

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 119**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/40** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**C07D 285/135** (2006.01)

**A61K 31/433** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2010 E 10724167 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 2411370**

54 Título: **Compuestos como ligandos de receptores cannabinoides**

30 Prioridad:

**27.03.2009 US 163986 P**

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

**08.07.2015**

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)  
1 North Waukegan Road  
North Chicago, IL 60064, US**

72 Inventor/es:

**WANG, XUEQING;  
FROST, JENNIFER, M.;  
DART, MICHAEL, J. y  
LIU, BO**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 540 119 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

**Compuestos como ligandos de receptores cannabinoides****5 Campo técnico y antecedentes**

Se describen compuestos que son ligandos de receptores cannabinoides, composiciones que comprenden tales compuestos, y métodos de tratamiento de afecciones y trastornos que utilizan dichos compuestos y composiciones.

10 El (-)- $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), el principal constituyente psicoactivo de la marihuana, ejerce una amplia gama de efectos a través de sus interacciones con dos subtipos de receptores cannabinoides (CB), CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>. Los receptores CB<sub>1</sub> son altamente expresados en el sistema nervioso central y en menor grado en la periferia de una variedad de tejidos de los sistemas cardiovascular y gastrointestinal. Por el contrario, los receptores CB<sub>2</sub> se expresan lo más abundantemente en múltiples órganos y células linfoides del sistema inmunitario, incluyendo bazo, 15 timo, amígdalas, médula ósea, páncreas y mastocitos.

Los efectos psicotrópicos causados por el  $\Delta^9$ -THC y otros agonistas no selectivos de CB están mediados por los receptores CB<sub>1</sub>. Estos efectos mediados por el receptor CB<sub>1</sub>, tales como euforia, sedación, hipotermia, catalepsia, y ansiedad, han limitado el desarrollo y la utilidad clínica de los agonistas no selectivos de CB. Estudios recientes han 20 demostrado que los moduladores de CB<sub>2</sub> son analgésicos en modelos preclínicos de dolor nociceptivo y neuropático sin causar los efectos secundarios adversos asociados con la activación del receptor CB<sub>1</sub>. Por lo tanto, los compuestos que se dirigen selectivamente a los receptores CB<sub>2</sub> son un enfoque atractivo para el desarrollo de nuevos analgésicos.

25 El dolor es el síntoma más común de enfermedad y la queja más frecuente con la que los pacientes se presentan a los médicos. El dolor es comúnmente segmentado por la duración (aguda versus crónica), la intensidad (leve, moderada y grave), y el tipo (nociceptivo contra neuropático). El dolor nociceptivo es el tipo de dolor mejor conocido, y es causado por la lesión del tejido detectada por los nociceptores en el sitio de la lesión. Después de la lesión, el sitio se convierte en una fuente de dolor y sensibilidad constantes. Este dolor y sensibilidad son considerados dolor 30 nociceptivo "agudo". Este dolor y sensibilidad disminuyen gradualmente a medida que progresa la curación y desaparecen cuando la curación es completa. Los ejemplos de dolor nociceptivo agudo incluyen procedimientos quirúrgicos (dolor post-operatorio) y fracturas óseas. A pesar de que puede que no haya daño permanente del nervio, el dolor nociceptivo "crónico" es producido por algunas afecciones cuando el dolor se prolonga más allá de seis meses. Los ejemplos de dolor crónico nociceptivo incluyen osteoartritis, artritis reumatoide, y trastornos 35 musculoesqueléticos (p. ej., dolor de espalda), dolor por cáncer, etc.

El dolor neuropático se define como "el dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso" por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor. El dolor neuropático no está asociado con la estimulación nociceptiva, aunque el paso de los impulsos nerviosos que se percibe como dolor en última instancia 40 por el cerebro es el mismo tanto en el dolor nociceptivo como neuropático. El término dolor neuropático abarca una amplia gama de síndromes de dolor de diversas etiologías. Los tres tipos de dolor más comúnmente diagnosticados de naturaleza neuropática son la neuropatía diabética, la neuropatía del cáncer, y el dolor por VIH. Además, el dolor neuropático se diagnostica en pacientes con una amplia gama de otros trastornos, incluyendo la neuralgia del trigémino, la neuralgia post-herpética, la neuralgia traumática, la fibromialgia, el miembro fantasma, así como varios 45 otros trastornos de origen mal definido o desconocido.

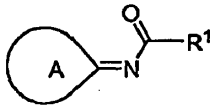
La gestión del espectro de etiologías del dolor sigue siendo un importante problema de salud pública y tanto los pacientes como los médicos están buscando estrategias de mejora para gestionar eficazmente el dolor. Las terapias o fármacos disponibles en la actualidad no tratan eficazmente todos los tipos de estados de dolor 50 nociceptivo y neuropático. Los compuestos de la presente invención son moduladores de receptores CB<sub>2</sub> novedosos que tienen utilidad en el tratamiento de dolor, incluyendo el dolor nociceptivo y neuropático.

La ubicación de los receptores CB<sub>2</sub> en la superficie de las células del sistema inmunitario sugiere un papel para estos receptores en la inmunomodulación y la inflamación. Estudios recientes han demostrado que los ligandos de 55 receptores CB<sub>2</sub> tienen propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias. Por lo tanto, los compuestos que interactúan con los receptores CB<sub>2</sub> ofrecen una farmacoterapia única para el tratamiento de trastornos inmunitarios e inflamatorios.

El documento EP 1820504 describe compuestos imina para su uso como agonista de receptores cannabinoides. 60

**Compendio de la invención**

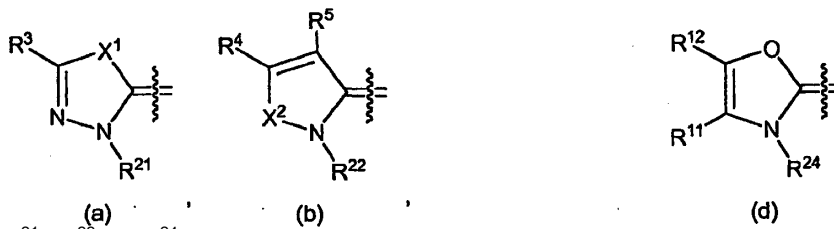
En la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (I)



(I).

o sales, solvatos, profármacos, sales de profármacos, o combinaciones cualesquiera farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

