (3)	30,0 ± 2,1 (3)	<p>The structure of M3 is similar to L3, but the benzene ring at the end of the amide chain is substituted with a chlorine atom at the 3-position and a trifluoromethyl group (-CF₃) at the 4-position.</p>

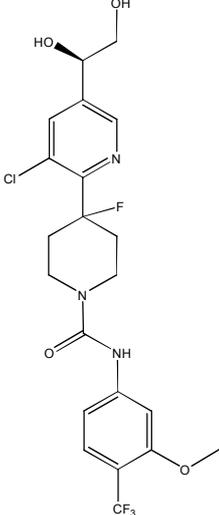
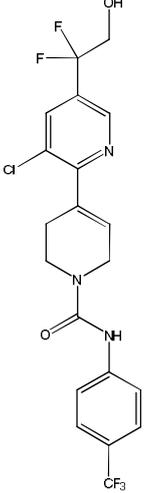
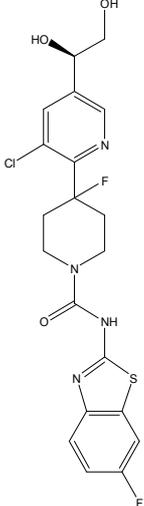
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
N3	161,1 ± 41,7 (3)	223,3 ± 14,0 (3)	
O3	46,0 ± 11,3 (3)		
P3	183,4 ± 38,1 (3)	28,5 (2)	

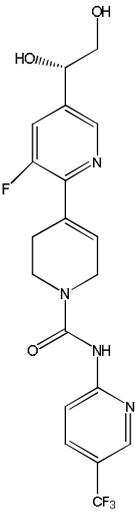
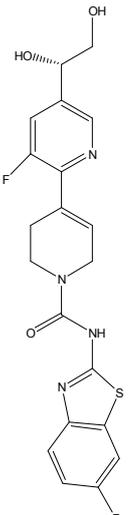
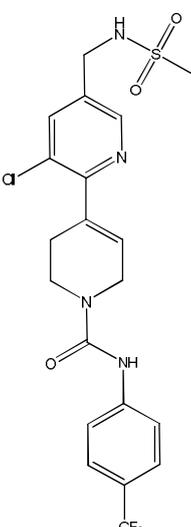
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
Q3	14,3 ± 1,3 (3)	5,3 ± 1,0 (4)	
R3	15,5 ± 3,5 (3)		
S3	17,7 ± 2,0 (3)	9,2 (3)	

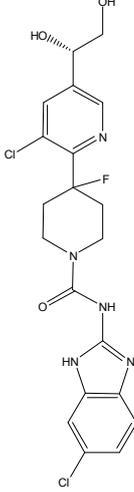
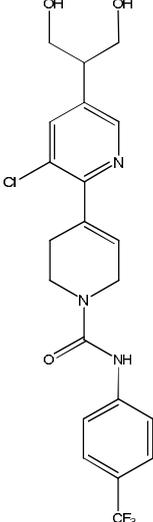
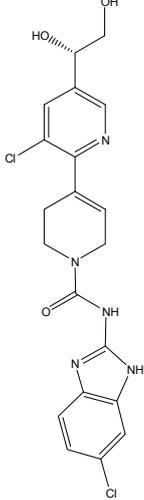
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
T3	23,8 ± 6,8 (3)	12,9 (3)	
U3	27,9 ± 9,9 (3)	13,5 (2)	
V3	34,0 ± 9,2 (3)		

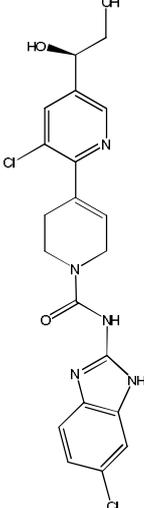
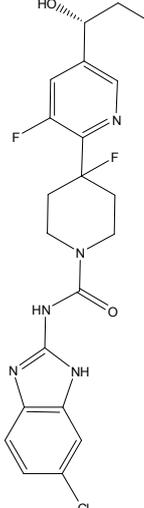
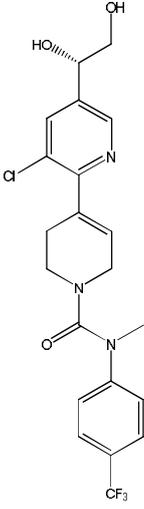
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
W3	35,6 ± 8,9 (3)	22,4 (2)	
Y3	43,9 ± 10,0 (3)		
A4	55,1 ± 8,6 (4)		

Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
B4	57,2 ± 11,6 (3)	5,8 ± 1,3 (4)	
C4	66,2 ± 7,5 (3)	18,6 ± 2,8 (3)	
D4	69,6 ± 6,9 (3)	54,8 (2)	