- 5 R<sup>1</sup> es arilo, heteroarilo monocíclico, heterociclo, cicloalquilo, o cicloalqueno; en donde cada anillo está sustituido independientemente con uno grupo R<sup>x</sup> y opcionalmente sustituido adicionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R<sup>y</sup>;  
R<sup>x</sup> es -C(=NOR<sup>f</sup>)R<sup>a</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-A<sup>1</sup>, alqueno, o alquino; en donde el alqueno y el alquino están sustituidos con uno o dos grupos A<sup>2</sup>;  
cada R<sup>y</sup> es independientemente G<sup>1d</sup>, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, =N-CN, =N-OR<sup>f</sup>, NO<sub>2</sub>, -CN, oxo, -OR<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>f</sup>, -C(O)OR<sup>f</sup>, -C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)O(R<sup>e</sup>), -N(R<sup>f</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-OR<sup>f</sup>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-OC(O)R<sup>f</sup>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-OC(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-C(O)R<sup>f</sup>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-C(O)OR<sup>f</sup>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-N(R<sup>f</sup>)C(O)O(R<sup>e</sup>), -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-N(R<sup>f</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, o -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-CN;
- 15 A<sup>1</sup> es -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>k</sup>), -C(O)O(R<sup>a</sup>), -C(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -S(O)R<sup>d</sup>, -SR<sup>d</sup>, -C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -C(S)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -C(=NOR<sup>f</sup>)R<sup>a</sup>, -CN, -N(R<sup>c</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>c</sup>)C(O)OR<sup>d</sup>, -N(R<sup>c</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -N(R<sup>c</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -N(R<sup>c</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), G<sup>1a</sup>, o G<sup>1b</sup>;
- cada aparición de A<sup>2</sup> es independientemente -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>k</sup>), -C(O)O(R<sup>a</sup>), -C(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -S(O)R<sup>d</sup>, -SR<sup>d</sup>, -C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -C(S)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -C(=NOR<sup>f</sup>)R<sup>a</sup>, -CN, -N(R<sup>c</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>c</sup>)C(O)OR<sup>d</sup>, -N(R<sup>c</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -N(R<sup>c</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -N(R<sup>c</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), o G<sup>1c</sup>;
- 20 G<sup>1a</sup> es un heterociclo monocíclico de 4, 5, 6, o 7 miembros que tiene cero dobles enlaces y uno o dos heteroátomos en el anillo, en donde cada anillo está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, -OH, alcoxi, -C(O)O(alquilo), e hidroxialquilo;  
G<sup>1b</sup> está cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloalqueno opcionalmente sustituido;
- 25 G<sup>1c</sup> es cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclo, o heteroarilo;  
cada anillo representado por G<sup>1b</sup> y G<sup>1c</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, =N-CN, -C(=NOR<sup>f</sup>)R<sup>a</sup>, =N-OR<sup>f</sup>, -CN, NO<sub>2</sub>, oxo, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -S(O)R<sup>d</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -N(R<sup>c</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>c</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -N(R<sup>c</sup>)C(O)O(R<sup>a</sup>), -N(R<sup>c</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -N(R<sup>c</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-OR<sup>a</sup>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-OC(O)R<sup>a</sup>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-OC(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-S(O)R<sup>d</sup>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-C(O)R<sup>a</sup>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-C(O)OR<sup>a</sup>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-N(R<sup>c</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-N(R<sup>c</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-N(R<sup>c</sup>)C(O)O(R<sup>a</sup>), -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-N(R<sup>c</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-N(R<sup>c</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), y -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-CN;
- 35 R<sup>a</sup> y R<sup>c</sup>, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q3</sub>-A<sup>3</sup>, G<sup>1d</sup>, o -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q3</sub>-G<sup>1d</sup>;
- R<sup>b</sup>, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo monocíclico, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>- (cicloalquilo monocíclico), o haloalcoxialquilo;  
R<sup>d</sup>, en cada aparición, es independientemente alquilo, haloalquilo, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q3</sub>-A<sup>3</sup>, G<sup>1d</sup>, o -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q3</sub>-G<sup>1d</sup>;
- 40 G<sup>1d</sup>, en cada aparición, es independientemente un heterociclo monocíclico, un heteroarilo monocíclico, un grupo fenilo, un cicloalquilo monocíclico, o un cicloalqueno monocíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -CN, oxo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, halógeno, y -OH;
- cada aparición de A<sup>3</sup> es independientemente C(O)R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -C(O)N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -C(S)N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NOR<sup>h</sup>)R<sup>h</sup>, -N(R<sup>h</sup>)C(O)R<sup>h</sup>, -N(R<sup>h</sup>)C(O)OR<sup>e</sup>, -N(R<sup>h</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -N(R<sup>h</sup>)C(O)N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>h</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>h</sup>, o -N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>;
- 45 R<sup>e</sup>, en cada aparición, es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo monocíclico, heterociclo monocíclico, o -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>- (cicloalquilo monocíclico);  
R<sup>f</sup>, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heterociclo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, o -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>- (cicloalquilo monocíclico);
- 50 R<sup>k</sup> es haloalquilo, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q3</sub>-A<sup>3</sup>, G<sup>1d</sup>, o -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q3</sub>-G<sup>1d</sup>;
- R<sup>k</sup> es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q3</sub>-A<sup>3</sup>, G<sup>1d</sup>, o -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q3</sub>-G<sup>1d</sup>;
- R<sup>h</sup>, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heterociclo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, o -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>- (cicloalquilo monocíclico);  
El anillo A representa la fórmula (a), (b), o (d)



R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, y R<sup>24</sup> son cada uno independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-OH$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O-alkyl$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O-haloalkyl$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O-G^{2a}$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O-(CR^{2c}R^{2d})_{q3}-G^{2a}$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-C(O)-R^a$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-C(O)O(R^a)$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-C(=N-OR^f)R^a$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-SO_2-R^d$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-C(O)N(R^b)(R^c)$ , o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-CN$ ;

cada aparición de G<sup>2a</sup> es independientemente cicloalquilo, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

G<sup>2b</sup> es un cicloalquilo monocíclico, cicloalquenilo monocíclico, tienilo, o fenilo; cada uno de los cuales está opcionalmente fusionado con un benzo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalquenilo monocíclico, un heterociclo monocíclico o un heteroarilo monocíclico;

G<sup>2a</sup> y G<sup>2b</sup>, en cada aparición, están no sustituidos o sustituidos cada uno independientemente con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, alquilo, halógeno, -OH, alcoxi, haloalcoxi, y haloalquilo;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno independientemente G<sup>3</sup>, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, -NO<sub>2</sub>, -CN, halógeno, -OR<sup>h</sup>, -N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>h</sup>, -C(O)O(R<sup>h</sup>), haloalquilo,  $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-OR^h$ ,  $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-N(R^h)_2$ ,  $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-C(O)R^h$ , o  $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-C(O)O(R^h)$ ;

G<sup>3</sup>, en cada aparición, es independientemente cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclo o heteroarilo, en donde cada G<sup>3</sup> está no sustituido o sustituido independientemente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, =N-CN, =N-OR<sup>h</sup>, -CN, oxo, -OR<sup>h</sup>, -OC(O)R<sup>h</sup>, -OC(O)N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>h</sup>, -C(O)OR<sup>h</sup>, -C(O)N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>h</sup>)C(O)R<sup>h</sup>, -N(R<sup>h</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -N(R<sup>h</sup>)C(O)O(R<sup>e</sup>), y -N(R<sup>h</sup>)C(O)N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>1a</sup>, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1b</sup>, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>h</sup>, -N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>h</sup>)C(O)R<sup>h</sup>, -N(R<sup>h</sup>)C(O)OR<sup>e</sup>, o -N(R<sup>h</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>;

R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>2d</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup>, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son, independientemente, O, S, o N(R<sup>10</sup>) en donde R<sup>10</sup> es alquilo, alcoxilquilo, haloalcoxilquilo, o haloalquilo;

q1 y q3, en cada aparición, son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4;

q4, en cada aparición, es independientemente 2, 3, 4, o 5;

Q5 y Q6, en cada aparición, son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, 5, o 6; y

el cicloalquilo monocíclico y el heterociclo monocíclico, como sustituyente o como parte de un sustituyente, de R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, y R<sup>h</sup>, están cada uno no sustituidos o sustituidos independientemente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, -OH, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, y haloalquilo C<sub>1-4</sub>; con la condición de que cuando R<sup>x</sup> es  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^1$ , R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, y A<sup>1</sup> es OR<sup>a</sup> en donde R<sup>a</sup> es G<sup>1d</sup>, en ese caso G<sup>1d</sup> es distinto de fenilo; y con la condición adicional de que cuando R<sup>x</sup> es  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^1$ , R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, y A<sup>1</sup> es OC(O)R<sup>a</sup>, en ese caso R<sup>a</sup> es distinto de alquilo.

Otro aspecto se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos descritos en la presente memoria o sales, solvatos, o sales de solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, combinados con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Tales composiciones se pueden administrar de acuerdo con un método de la invención, típicamente como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos relacionados con subtipo CB<sub>2</sub> de receptores cannabinoides (CB). Más concretamente, el método es útil para tratar afecciones relacionadas con el dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor post-operatorio, dolor por osteoartritis, dolor por cáncer, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor dorsolumbar, dolor ocular, trastornos inflamatorios, trastornos inmunológicos, trastornos neurológicos, cánceres del sistema inmunológico, trastornos respiratorios, obesidad, diabetes, trastornos cardiovasculares, o para proporcionar neuroprotección.

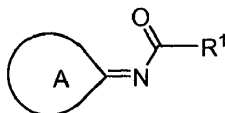
Adicionalmente en la presente memoria se proporciona el uso de los presentes compuestos o sales, solvatos, o sales de solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades descritas anteriormente, solos o combinados con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, en particular para el tratamiento del dolor tal como, pero no limitado a, dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor por osteoartritis, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor dorsolumbar, dolor ocular, y dolor post-operatorio, o combinaciones de los mismos.

Los compuestos, composiciones que comprenden los compuestos, y métodos para tratar o prevenir afecciones y trastornos mediante la administración de los compuestos se describen adicionalmente en la presente memoria. Estos y otros objetivos de la invención se describen en los siguientes párrafos. No se debe considerar que estos objetivos limitan el alcance de la invención.

5

### Descripción detallada de la invención

Se proporcionan compuestos de fórmula (I)



10

(I),

en donde A y R<sup>1</sup> se definen como antes en el Compendio y a continuación en la Descripción Detallada. También se describen las composiciones que comprenden tales compuestos y métodos para tratar afecciones y trastornos que usan tales compuestos y composiciones.

15

En diversas realizaciones, puede haber variables que aparezcan más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto u otras fórmulas cualesquiera de la presente memoria. La definición de una variable en cada aparición es independiente de su definición en otra aparición. Adicionalmente, las combinaciones de variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que pueden aislarse a partir de una mezcla de reacción.

20

#### a. Definiciones

Se observa que, según se utiliza en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, la forma singular "un", "una", "el" y "la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye un solo compuesto, así como uno o más de los mismos o diferentes compuestos, la referencia a "un portador farmacéuticamente aceptable opcional" se refiere a un solo portador farmacéuticamente aceptable opcional, así como uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, y similares.