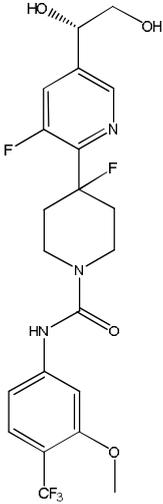
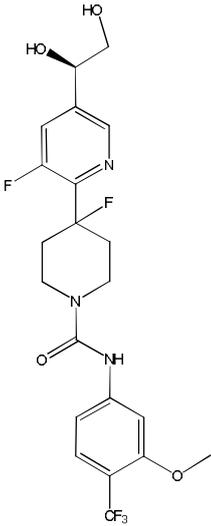
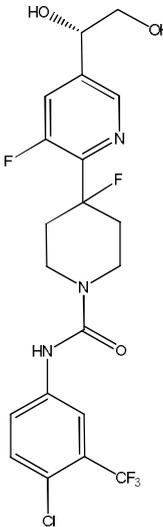
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
E4	75,7 ± 12,8 (3)		
F4*	86,7 ± 18,9 (3)	32,5 ± 2,4 (3)	
H4	175,8 ± 28,4 (3)	97,0 ± 9,9 (3)	

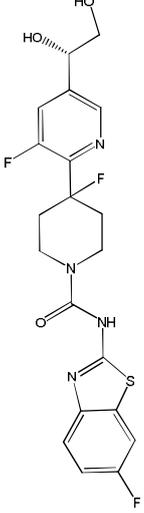
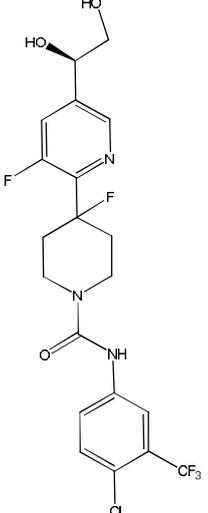
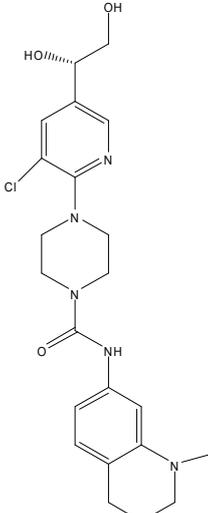
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
K4	210,2 ± 19,5 (3)		
L4	439,4 ± 39,8 (3)		
M4*	471,3 ± 127,3 (3)		

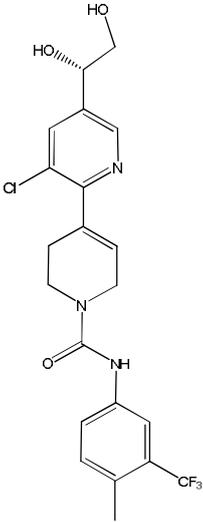
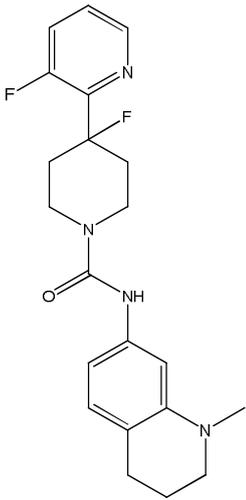
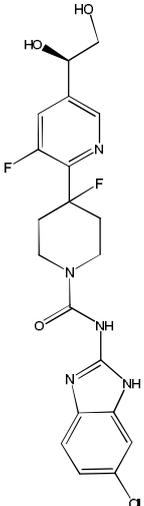
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
N4	1312,9 ± 220,5 (3)		
O4*	1517,2 ± 338,6 (3)		
P4	1809,9 ± 302,1 (4)		

Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
Q4	2897,7 ± 302,1 (3)		 <p>The structure of compound Q4 consists of a pyridine ring substituted with a chlorine atom at the 3-position and a (1S)-1-hydroxyethyl group at the 4-position. This pyridine ring is connected at its 2-position to a piperidine ring. The nitrogen of the piperidine ring is linked via a carbonyl group to the nitrogen of an imidazole ring. The imidazole ring is further substituted at its 2-position with a 4-chlorophenyl group.</p>
R4	3278,6 ± 760,6 (3)		 <p>The structure of compound R4 features a pyridine ring with a fluorine atom at the 3-position and a (1R)-1-hydroxyethyl group at the 4-position. The pyridine ring is attached at its 2-position to a piperidine ring. The nitrogen of the piperidine ring is connected via a carbonyl group to the nitrogen of an imidazole ring. The imidazole ring is substituted at its 2-position with a 4-chlorophenyl group.</p>
S4	7028,4 ± 2059,0 (3)		 <p>The structure of compound S4 includes a pyridine ring with a chlorine atom at the 3-position and a (1R)-1-hydroxyethyl group at the 4-position. The pyridine ring is linked at its 2-position to a piperidine ring. The nitrogen of the piperidine ring is connected via a carbonyl group to a nitrogen atom that is also bonded to a methyl group and a 4-(trifluoromethyl)phenyl group.</p>