25

30

Según se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

El término "alqueno" según se utiliza en la presente memoria, significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El término "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>" según se utiliza en la presente memoria, significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene de 2 a 4 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 3-metilbut-2-enilo, prop-1-enilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 3-metilbut-1-enilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, y 3-decenilo.

35

40

El término "alqueno" denota un grupo divalente derivado de una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada de 2, 3, o 4 átomos de carbono y contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no se limitan a, -CH=CH- y -CH<sub>2</sub>CH=CH-.

45

El término "alcoxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, unido al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. El término "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, como se define en la presente memoria, unido al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.

50

El término "alcoxialquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alqueno, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero no se limitan a, terc-butoximetilo, 2-metoxietilo, 3-metoxi-3-metilbutilo, 2-metoxipropilo, 3-metoxipropilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo, 3-etoxipropilo, y metoximetilo.

55

El término "alquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los términos "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" y "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" según se utiliza en la presente memoria, significa una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 y

de 1 a 6 átomos de carbono respectivamente. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilpropilo, 1-etilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 2-etilhexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo.

El término "alquileo" significa un grupo divalente derivado de una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileo incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5))-$ ,  $-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , y  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ .

El término "alquinilo" según se utiliza en la presente memoria, significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El término "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>" según se utiliza en la presente memoria, significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene de 2 a 4 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no están limitados, a acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1,1-dimetilprop-2-inilo, 1-propil-pent-3-inilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, y 1-butinilo.

El término "arilo" según se utiliza en la presente memoria, significa fenilo, un arilo bicíclico o un arilo tricíclico. El arilo bicíclico es naftilo, o un fenilo fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un fenilo fusionado a un cicloalqueno monocíclico. Los ejemplos representativos de arilo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, dihidroindenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo, y tetrahidronaftalenilo (incluyendo 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo). El arilo tricíclico se ilustra mediante un arilo bicíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un arilo bicíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico, o un arilo bicíclico fusionado a un fenilo. Los ejemplos representativos de arilos tricíclicos incluyen, pero no se limitan a, antraceno, fenantreno, dihidroantraceno, fluorenilo, 1,2-dihidroacenaftilenilo, y tetrahidrofenantrenilo. Los arilos fenilo, bicíclicos, y tricíclicos están unidos al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono contenido dentro de los arilos fenilo, bicíclicos, y tricíclicos, respectivamente.

El término "cicloalqueno", según se utiliza en la presente memoria, significa un sistema anular monocíclico o bicíclico que contiene cero heteroátomos en el anillo. El cicloalqueno monocíclico tiene de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho átomos de carbono y cero heteroátomos. Los sistemas anulares de tres o cuatro miembros tienen un doble enlace, los sistemas anulares de cinco o seis miembros tienen uno o dos dobles enlaces, y los sistemas anulares de siete u ocho miembros tienen uno, dos o tres dobles enlaces. Los ejemplos representativos de cicloalquenos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo, 2,4-ciclohexadien-1-ilo y 3-ciclopenten-1-ilo. Los cicloalquenos bicíclicos están ilustrados por un cicloalqueno monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un cicloalqueno monocíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico. Los ejemplos representativos de los sistemas anulares bicíclicos incluyen, pero no se limitan a 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-indenilo, 4,5,6,7-tetrahidro-3aH-indeno, y octahidronaftalenilo. Los grupos cicloalqueno se anclan al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono sustituible dentro de los grupos, y pueden contener uno o dos puentes de alquileo de 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono, en donde cada puente une dos átomos no adyacentes dentro de los grupos.

El término "cicloalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un anillo monocíclico, o un cicloalquilo bicíclico, o un cicloalquilo espirocíclico. El término "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" según se utiliza en la presente memoria, significa un cicloalquilo monocíclico que tiene 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono en el anillo. El cicloalquilo monocíclico es un sistema anular carbocíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7, o 8 átomos de carbono y cero heteroátomos como átomos anulares, y cero dobles enlaces. Los ejemplos de los cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. El cicloalquilo bicíclico está ilustrado por un cicloalquilo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico. Los ejemplos representativos de los cicloalquilos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, biciclo[4,1,0]heptano, biciclo[6,1,0]nonano, octahidroindeno, y decahidronaftaleno. Los grupos cicloalquilo monocíclicos y bicíclicos pueden contener uno o dos puentes de alquileo de 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono, en donde cada puente une dos átomos no adyacentes dentro de los grupos. Los ejemplos de tales cicloalquilos puenteados incluyen, pero no se limitan a, 6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]-heptilo (incluyendo 6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-ilo), biciclo[2,2,1]heptilo, biciclo[3,1,1]heptilo, biciclo[2,2,2]octilo, biciclo[3,3,1]nonilo, adamantilo (triciclo[3,3,1,1<sup>3,7</sup>]decano), y noradamantilo (octahidro-2,5-metanopentaleno). El cicloalquilo espirocíclico está ilustrado por un cicloalquilo monocíclico o bicíclico, en donde dos de los sustituyentes en el mismo átomo de carbono del anillo, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo monocíclico de 4, 5, o 6 miembros. Un ejemplo de un cicloalquilo espirocíclico es espiro[2,5]octano. Los grupos cicloalquilo monocíclicos, bicíclicos, y espirocíclicos se pueden añadir al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono sustituible de los grupos.

El término "halo" o "halógeno" según se utiliza en la presente memoria, significa -Cl, -Br, -I o -F.

El término "haloalcoxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se define en la presente memoria, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. El término "haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, como se define en la presente memoria, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. Los ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, y pentafluoroetoxi.

El término "haloalcoxialquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo haloalcoxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquileo, como se define en la presente memoria.

El término "haloalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, o siete átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. El término "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, como se define en la presente memoria, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, o siete átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, 2-fluoroetilo, 2-fluoropropilo, 2-fluoro-1-metiletilo, 2,2-difluoroetilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo, difluorometilo, 3-fluoro-3-metilbutilo, 3,3,3-trifluoropropilo, pentafluoroetilo, 2-cloro-3-fluoropentilo, y 2-yodoetilo.

El término "heteroarilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N, y S. El anillo de 5 miembros contiene dos enlaces dobles y uno, dos, tres, o cuatro heteroátomos. El anillo de 6 miembros contiene tres enlaces dobles y uno, dos, tres, o cuatro heteroátomos. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, y triazinilo. El heteroarilo bicíclico está ilustrado por un heteroarilo monocíclico fusionado a fenilo, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un heteroarilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado a una heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de heteroarilos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, benzofuranilo, benzoxadiazolilo, 1,3-benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, cromenilo, cinolinilo, furopiridina, indolilo, indazolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxazolopiridina, quinolinilo (incluyendo, pero sin limitarse al mismo, quinolin-8-ilo), y tienopiridinilo. Los grupos heteroarilo monocíclicos y bicíclicos están conectados al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido dentro de los grupos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre de los anillos de heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados, y se contemplan dentro del alcance de la invención.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" según se utiliza en la presente memoria, significa un anillo monocíclico, bicíclico, o un sistema anular espirocíclico que contiene al menos un heteroátomo. El heterociclo monocíclico es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6, 7, u 8 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 3 o 4 miembros contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, y opcionalmente un doble enlace. El anillo de 5 miembros contiene cero o un doble enlace, y uno, dos, o tres heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 6, 7, u 8 miembros contiene cero, uno, o dos dobles enlaces, y uno, dos, o tres heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. Los ejemplos representativos de los heterociclos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, azetidino (incluyendo, pero sin limitarse al mismo, azetidino-1-ilo), azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 4,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 3,4-dihidropiran-6-ilo, 1,3-ditiolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxetanilo, piperazinilo, piperidinilo (incluyendo, pero sin limitarse al mismo, piperidino-1-ilo), piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo (incluyendo, pero sin limitarse al mismo, pirrolidino-1-ilo), tetrahidrofuranilo (incluyendo pero sin limitarse a los mismos, tetrahidrofuran-2-ilo y tetrahidrofuran-3-ilo), tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidiotiomorfolinilo (tiomorfolinosulfona), tiopiranilo, y tritanilo. El heterociclo bicíclico está ilustrado por un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo fenilo, o un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo heterociclo monocíclico o a un grupo cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo heterociclo monocíclico. Los ejemplos de no limitantes de heterociclo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, 1,3-benzodioxol-4-ilo, 1,3-benzoditolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotienilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, y 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo. Heterociclo espirocíclico significa un anillo heterociclo monocíclico o bicíclico en donde dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo monocíclico de 4, 5, ó 6 miembros. Un ejemplo de un espiroheterociclo es 5-oxaespiro[3,4]octano. Los grupos heterociclo están conectados al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido dentro del grupo. Los grupos heterociclo monocíclicos o bicíclicos pueden contener

un puente alqueniлено de 2, 3, o 4 átomos de carbono, o pueden contener uno o dos puentes de alqueniлено de 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono, o combinaciones de los mismos, en donde cada puente une dos átomos de carbono no adyacentes dentro de los grupos. Los ejemplos de tales heterociclos puenteados incluyen, pero no se limitan a, oxaadamantano (2-oxatriciclo[3,3,1,1<sup>3,7</sup>] decano), octahidro-2,5-epoxipentaleno, hexahidro-2*H*-2,5-metanociclopenta[ $\delta$ ]furano, hexahidro-1*H*-1,4-metanociclopenta[*c*]furano, oxabicyclo[2,2,1]heptano y 2,4-dioxabicyclo[4,2,1]nonano. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre en los anillos heterocíclicos pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados.