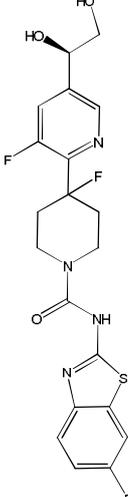
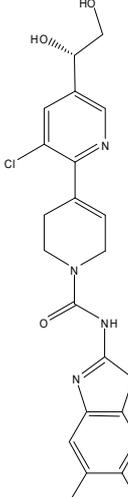
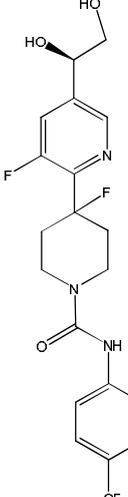
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
X4	38,4 ± 8,0 (3)		 <chem>CC1(C1)N(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(=O)N3CCN(C3)C4=CC=CC(=C4)F</chem>
Z4	62,8 ± 11,4 (3)	16,5 ± 3,3 (3)	 <chem>CC1(C1)N(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(=O)N3CCN(C3)C4=CC=C(C=C4)C5=NC(=S)N=C5Cl</chem>
B5	106,5 ± 21,0 (3)	15,0 ± 3,0 (3)	 <chem>CC1(C1)N(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(=O)N3CCN(C3)C4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F</chem>

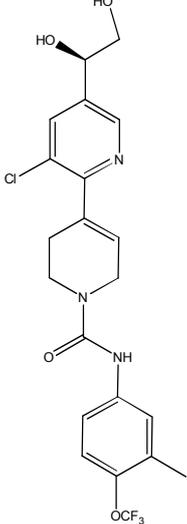
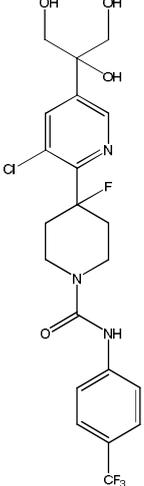
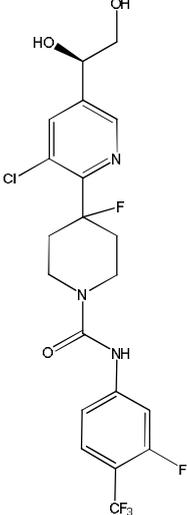
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
C5	107,7 ± 38,4 (3)	39,9 ± 7,9 (3)	
D5	132,7 ± 29,1 (3)		
E5	132,8 ± 28,5 (3)	33,8 (2)	

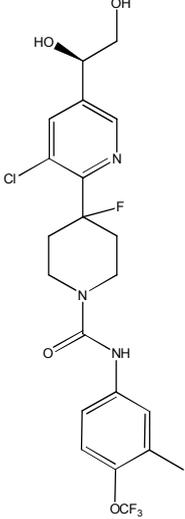
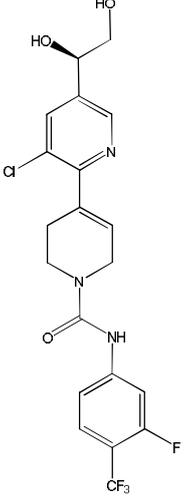
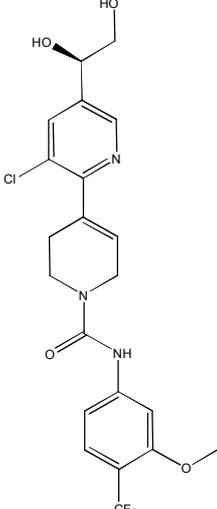
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
F5	166,1 ± 24,7 (3)		
G5	400,0 ± 10,6 (3)	108,5 (2)	
H5	520,0 ± 88,6 (3)	515,6 ± 99,2 (3)	

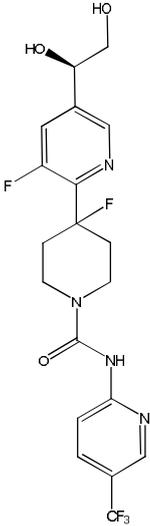
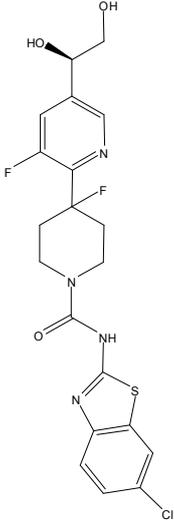
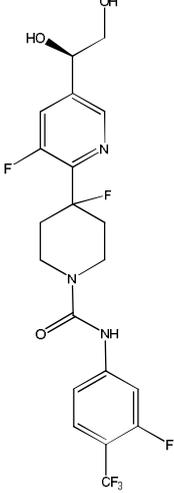
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
I5	709,1 ± 94,1 (3)	117,6 ± 27,5 (3)	
T4*	1330,7 ± 334,3 (3)	1175,1 ± 147,2 (3)	
J5	1879,8 ± 633,8 (3)		

Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
K5*	2753,2 ± 541,9 (3)		<p>The structure of K5* consists of a 5-fluoropyridin-2-yl group attached to a piperazine ring. The nitrogen of the piperazine ring is further substituted with a carbonyl group, which is linked via an amide bond to a 1-methyl-2,3,4,5-tetrahydroquinoline ring system.</p>
L5*	> 10.000 (3)		<p>The structure of L5* features a 4-chloro-5-((2-methylaminoethyl)hydroxy)methyl)pyridin-2-yl group attached to a piperazine ring. The nitrogen of the piperazine ring is substituted with a carbonyl group, which is linked via an amide bond to a 4-(trifluoromethyl)phenyl ring.</p>
M5*	> 25.000 (2)		<p>The structure of M5* is similar to L5*, but the hydroxyl group on the side chain is replaced by a carboxylic acid group (-COOH). It features a 4-chloro-5-((2-methylaminoethyl)carboxymethyl)pyridin-2-yl group attached to a piperazine ring, which is further substituted with a carbonyl group linked via an amide bond to a 4-(trifluoromethyl)phenyl ring.</p>

Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
N5	140,25 (2)		
O5	243,62 (2)		
P5	49,51 (2)		

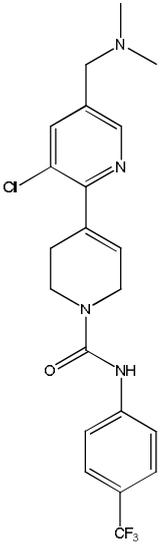
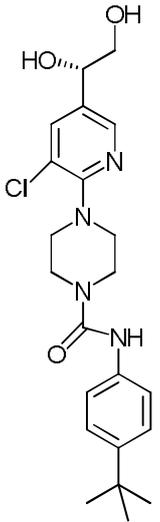
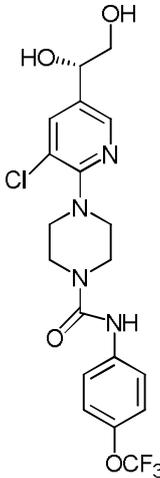
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
R5	346,05 (2)		
T5*	451,5 ± 92,4 (3)		
U5	19,9 ± 6,9 (3)		

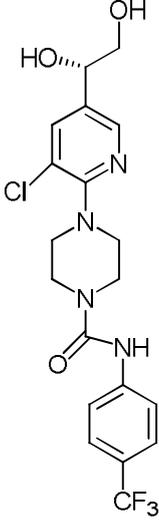
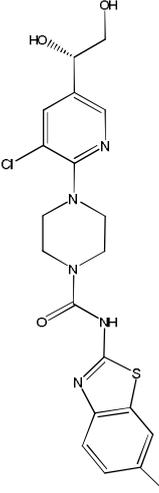
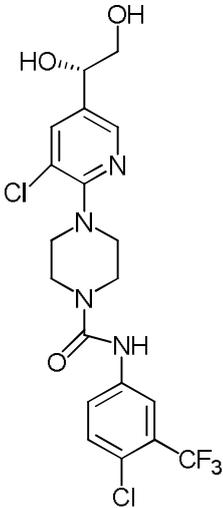
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
V5	45,5 ± 2,1 (3)	10,1 ± 1,4 (6)	
W5	423,2 ± 122,5 (3)	71,2 ± 10,5 (5)	
X5	229,8 ± 65,5 (3)		

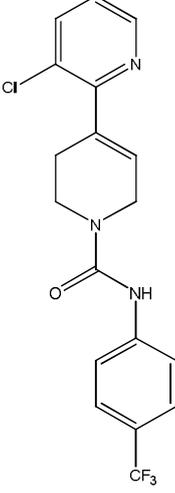
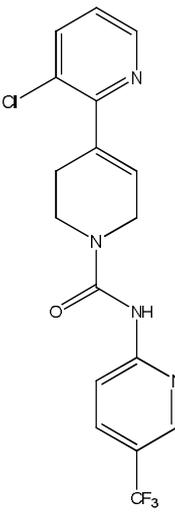
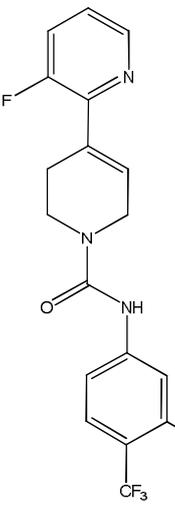
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
Y5	196,4 ± 37,7 (3)	108,5 ± 7,7 (3)	
Z5	35,5 ± 3,9 (3)	16,4 ± 1,9 (5)	
A6	49,8 ± 12,1 (3)	9,0 ± 0,8 (4)	

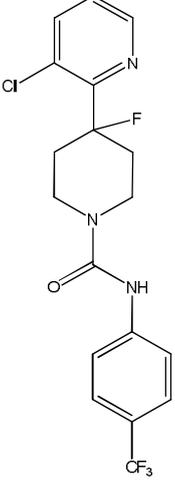
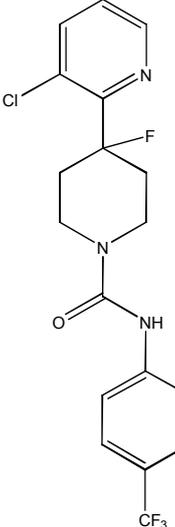
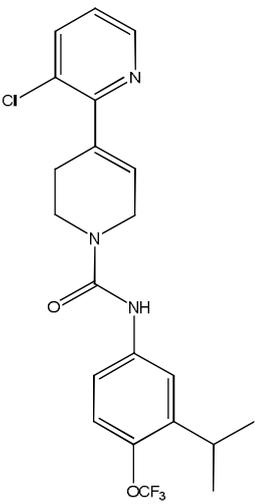
Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
B6*	922,2 ± 204,6 (3)	361,6 ± 69,1 (3)	<p>The structure of B6* consists of a 4-chloro-2-(4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-2-ylamino)butanamide group attached to the 4-position of a 5-(1-hydroxyethyl)-2-chloropyridin-3-yl ring.</p>
C6	> 25.000 (2)		<p>The structure of C6 consists of a 4-chloro-2-(4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-2-ylamino)butanamide group attached to the 4-position of a 5-(1-hydroxyethyl)-2-chloropyridin-3-yl ring. The hydroxyl group on the ethyl side chain is shown with a dashed bond, indicating stereochemistry.</p>
D6*	620,5 ± 116,5 (3)		<p>The structure of D6* consists of a 4-chloro-2-(4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-2-ylamino)butanamide group attached to the 4-position of a 5-(2-hydroxyethyl)-2-chloropyridin-3-yl ring.</p>

Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
E6*	265	165	The chemical structure of E6* consists of a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 4-(trifluoromethyl)phenylamino group. The other nitrogen is substituted with a 4-chloro-2-(2-cyanoethyl)pyridin-3-yl group.
F6*	864	467	The chemical structure of F6* is similar to E6*, but the cyano group (-C≡N) is replaced by a methyl ester group (-COOCH ₃).
G6*	> 25.000		The chemical structure of G6* is similar to F6*, but the methyl ester group (-COOCH ₃) is replaced by a carboxylic acid group (-COOH).

Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
H6*	924		 <p>The structure of H6* consists of a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a dimethylaminoethyl group (-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂). The other nitrogen is substituted with a carbonyl group (-C(=O)-NH-), which is further attached to a 4-(trifluoromethyl)phenyl ring.</p>
K6	9,8 ± 2,3 (4)	0,8 ± 0,1 (3)	 <p>The structure of K6 features a central piperazine ring. One nitrogen is substituted with a 2-hydroxyethyl group (-CH₂-CH₂-OH). The other nitrogen is substituted with a carbonyl group (-C(=O)-NH-), which is further attached to a 4-(tert-butyl)phenyl ring.</p>
L6	14,2 ± 1,4 (3)	5,8 (2)	 <p>The structure of L6 is similar to K6, with a central piperazine ring. One nitrogen is substituted with a 2-hydroxyethyl group (-CH₂-CH₂-OH). The other nitrogen is substituted with a carbonyl group (-C(=O)-NH-), which is further attached to a 4-(trifluoromethoxy)phenyl ring.</p>

Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
M6	7,0 ± 1,0 (5)	3,5 ± 1,0 (3)	
V6	16,0 ± 1,6 (3)	6,2 (2)	
W6	32,9 ± 11,8 (3)	14,9 ± 2,2 (4)	

Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
200*	136	31,8	 <chem>Clc1ccncc1C2CCN(C2)C(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
201*	131	185	 <chem>Clc1ccncc1C2CCN(C2)C(=O)Nc3ccncc3C(F)(F)F</chem>
202*	182	590	 <chem>Fc1ccncc1C2CCN(C2)C(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)c(F)c3</chem>

Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
203*	90,2	51,2	
204*	167	154	
205*	> 25.000		

Compuesto	Capsaicina Humana CHO (CAPH-CHO) (nM)	pH Humano CHO (pHh-CHO) (nM)	Estructura
206*	508	1463	
* no reivindicado			

5 **[1049]** El alcance de la invención no quedará limitado por las realizaciones específicas dadas a conocer en los ejemplos los cuales están destinados a ilustrar algunos aspectos de la invención, y cualesquiera realizaciones que sean funcionalmente equivalentes se sitúan dentro del alcance de la invención. De hecho, varias modificaciones de la invención, además de aquellas mostradas y descritas en la presente, resultarán evidentes para aquellos expertos en la materia, y están destinadas a siruarse dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

LISTADO DE SECUENCIAS

10 **[1050]**

<110> Purdue Pharma LP, shionogi & Co., Ltd.