El término "hidroxilo" o "hidroxi" significa un grupo OH.

El término "hidroxialquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo hidroxilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alqueniлено, como se define en la presente memoria. Los ejemplos no limitantes de hidroxialquilo incluyen 2-hidroxi-2-metilpropilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, y 2-hidroxi-etilo.

El término "heteroátomo" según se utiliza en la presente memoria, significa un nitrógeno, oxígeno o átomo de azufre.

El término "oxo" significa =O.

El término "tratamiento" o "tratar" el dolor según se utiliza en la presente memoria incluye dolor agudo o crónico y significa: (1) prevenir el dolor, es decir, hacer que el dolor no se desarrolle o se produzca con menor intensidad en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto a dolor, pero que todavía no experimenta o presenta dolor, (2) inhibir el dolor, es decir, detener el desarrollo o revertir el dolor, o (3) aliviar el dolor, es decir, disminuir la cantidad de dolor experimentado por el sujeto.

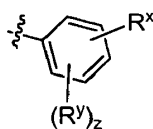
El término "sujeto" incluye animales tales como mamíferos, incluyendo, pero no limitado a, primates (p. ej., seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

## b. Compuestos

Los ligandos de CB<sub>2</sub> tienen la fórmula (I) como se describe en la presente memoria. Los valores particulares de los grupos variables en los compuestos de fórmula (I) son los siguientes. Tales valores se pueden utilizar cuando sea apropiado con cualquiera de los otros valores, definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas aquí anteriormente o en lo sucesivo.

En los compuestos de fórmula (I), R<sup>1</sup> tiene valores descritos en el Compendio de la Invención. Junto con una cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, ciertos compuestos incluyen aquellos en donde R<sup>1</sup> es arilo. Los ejemplos de R<sup>1</sup> pueden ser arilo, incluyendo, pero no limitados a, fenilo, naftilo y tetrahidronaftalenilo, cada uno de los cuales está sustituido como se describe en el Compendio de la Invención.

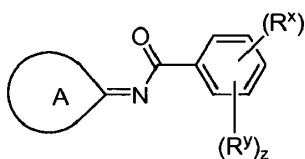
Junto con una cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R<sup>1</sup> es fenilo, sustituido como se describe en el Compendio, por ejemplo, R<sup>1</sup> tiene la fórmula (i)



(i)

en donde z es 0, 1, 2, 3, o 4, y R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son los descritos en general en el Compendio y las realizaciones siguientes.

Por lo tanto, están incluidos en la presente memoria los compuestos de fórmula (I-i)



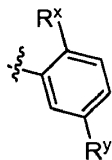
(I-i)



en donde z es 0, 1, 2, 3, o 4, el anillo A, R<sup>x</sup>, y R<sup>y</sup> se han descrito cada uno generalmente descrito en el Compendio y en las realizaciones de la presente memoria.

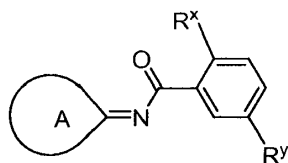
En ciertas realizaciones, z es 0, 1, ó 2. En ciertas formas de realización, z es 0 ó 1.

5 En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> tiene la fórmula (i) en donde z es 1, por ejemplo, tales como los representados por la fórmula (ii)



(ii)

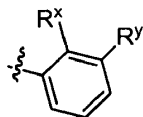
10 Por lo tanto, están incluidos en la presente memoria ciertos compuestos en los que R<sup>1</sup> tiene la fórmula (II), como se representa por la fórmula (I-ii)



(I-ii)

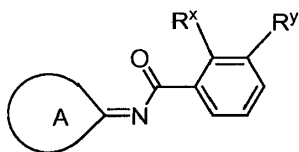
15 en donde el Anillo A, R<sup>x</sup>, y R<sup>y</sup> se describen cada uno generalmente en el Compendio y en las realizaciones de la presente memoria.

En otras realizaciones más, R<sup>1</sup> tiene la fórmula (iii)



(iii)

20 Los compuestos que contienen R<sup>1</sup> que tiene la fórmula (III) están representados por la fórmula (I-III)



(I-iii)

25 en donde el Anillo A, R<sup>x</sup>, y R<sup>y</sup> se describen cada uno de forma general en el Compendio y en las realizaciones de la presente memoria.

Junto con una cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R<sup>1</sup> es heteroarilo monocíclico sustituido.

Junto con una cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R<sup>1</sup> es heterociclo sustituido.

30 Junto con una cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R<sup>1</sup> es cicloalquilo sustituido o cicloalqueno sustituido.

R<sup>x</sup> tiene los valores descritos de forma general en el Compendio. En ciertas realizaciones, R<sup>x</sup> es, por ejemplo, - (CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-A<sup>1</sup> o alqueno sustituido con un grupo A<sup>2</sup>.

35 En otras realizaciones, R<sup>x</sup> es, por ejemplo, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-A<sup>1</sup>.

En otras realizaciones más,  $R^x$ , por ejemplo, es alqueno (tal como, pero no limitado a, 3-metilbut-1-enilo) sustituido con un grupo  $A^2$ .

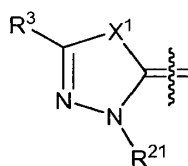
5 Junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $A^1$ , y  $q^1$  se describen como en el Compendio y en la presente memoria a continuación. Por ejemplo, cada aparición de  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$  (tal como, pero no limitado a, metilo, etilo).  $A^1$ , por ejemplo, es  $-OR^a$ ,  $-C(O)O(R^a)$ , o  $G^{1a}$ . Ciertos compuestos descritos en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $A^1$ , por ejemplo, es  $-OR^a$  o  $-C(O)O(R^a)$ . Ciertos compuestos descritos en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $A^1$  es  $-OR^a$ . Ciertos compuestos descritos en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $A^1$  es  $-C(O)O(R^a)$ . Sin embargo, otros compuestos descritos en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $A^1$ , por ejemplo, es  $G^{1a}$ .  $R^a$  y  $G^{1a}$  se describen como en el Compendio y en la presente memoria a continuación.  $R^a$ , en cada aparición, por ejemplo, es independientemente hidrógeno, alquilo (p. ej. alquilo  $C_1-C_4$ , tal como, pero no limitado a, metilo, etilo, terc-butilo), o haloalquilo. En ciertas realizaciones,  $R^a$  es hidrógeno. Por lo tanto, están incluidos, pero no limitados a, compuestos en los que  $A^1$  es  $-OH$ .  $G^{1a}$ , por ejemplo, es azetidínico, pirrolidínico, piperidínico, piperazínico, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, o morfolínico, cada uno de los cuales está sustituido como se describe en el Compendio y en la presente memoria. En ciertas realizaciones,  $G^{1a}$ , por ejemplo, es azetidínico o pirrolidínico, cada uno de los cuales está sustituido como se describe en el Compendio y en la presente memoria. En ciertas realizaciones, cada  $G^{1a}$  está sustituido con un grupo seleccionado entre  $-OH$ , un grupo hidroxialquilo (por ejemplo, 1 hidroxil-1-metiletilo), o  $-C(O)O(\text{alquilo})$ , y cada  $G^{1a}$  está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (p. ej. alquilo  $C_1-C_4$ , tal como, pero no limitado a metilo, etilo) y haloalquilo (p. ej. trifluorometilo).

25 Junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes,  $A^2$  se describe como en el Compendio y más adelante.  $A^2$ , por ejemplo, es  $-OR^a$  o  $-C(O)O(R^a)$ . En ciertas realizaciones,  $A^2$ , por ejemplo, es  $-OR^a$ . En ciertas realizaciones,  $A^2$ , por ejemplo, es  $-C(O)O(R^a)$ .  $R^a$  tiene los valores descritos en el Compendio y en el párrafo anterior. En ciertas realizaciones,  $A^2$  es  $-OH$ .