<120> TRPV1 antagonists and uses thereof

<130> P9513 / DV

<150> US 60/926,661

<151> 2007-04-27

<150> US 60/930,036

<151> 2007-05-11

<150> US 60/937,003

<151> 2007-06-21

<150> US 60/962,409

<151> 2007-07-27

<160> 4

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 32 -

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> TRPV1 forward primer

<400> 1
ga agatcttc gctgggtgca ca ctgggoca ca 32

<210> 2
<211> 32
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> TRPV1 reverse primer

<400> 2
ga agatcttc ggggacagtg a cggttggat gt 32

<210> 3
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> complete hTRPV1 ORF forward primer

<400> 3
gg atccagca aggatgaaga aatgg 25

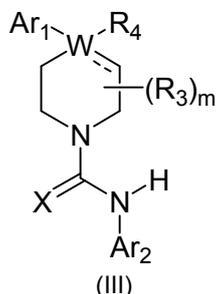
<210> 4
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> complete hTRPV1 ORF reverse primer

<400> 4
tgtctgogtg aogtctcac ttct 24

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula III:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

X es O, S, N-CN, N-OH, o N-OR₁₀;

W es N o C;

la línea discontinua indica la presencia o ausencia de un enlace y cuando la línea discontinua indica la presencia de un enlace o W es N entonces R₄ está ausente, de lo contrario, R₄ es -H, -OH, -OCF₃, -halo, -(C₁-C₆)alquilo, -CH₂OH, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂F, -CH(halo)₂, -CF₃, -OR₁₀, -SR₁₀, -COOH, -COOR₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)H, -OC(O)R₁₀, -OC(O)NHR₁₀, -NHC(O)R₁₃, -CON(R₁₃)₂, -S(O)₂R₁₀, o -NO₂;

R₁₀ es -(C₁-C₄)alquilo;

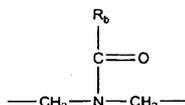
cada R₁₃ es independientemente -H, -(C₁-C₄)alquilo, -(C₁-C₄)alqueno, -(C₁-C₄)alquino, o -fenilo;

cada R₃ es independientemente:

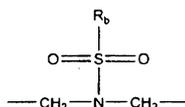
(a) -H o (C₁-C₆)alquilo; o

(b) dos grupos R₃ juntos forman un puente (C₂-C₆), el cual está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈ independientemente seleccionados y conteniendo dicho puente opcionalmente -HC=CH- dentro del puente (C₂-C₆); o

(c) dos grupos R₃ juntos forman un puente -CH₂-N(R_a)-CH₂-, un



puente, o un



puente;

R_a se selecciona de -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -CH₂-C(O)-R_c, -(CH₂)-C(O)-OR_c, -(CH₂)-C(O)-N(R_c)₂, -(CH₂)₂-O-R_c, -(CH₂)₂-S(O)₂-N(R_c)₂, o -(CH₂)₂-N(R_c)S(O)₂-R_c;

R_b se selecciona de:

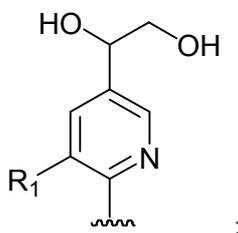
(a) -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -heterociclo(3 a 7 miembros), -N(R_c)₂, -N(R_c)-(C₃-C₈)cicloalquilo, o -N(R_c)-heterociclo(3 a 7 miembros); o

(b) -fenilo, -heteroarilo(5 ó 6 miembros), -N(R_c)-fenilo, o -N(R_c)-heteroarilo(5 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₇ independientemente seleccionados;

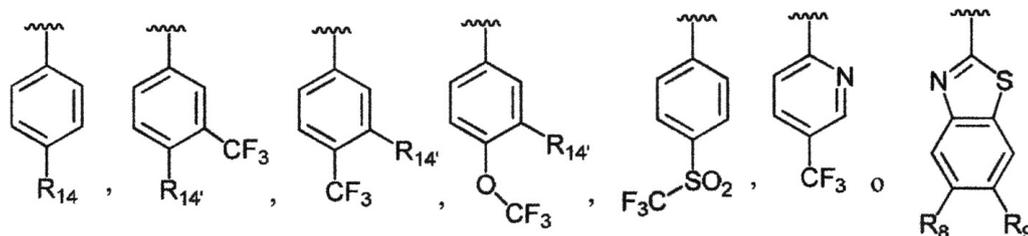
cada R_c se selecciona independientemente de -H o -(C₁-C₄)alquilo;

m es el entero 0, 1, ó 2;

en donde Ar₁ es:

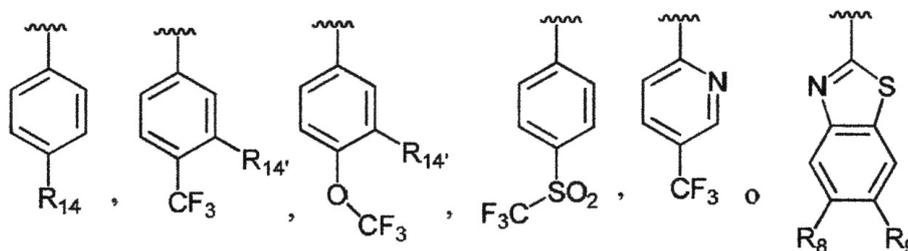


R₁ es -Cl, -F, o -CF₃;
donde Ar₂ es:



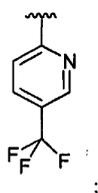
R₁₄ es -H, -Cl, -F, -Br, -CF₃, -OCF₃, -(C₁-C₆)alquilo, -SO₂CF₃, -SO₂(C₁-C₆)alquilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃ u -OCH(CH₃)₂ y preferentemente es -CF₃, -OCF₃, -Cl o -F;
R_{14'} es -H, -Cl, -F, -Br, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH(CH₃)₂ u -OCH₂CH₃; y
cada R₈ y R₉ es independientemente -H, -Cl, -Br, -F, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃, *iso*-propilo o *tert*-butilo.

2. Compuesto de la reivindicación 1, en el que X = 0.
3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R₄ es halo, preferentemente F.
4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R₁ es halo, preferentemente Cl o F, o CF₃.
5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que W es C y la línea discontinua está ausente.
6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que W es C, y la línea discontinua es un enlace doble.
7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que W es N, R₄ está ausente y la línea discontinua está ausente.
8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que m = 0.
9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que m = 1 y preferentemente R₃ es -(C₁-C₆)alquilo, y más preferentemente es -CH₃ o -CH₂CH₃.
10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que Ar₂ se selecciona de

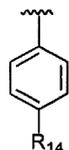


11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que Ar₂ es

a)

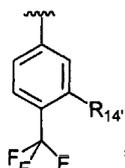


o
b)



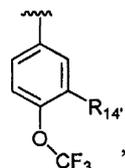
5 en donde R₁₄ se selecciona de -H, -Cl, -F, -Br, -CF₃, -OCF₃, -(C₁-C₆)alquilo, -SO₂CF₃, -SO₂(C₁-C₆)alquilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ y preferentemente es -CF₃, -OCF₃, -Cl o -F; o

c)



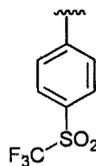
10 donde R_{14'} se selecciona de -H, -Cl, -F, -Br, -OCF₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, y preferentemente es -OCF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -Cl, o -F; o

d)

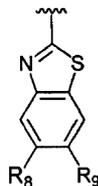


15 donde R_{14'} se selecciona de -H, -Cl, -F, -Br, -OCF₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, y preferentemente es -OCF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -Cl, o -F; o

e)

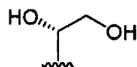


o
f)

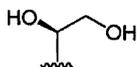


20 en donde cada R₈ y R₉ es independientemente -H, -Cl, -Br, -F, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃, *iso*-propilo o *tert*-butilo.

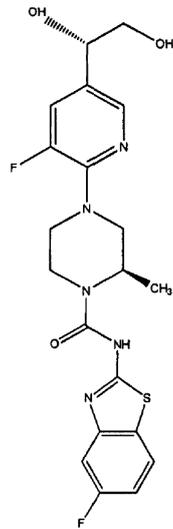
25 12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el átomo de carbono quiral del grupo Q tiene la configuración (S):



o
en donde el átomo de carbono quiral del grupo Q tiene la configuración (R):

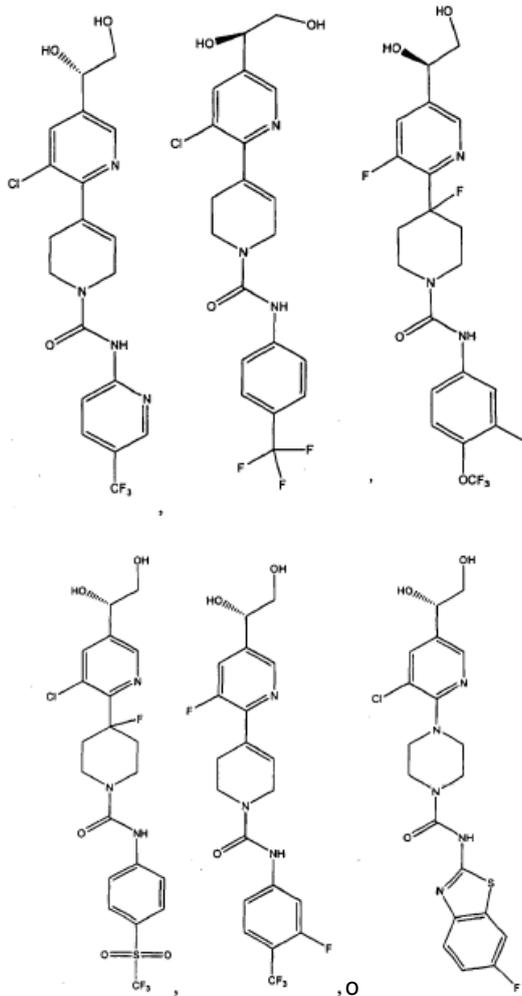


30 13. Compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal fumarato.