30 Junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes,  $R^y$  tiene los valores descritos generalmente en el Compendio y en la presente memoria. En ciertas realizaciones, cada aparición de  $R^y$ , si está presente, es independientemente alquilo (p. ej. alquilo  $C_1-C_4$ , tal como, pero no limitado a, metilo),  $-CN$ , haloalquilo (p. ej. trifluorometilo y similares),  $-OH$ ,  $-O$  (alquilo  $C_1-C_4$ ), o halógeno. En otras realizaciones,  $R^y$ , en cada aparición, es independientemente metilo, fluoro, cloro, bromo,  $-CN$ , o trifluorometilo. En otras realizaciones más,  $R^y$ , por ejemplo, es haloalquilo (incluye, pero sin limitarse al mismo, trifluorometilo).

35 El anillo A de fórmula (I) se describe generalmente en el Compendio y en realizaciones de la presente memoria.

En ciertas realizaciones, el anillo A tiene la fórmula (a)



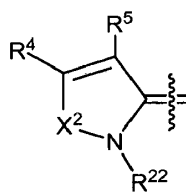
40 (a)

en donde  $R^3$ ,  $X^1$ , y  $R^{21}$  se describen como en el Compendio y en realizaciones de la presente memoria.

45 Los ejemplos de los compuestos incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $X^1$  es S.

Junto con cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes de la presente memoria, los ejemplos de  $R^3$  incluyen, pero no se limitan a, alquilo (p. ej. alquilo  $C_1-C_4$ , tal como, pero no limitado a, metilo, isopropilo, terc-butilo), alqueno, alquino, haloalquilo (p. ej., 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo), o  $G^3$  (p. ej., cicloalquilo  $C_3-C_6$  opcionalmente sustituido). Los ejemplos concretos de  $R^3$  incluyen, pero no se limitan a, alquilo  $C_1-C_4$  (tal como, pero no limitado a, metilo, isopropilo, terc-butilo), alquino (p. ej., 1,1-dimetilprop-2-ino), haloalquilo (p. ej., 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo y similares), y cicloalquilo  $C_3-C_6$  opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopropilo, y ciclobutilo, en donde el ciclopropilo y ciclobutilo están cada uno no sustituidos o sustituidos independientemente como se ha descrito en el Compendio y en la presente memoria a continuación). Los ejemplos de los sustituyentes opcionales de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, alquilo (p. ej. alquilo  $C_1-C_4$ , tal como, pero no limitado a, metilo, etilo), haloalquilo (p. ej. trifluorometilo), y halógeno (p. ej. F, Cl, Br).

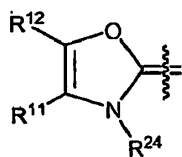
En otras realizaciones, el anillo A tiene la fórmula (b)



(b)

en donde  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{22}$ , y  $X^2$  se definen como en el Compendio y en las realizaciones de la presente memoria.

- 5 Junto con cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes de la presente memoria, los ejemplos de  $R^4$  incluyen, pero no se limitan a, alquilo (p. ej. alquilo  $C_1-C_4$ , tal como, pero no limitado a, terc-butilo) o cicloalquilo  $C_3-C_6$  opcionalmente sustituido. Por ejemplo,  $R^4$  es terc-butilo o ciclopropilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones,  $R^4$  es terc-butilo.
- 10 Junto con cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes de la presente memoria,  $R^5$ , por ejemplo, es hidrógeno, alquilo, o halógeno. En ciertas realizaciones,  $R^5$  es hidrógeno o halógeno (p. ej. Br). En ciertas realizaciones,  $R^5$  es hidrógeno.
- 15 En ciertas realizaciones,  $X^2$  es O.
- En otras realizaciones más,  $X^2$  es  $N(R^{10})$  en donde  $R^{10}$  es como se describe en el Compendio y en la presente memoria. Por ejemplo, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes,  $R^{10}$  es alquilo  $C_1-C_4$ , tal como, pero no limitado a, metilo.
- 20 Otras realizaciones adicionales proporcionan compuestos en donde el anillo A tiene la fórmula (d)



(d)

en donde  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{24}$  se definen como en el Compendio.

- 25 Junto con una cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes,  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , por ejemplo, son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo (p. ej., alquilo  $C_1-C_4$ ). Por ejemplo,  $R^{12}$  es alquilo tal como, pero no limitado a, terc-butilo, y  $R^{11}$  es hidrógeno.
- 30  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ , y  $R^{24}$  en la fórmula (a), (b) y (d) se describen generalmente en el Compendio y en realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, en ciertas realizaciones,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  y  $R^{24}$  son cada uno independientemente alquilo (p. ej. alquilo  $C_1-C_6$ , tal como, pero no limitado a, n-propilo, sec-butilo, n-butilo, n-pentilo),  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-OH$ ,  $(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -alquilo (tal como, pero no limitado a, 3-metoxipropilo),  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -haloalquilo, o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$  en donde  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $q4$ ,  $q5$ , y  $G^{2b}$  se describen como en el Compendio y en las realizaciones de la presente memoria.
- 35 En ciertas realizaciones,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$ , son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ . En ciertas realizaciones,  $q5$  es 1.  $G^{2b}$ , por ejemplo, es un cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido tal como, pero no limitado a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se describe en el Compendio.
- 40 Se aprecia que se contemplan compuestos de fórmula (I), (I-ii), y (I-iii) con combinaciones de las realizaciones anteriores, incluyendo realizaciones concretas, más concretas y preferidas.
- Por lo tanto, un aspecto se refiere a un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) en donde el Anillo A tiene la fórmula (a) y  $X^1$  es S.
- 45 Otro aspecto proporciona un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) en donde el anillo A tiene la fórmula (a),  $X^1$  es S, y  $R^3$  es alquilo  $C_1-C_4$  (tal como, pero no limitado a, metilo, isopropilo, terc-butilo), alquinilo (p. ej., 1,1-dimetilprop-2-inilo), haloalquilo (p. ej., 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo y similares), y cicloalquilo  $C_3-C_6$  opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo y, en donde cada uno está no sustituido o sustituido independientemente como se describe en el Compendio y en realizaciones anteriores).
- 50

Otro aspecto proporciona un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) en donde el anillo A tiene la fórmula (b) y  $X^2$  es O.

5 Otro aspecto más proporciona un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) en donde el anillo A tiene la fórmula (b) y  $X^2$  es  $N(R^{10})$ .

10 Otro aspecto más proporciona un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) en donde el anillo A tiene la fórmula (b),  $X^2$  es  $N(R^{10})$ ,  $R^4$  es alquilo o cicloalquilo  $C_3-C_6$  opcionalmente sustituido,  $R^5$  es hidrógeno, alquilo, o halógeno, y  $R^{10}$  se describe como en el Compendio y realizaciones de la presente memoria. En ciertas realizaciones,  $R^{10}$  es alquilo  $C_1-C_4$ , tal como, pero no limitado a, metilo. En ciertas realizaciones,  $R^4$  es terc-butilo o ciclopropilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones,  $R^4$  es terc-butilo. En ciertas realizaciones,  $R^5$  es hidrógeno.

15 Otro aspecto adicional proporciona un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) en donde el anillo A tiene la fórmula (d),  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , por ejemplo, son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo.

Dentro de cada grupo de compuestos descrito anteriormente en la presente memoria,  $R^1$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^x$ ,  $R^y$ , y  $z$  tienen los valores descritos en el Compendio y la Descripción Detallada.

20 Por ejemplo, de cada uno de los grupos de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii), tal como se describe en los párrafos anteriores, los ejemplos de un subgrupo incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ , y  $R^{24}$  son cada uno independientemente alquilo (p. ej. alquilo  $C_1-C_6$ , tal como, pero no limitado a, n-propilo, sec-butilo, n-butilo, n-pentilo),  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-OH$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -alquilo (tal como, pero no limitado a, 3-metoxipropilo),  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -haloalquilo, o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$  en donde  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $q4$ ,  $q5$ , y  $G^{2b}$  se describen como en las secciones del Compendio y la Descripción Detallada.

25 Los ejemplos de otro subgrupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ , y  $R^{24}$  son cada uno independientemente alquilo (p. ej., alquilo  $C_1-C_6$ , tal como, pero no limitado a, n-propilo, sec-butilo, n-butilo, n-pentilo),  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-OH$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -alquilo (tal como, pero no limitado a, 3-metoxipropilo),  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -haloalquilo, o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$ ,  $R^x$  es  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^1$  o alqueno sustituido con un grupo  $A^2$ , en donde  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^a$ ,  $q1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $q4$ ,  $q5$ ,  $G^{1a}$  y  $G^{2b}$  se describen como en las secciones del Compendio y la Descripción Detallada.

30 Los ejemplos de otro subgrupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ , y  $R^{24}$  son cada uno independientemente alquilo (p. ej., alquilo  $C_1-C_6$ , tal como, pero no limitado a, n-propilo, sec-butilo, n-butilo, n-pentilo),  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-OH$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -alquilo (tal como, pero no limitado a, 3-metoxipropilo),  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -haloalquilo, o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$ ,  $R^x$  es  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^1$  o alqueno sustituido con un grupo  $A^2$ ,  $A^1$  es  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ , o  $G^{1a}$ ,  $A^2$  es  $-OR^a$ , en donde  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^a$ ,  $q1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $q4$ ,  $q5$ ,  $G^{1a}$ , y  $G^{2b}$  se describen como en las secciones del Compendio y la Descripción Detallada.

35 Los ejemplos de otro subgrupo más de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), y (I-iii) incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ , y  $R^{24}$  son cada uno independientemente alquilo (p. ej., alquilo  $C_1-C_6$  tal como, pero no limitado a, n propilo, sec-butilo, n-butilo, n-pentilo),  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-OH$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -alquilo (tal como, pero no limitado a, 3-metoxipropilo),  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -haloalquilo, o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$ ,  $R^x$  es  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^1$ , y  $A^1$  es  $G^{1a}$ , en donde  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $q1$ ,  $G^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $q4$ ,  $q5$ , y  $G^{2b}$  se describen como en las secciones del Compendio y la Descripción Detallada.

40 Los ejemplos de otro subgrupo más de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), o (I-iii), incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ , y  $R^{24}$  son cada uno independientemente alquilo (p. ej. alquilo  $C_1-C_6$ , tal como, pero no limitado a, n-propilo, sec-butilo, n-butilo, n-pentilo),  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-OH$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -alquilo (tal como, pero no limitado a, 3-metoxipropilo),  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -haloalquilo, o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$ ,  $R^x$  es  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^1$ ,  $A^1$  es  $G^{1a}$ , y  $G^{1a}$  es azetidino, piperidino, piperazino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, o morfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, y  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $q1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $q4$ ,  $q5$ , y  $G^{2b}$  se describen como en las secciones del Compendio y la Descripción Detallada.

45 Los ejemplos de otro subgrupo más de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), o (I-iii), incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ , y  $R^{24}$  son cada uno independientemente alquilo (p. ej. alquilo  $C_1-C_6$ , tal como, pero no limitado a, n-propilo, sec-butilo, n-butilo, n-pentilo),  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-OH$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -alquilo (tal como, pero no limitado a, 3-metoxipropilo),  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -haloalquilo, o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$ ,  $R^x$  es  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^1$ , y  $A^1$  es  $-OR^a$  o  $-C(O)O(R^a)$ , y  $R^a$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $q1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $q4$ ,  $q5$ , y  $G^{2b}$  se describen como en las secciones del Compendio y la Descripción Detallada.  $R^a$ , en cada aparición, por ejemplo, es independientemente hidrógeno, alquilo (p. ej., alquilo  $C_1-C_4$ , tal como, pero no limitado a, metilo, etilo, terc-butilo), o haloalquilo.

Los ejemplos de otro subgrupo más de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), o (I-iii), incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ , y  $R^{24}$  son cada uno independientemente alquilo (p. ej. alquilo  $C_1-C_6$ , tal como, pero no

limitado a, n-propilo, sec-butilo, n-butilo, n-pentilo),  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-OH$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -alquilo (tal como, pero no limitado a, 3-metoxipropilo),  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -haloalquilo, o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$ ,  $R^x$  es  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^1$ , y  $A^1$  es  $-OR^a$ , y  $R^a$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $q1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $q4$ ,  $q5$ , y  $G^{2b}$  se describen como en las secciones del Compendio y la Descripción Detallada. En ciertas realizaciones,  $R^a$ , por ejemplo, es hidrógeno.

5 Los ejemplos de otro subgrupo más de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), o (I-iii), incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ , y  $R^{24}$  son cada uno independientemente alquilo (p. ej. alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como, pero no limitado a, n-propilo, sec-butilo, n-butilo, n-pentilo),  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-OH$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -alquilo (tal como, pero no limitado a, 3-metoxipropilo),  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -haloalquilo, o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$ ,  $R^x$  es  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^1$ , y  $A^1$  es  $-C(O)O(R^a)$ , y  $R^a$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $q1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $q4$ ,  $q5$ , y  $G^{2b}$  se describen como en las secciones del Compendio y la Descripción Detallada. En ciertas realizaciones,  $R^a$ , por ejemplo, es alquilo (p. ej., alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tal como, pero no limitado a, metilo, etilo, terc-butilo), o haloalquilo.

15 Los ejemplos de otro subgrupo más de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ , y  $R^{24}$  son cada uno independientemente alquilo (p. ej. alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como, pero no limitado a, n-propilo, sec-butilo, n-butilo, n-pentilo),  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-OH$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -alquilo (tal como, pero no limitado a, 3-metoxipropilo),  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -haloalquilo, o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$ , y  $R^x$  es alqueno (tal como, pero no limitado a, 3-metilbut-1-enilo) sustituido con un grupo  $A^2$ , en donde  $A^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $q4$ ,  $q5$ , y  $G^{2b}$  se describen como en las secciones del Compendio y la Descripción Detallada.

20 Los ejemplos de otro subgrupo más de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ , y  $R^{24}$  son cada uno independientemente alquilo (p. ej. alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como, pero no limitado a, n-propilo, sec-butilo, n-butilo, n-pentilo),  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-OH$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -alquilo (tal como, pero no limitado a, 3-metoxipropilo),  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -haloalquilo, o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$ ,  $R^x$  es alqueno (tal como, pero no limitado a, 3-metilbut-1-enilo) sustituido con un grupo  $A^2$ , y  $A^2$  es  $-OR^a$ , en donde  $R^a$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $q4$ ,  $q5$ , y  $G^{2b}$  se describen como en las secciones del Compendio y la Descripción Detallada. En ciertas realizaciones,  $R^a$ , por ejemplo, es hidrógeno.

30 Están incluidos, pero no se limitan a los mismos, los compuestos de fórmula (I) en donde  $R^1$  es un grupo arilo sustituido con un grupo  $R^x$  y opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 grupos  $R^y$ ; en donde  $R^x$  es  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^1$  o alqueno sustituido con un grupo  $A^2$ ; y cada  $R^y$ , si está presente, es independientemente alquilo (p. ej. alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tal como, pero no limitado a, metilo),  $-CN$ , haloalquilo,  $-OH$ ,  $-O$ (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o halógeno. En ciertas realizaciones,  $A^1$  es  $-OR^a$ ,  $-C(O)O(R^a)$ , o  $G^{1a}$ . Ciertos compuestos descritos en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $A^1$  es  $-OR^a$ . Ciertos compuestos descritos en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $A^1$  es  $-C(O)O(R^a)$ . Otros compuestos más descritos en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $A^1$ , por ejemplo, es  $G^{1a}$ .  $R^a$  y  $G^{1a}$  se describen como en el Compendio y en la presente memoria.  $R^a$ , en cada aparición, por ejemplo, es independientemente hidrógeno, alquilo (p. ej., alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tal como, pero no limitado a, metilo, etilo, terc-butilo), o haloalquilo. En ciertas realizaciones,  $R^a$  es hidrógeno. Por lo tanto, están incluidos, pero no limitados a, los compuestos en los que  $A^1$  es  $-OH$ .  $G^{1a}$ , por ejemplo, es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, o morfolino, cada uno de los cuales está sustituido como se describe en el Compendio y en la presente memoria. En ciertas realizaciones,  $G^{1a}$ , por ejemplo, es azetidino o pirrolidino, cada uno de los cuales está sustituido como se describe en el Compendio y en la presente memoria. En ciertas realizaciones, cada  $G^{1a}$  está sustituido con un grupo seleccionado entre  $-OH$ , un grupo hidroxialquilo (p. ej., 1-hidroxi-1-metiletilo), o  $-C(O)O$ (alquilo), y cada  $G^{1a}$  está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo (p. ej. alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tal como, pero no limitado a, metilo, etilo) y haloalquilo (p. ej. trifluorometilo).  $A^2$ , por ejemplo, es  $-OR^a$  o  $-C(O)O(R^a)$ . En ciertas realizaciones,  $A^2$ , por ejemplo, es  $-OR^a$ . En ciertas realizaciones,  $A^2$ , por ejemplo, es  $-C(O)O(R^a)$ .  $R^a$  tiene los valores descritos en el Compendio y en los párrafos anteriores. En ciertas realizaciones,  $A^2$  es  $-OH$ .