10

16. Composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 5 17. Método in-vitro de inhibición de la función de TRPV1 en una célula, que comprende hacer entrar en contacto una célula capaz de expresar TRPV1 con una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 18. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la producción de un medicamento para el tratamiento o la prevención de dolor, UI, una úlcera, IBD, o IBS en un animal.
- 15 19. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para su uso como medicamento.
20. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en el tratamiento o la prevención de dolor, UI, una úlcera, IBD, o IBS en un animal.

Placa de agonista		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A													
B				Tampón									
C				H ₂ SO ₄ 15.0 mM (final 3.0 mM)									
D				H ₂ SO ₄ 15.5 mM (final 3.1 mM)									
E				H ₂ SO ₄ 16.0 mM (final 3.2 mM)									
F				H ₂ SO ₄ 16.5 mM (final 3.3 mM)									
G				H ₂ SO ₄ 17.0 mM (final 3.4 mM)									
H				H ₂ SO ₄ 17.5 mM (final 3.5 mM)									
				H ₂ SO ₄ 18.0 mM (final 3.6 mM)									

FIG.1

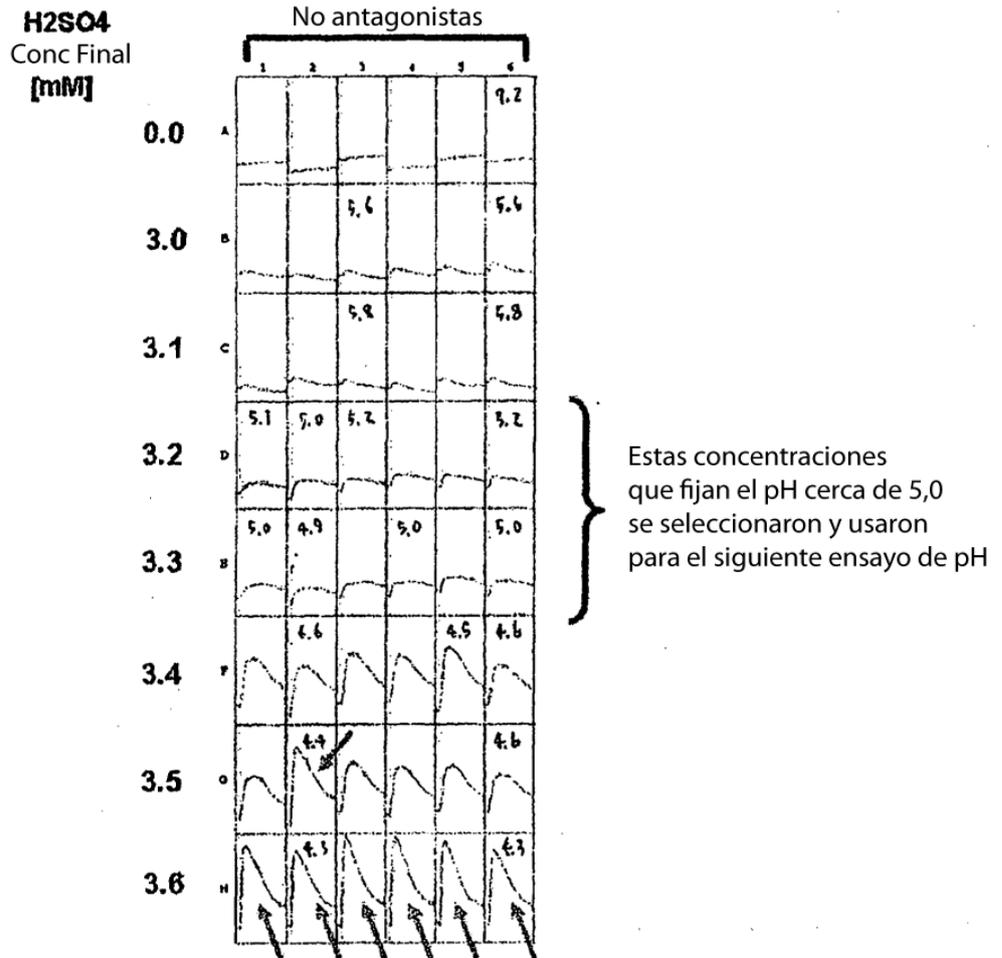


FIG. 2