50 Las realizaciones específicas de los compuestos contemplados incluyen, pero no se limitan a:

N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-(trifluorometil)benzamida;

55 N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-pentil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-(trifluorometil)benzamida;

N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-enil]-5-(trifluorometil)benzamida;

N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-(trifluorometil)benzamida;

60 N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-propil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-enil]-5-(trifluorometil)benzamida;

N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-enil]-5-(trifluorometil)benzamida;

N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-(trifluorometil)benzamida;  
 N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-propil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-(trifluorometil)benzamida;  
 5 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(3-hidroxi-3-metilazetidid-1-il)metil]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(3-hidroxi-3-metilazetidid-1-il)metil]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 10 3-[2-(((3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)amino)carbonil]-4-(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo;  
 N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(3-hidroxi-3-metilazetidid-1-il)metil]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]metil]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 15 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(3-metoxipropil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-enil]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(3-metoxipropil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-(trifluorometil)benzamida; y  
 20 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)iliden]-2-[(3-hidroxi-3-metilazetidid-1-il)metil]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)iliden]-2-[(3-hidroxi-3-metilazetidid-1-il)metil]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)iliden]-2-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]metil]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 25 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)iliden]-2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]metil]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)iliden]-2-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)benzamida;  
 1-[2-(((2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)iliden)amino)carbonil]-4-(trifluorometil)encil]azetidid-3-carboxilato de metilo;  
 30 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)iliden]-2-[[3-(1-hidroxi-1-metiletil)azetidid-1-il]metil]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 [2-(((3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)amino)carbonil]-4-(trifluorometil)fenil]acetato de terc-butilo;  
 35 N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(3-hidroxi-3-metilazetidid-1-il)metil]-5-(trifluorometil)benzamida; y  
 N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 o sales, solvatos, o sales de solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 Los compuestos de la presente solicitud pueden existir como estereoisómeros en donde, están presentes centros asimétricos o quirales. Estos estereoisómeros son "R" o "S" dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos "R" y "S" que se utilizan en la presente memoria son las configuraciones definidas en IUPAC 1974 Recommendations para la Sección E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45:13-30.

45 Se apreciará que pueden estar presentes dos o más centros asimétricos en los presentes compuestos, por lo tanto a menudo serán posibles varios diastereómeros y enantiómeros de las estructuras ilustradas, y que los diastereómeros y enantiómeros puros representan las realizaciones preferidas. Se pretende que los diastereómeros puros, los enantiómeros puros, y sus mezclas, estén dentro del alcance de la invención.

50 Se contemplan varios estereoisómeros (incluyendo enantiómeros y diastereómeros) y mezclas de los mismos (incluyendo racematos). Los estereoisómeros individuales de los presentes compuestos se pueden preparar sintéticamente a partir de sustancias de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o quirales o mediante preparación de mezclas racémicas seguido de resolución del estereoisómero individual utilizando métodos que son conocidos por los expertos normales en la técnica. Los ejemplos de resolución son, por ejemplo, (i) unión de una mezcla de enantiómeros a un agente auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros mediante recristalización o cromatografía, seguido de la liberación del producto ópticamente puro; o (ii) separación de la mezcla de enantiómeros o diastereómeros en columnas cromatográficas quirales.

60 Pueden existir isómeros geométricos en los presentes compuestos. Por lo tanto diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos resultantes de la disposición de los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono, un doble enlace carbono-nitrógeno, un grupo cicloalquilo, o un grupo heterociclo son parte de la invención. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o un enlace carbono-nitrógeno se designan por ser

de configuración Z o E y los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o un heterociclo son designados por ser de configuración cis o trans.

5 Dentro de la presente solicitud se debe entender que los compuestos descritos en la presente memoria pueden mostrar el fenómeno de tautomería.

10 Aunque las representaciones estructurales dentro de esta memoria descriptiva pueden mostrar solo una de las posibles formas tautoméricas o estereoisómeras, se debe entender que la invención abarca cualquier forma tautomérica o estereoisomérica, y sus mezclas, y no está limitada meramente a cualquier forma tautomérica o estereoisomérica utilizada dentro de la nomenclatura de los compuestos o los dibujos.

15 Los compuestos de la invención pueden existir en una forma marcada o enriquecida con isótopos que contiene uno o más átomos que tienen una masa atómica o número másico diferentes de la masa atómica o número másico más abundantes encontrados en la naturaleza. Los isótopos pueden ser isótopos radiactivos o no radiactivos. Los isótopos de átomos tales como hidrógeno, carbono, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo incluyen, pero no se limitan a,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{M}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  y  $^{125}\text{I}$ . Los compuestos que contienen otros isótopos de estos y/u otros átomos están dentro del alcance de esta invención.

20 En otra realización, los compuestos marcados con isótopos contienen isótopos de deuterio ( $^2\text{H}$ ), tritio ( $^3\text{H}$ ) o  $^{14}\text{C}$ . Los compuestos marcados con isótopos de esta invención se pueden preparar por medio de métodos generales bien conocidos por los expertos que tienen conocimiento práctico normal en la técnica. Tales compuestos marcados con isótopos se pueden preparar convenientemente llevando a cabo los procedimientos descritos en las secciones de Ejemplos y Esquemas sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente asequible por un reactivo no marcado. En algunos casos, los compuestos pueden ser tratados con reactivos marcados con isótopos para el intercambio de un átomo normal por su isótopo, por ejemplo, hidrógeno por deuterio se puede intercambiar por la acción de un ácido deutérico tal como  $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$ . Además de lo anterior, los procedimientos e intermedios relevantes son descritos, por ejemplo, por Lizondo, J et al., *Drugs Fut*, 21 (11), 1116 (1996); Brickner, S J et al., *J Med Chem*, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B et al., *Org Lett*, 5(7), 963 (2003); Publicaciones PCT WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; Patentes de los Estados Unidos Núms. 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; y Publicaciones de Solicitudes de Patente de Estados Unidos Núms. 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; y 20090082471.

35 Los compuestos marcados con isótopos de la invención se pueden utilizar como patrones para determinar la eficacia de los ligandos de CB2 en análisis de unión. Los compuestos que contienen isótopos se han utilizado en la investigación farmacéutica para investigar el destino metabólico in vivo de los compuestos mediante la evaluación del mecanismo de acción y la ruta metabólica del compuesto de origen no marcado isotópicamente (Blake et al. *J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975)). Tales estudios metabólicos son importantes en el diseño de fármacos terapéuticos eficaces, seguros, ya sea debido al compuesto activo *in vivo* administrado al paciente o bien debido a que los metabolitos producidos a partir del compuesto de origen llegan a ser tóxicos o carcinogénicos (Foster et al., *Advances in Drug Research Vol. 14*, págs. 2-36, Academic press, London, 1985; Kato et al., *J. Labeled Comp. Radiopharmaceut.*, 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 77, 79-88 (1999).

45 Además, los fármacos que no contienen isótopos radiactivos, tales como fármacos deuterados llamados "medicamentos pesados", se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades y afecciones relacionadas con la actividad de CB2. El aumento de la cantidad de un isótopo presente en un compuesto por encima de su abundancia natural se denomina enriquecimiento. Los ejemplos de la cantidad de enriquecimiento incluyen de aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96, y 100% en moles. El reemplazo de hasta aproximadamente 15% del átomo normal por un isótopo pesado se ha efectuado y mantenido durante un período de días a semanas en mamíferos, incluyendo roedores y perros, con mínimos efectos adversos observados (Czajka D M y Finkel A J, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1960 84:770; Thomson J F, *Ann. New York Acad. Sci.* 1960 84:736; Czajka D M et al., *Am. J. Physiol.* 1961 201:357). Se encontró que el reemplazo agudo de hasta 15%-23% en los fluidos humanos con deuterio no causa toxicidad (Blagojevic N et al. en "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G and Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. págs. 125-134; *Diabetes Metab.* 23:251 (1997)).

60 El marcaje con isótopos estables de un fármaco puede alterar sus propiedades físico-químicas tales como el pKa y la solubilidad de los lípidos. Estos efectos y alteraciones pueden afectar a la respuesta farmacodinámica de la molécula de fármaco si la sustitución isotópica afecta a una región implicada en una interacción ligando-receptor. Si bien algunas de las propiedades físicas de una molécula estable marcada con isótopos son diferentes de las de la no marcada, las propiedades químicas y biológicas son las mismas, con una excepción: debido a la mayor masa del isótopo pesado, cualquier enlace que implica el isótopo pesado y otro átomo será más fuerte que el mismo enlace entre el isótopo ligero y ese átomo. Por consiguiente, la incorporación de un isótopo en un sitio de metabolismo o

transformación enzimática ralentizará dichas reacciones alterando potencialmente el perfil farmacocinético o eficacia relativa al compuesto no isotópico.

**c.Datos biológicos**

5 (i) Métodos *in vitro* - Análisis de unión de radioligandos a CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>:

Los análisis de unión de radioligandos a CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> descritos en la presente memoria se utilizan para determinar la selectividad de los compuestos de la presente solicitud para su unión a receptores CB<sub>2</sub> con respecto a CB<sub>1</sub>.

10 Se cultivaron células HEK293 que expresaban establemente receptores CB<sub>2</sub> humanos hasta que se formó una monocapa confluyente. Brevemente, las células se recogieron y se homogeneizaron en tampón TE (Tris-HCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, y EDTA 1 mM) utilizando un Polytron durante impulsos de 2 X 10 segundos en presencia de inhibidores de proteasa, seguido de centrifugación a 45.000Xg durante 20 minutos. El sedimento de membrana final se volvió a homogeneizar en tampón de almacenamiento (Tris-HCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, y EDTA 1 mM y sacarosa al 10%) y se congeló a -78°C hasta su uso. Se iniciaron las reacciones de unión por saturación mediante la adición de preparación de membrana (concentración de proteína de 5 µg/pocillo para CB<sub>2</sub> humano) en los pocillos de una placa de pocillo profundo que contenía [<sup>3</sup>H]CP-55940 (120 Ci/mmol, un agonista no selectivo de CB asequible comercialmente de Tocris) en tampón de análisis (Tris 50 mM, EDTA 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, y BSA libre de ácido graso de 0,5 mg/mL, pH 7,4). Después de 90 min de incubación a 30°C, reacción de unión se terminó mediante la adición de 300 µL/pocillo de tampón de análisis frío seguido de filtración rápida a vacío a través de placas de filtro GF/C UniFilter-96 (empapadas previamente en BSA de 1 mg/mL durante 2 horas). La actividad unida se contó en un TopCount utilizando Microscint-20. Los experimentos de saturación se llevaron a cabo con doce concentraciones de [H]CP-55940 que oscilaban de 0,01 a 8 nM. Los experimentos de competición se llevaron a cabo con [<sup>3</sup>H]CP-55940 0,5 nM y cinco concentraciones (0,01 nM a 10 µM) de ligandos de desplazamiento. La adición de CP-55940 10 µM sin marcar (Tocris, Ellisville, MO) se utilizó para evaluar la unión no específica.

30 Se cultivaron células HEK293 que expresaban establemente receptores CB<sub>2</sub> de rata hasta que se formó una monocapa confluyente. Brevemente, las células se recogieron y se homogeneizaron en tampón TE (Tris-HCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, y EDTA 1 mM) utilizando un Polytron durante ráfagas de 2 X 10 segundos en presencia de inhibidores de proteasa, seguido de centrifugación a 45.000X g durante 20 minutos. El sedimento de membrana final se volvió a homogeneizar en tampón de almacenamiento (Tris-HCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, y EDTA 1 mM y 10% de sacarosa) y se congeló a -78°C hasta su uso. Se iniciaron las reacciones de unión por saturación mediante la adición de preparación de membrana (concentración de proteína de 20 µg/pocillo para CB<sub>2</sub> de rata) en los pocillos de una placa de pocillo profundo que contenía [<sup>3</sup>H]CP-55940 (120 Ci/mmol, un agonista no selectivo CB asequible comercialmente de Tocris) en tampón de análisis (Tris 50 mM, EDTA 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, y BSA libre de ácido graso de 0,5 mg/mL, pH 7,4). Después de 45 min de incubación a 30°C, la reacción de unión se terminó mediante la adición de 300 µl/pocillo de tampón de análisis frío seguido de filtración rápida a vacío a través de placas de filtro GF/C UniFilter-96 (empapadas previamente en BSA de 1 mg/mL durante 2 horas). La actividad unida se contó en un TopCount utilizando Microscint-20. Los experimentos de saturación se llevaron a cabo con doce concentraciones de [<sup>3</sup>H]CP-55940 que oscilaban de 0,01 a 8 nM. Los experimentos de competición se llevaron a cabo con [<sup>3</sup>H]CP-55940 0,5 nM y cinco concentraciones ligandos de desplazamiento seleccionadas del intervalo de 0,01 nM a 10 µM. La adición de CP-55940 10 µM sin marcar (Tocris, Ellisville, MO) se utilizó para evaluar la unión no específica.

45 Ciertos compuestos sometidos a ensayo se unieron a receptores CB<sub>2</sub> con K<sub>i</sub> de menos de aproximadamente 1.000 nM, por ejemplo, menos de 400 nM, o menos de 200 nM, o menos de 100 nM.

Tabla 1

Núm. de Ejemplo	unión a CB <sub>2</sub> humano (K <sub>i</sub> , nM)	unión a CB <sub>2</sub> de rata (K <sub>i</sub> , nM)
1	133,19	101,84
2	32,22	25,00
3	41,67	37,16
4	151,05	121,31
5	277,02	89,58
6	10,94	3,29
7	20,80	17,16
8	1000,00	1000,00
9	30,08	24,79



Núm. de Ejemplo	unión a CB <sub>2</sub> humano (K <sub>i</sub> , nM)	unión a CB <sub>2</sub> de rata (K <sub>i</sub> , nM)
10	185,52	107,54
11	53,30	32,47
12	141,86	176,65
13	1000,00	452,58
14	111,00	30,63
15	1000,00	220,21
16	1,63	0,80
17	5,90	1,45
18	14,89	1,59
19	15,34	3,85
20	1,89	0,57
21	3,93	1,79
22	5,33	2,14
23	268,95	80,16
24	117,04	87,51
25	25,00	17,78

Se adquirieron membranas con CB<sub>1</sub> humanos de HEK293 de Perkin Elmer. La unión se inició mediante la adición de membranas (8-12 mg por pocillo) a los pocillos (placa DeepWell de 96 pocillos Scienceware, VWR, West Chester, PA) que contenía [<sup>3</sup>H]CP-55940 (120 Ci/mmol, Perkin Elmer, Boston, MA) y un volumen suficiente de tampón de análisis (Tris 50 mM, EDTA 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, y 0,5 mg/mL de ácido graso libre de BSA, pH 7,4) para llevar el volumen total a 250 µL. Después de la incubación (30°C durante 90 minutos), la unión se terminó mediante la adición de 300 µl por pocillo de tampón de análisis frío y filtración rápida a vacío (FilterMate Cell Harvester, Perkin Elmer, Boston, MA) a través de una placa de filtro GF/C UniFilter-96 (Perkin Elmer, Boston, MA) (empapada previamente en PEI al 0,3% durante al menos 3 horas), seguido de cinco lavados con tampón de ensayo frío. La actividad unida se contó en el TopCount utilizando Microscint-20 (ambos de Perkin Elmer, Boston, MA). Los experimentos de competición se llevaron a cabo con [<sup>3</sup>H]CP-55940 1 nM y cinco concentraciones (1 nM a 10 µM) de ligandos de desplazamiento. La adición de CP-55940 10 µM sin marcar (Tocris, Ellisville, MO) se utilizó para evaluar la unión no específica. Ciertos compuestos sometidos a ensayo para determinar la unión a CB<sub>1</sub>, se unieron a los receptores CB<sub>1</sub> con valores de K<sub>i</sub> de 10x - 1000x superiores a la K<sub>i</sub> para CB<sub>2</sub>. Estos resultados muestran que los compuestos de la presente solicitud se unen preferiblemente a los receptores CB<sub>2</sub>, por lo tanto, son ligandos selectivos para el receptor CB<sub>2</sub>.

#### d. Métodos de uso de los Compuestos

Una realización proporciona métodos para tratar el dolor (p. ej., dolor inflamatorio, dolor por osteoartritis, dolor ocular, dolor dorsolumbar, dolor post-operatorio, dolor por cáncer, dolor neuropático, dolor nociceptivo, o combinaciones de los mismos) en mamíferos (incluyendo seres humanos) que necesiten tal tratamiento. Los métodos comprenden la administración a los mamíferos de cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más compuestos descritos en la presente memoria, o sales, solvatos, o sales de solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los métodos comprenden adicionalmente la administración de los compuestos descritos en la presente memoria en forma de una sola dosis. Los métodos también comprenden la administración repetida o crónica de los presentes compuestos a lo largo de un período de días, semanas, meses, o más. En ciertas realizaciones, el método comprende administrar al mamífero cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria, o sales, solvatos, o sales de solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, combinados con uno o más analgésicos (p. ej., acetaminofeno o opioides, tales como, pero no limitados a, morfina, oxicodona, u opioides relacionados), o con uno o más fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE); o administrados con una combinación de uno o más analgésicos y uno o más AINE. Los ejemplos de los AINE adecuados incluyen, pero no se limitan a, aspirina, diclofenaco, diflusal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindaco, tolmetina y zomepiraco. En ciertas realizaciones, el

fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINE) es ibuprofeno. En ciertas realizaciones, la composición puede incluir opcionalmente uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

Otra realización proporciona métodos para el tratamiento de trastornos seleccionados del grupo que consiste en trastornos inflamatorios, trastornos inmunológicos, trastornos neurológicos, cánceres del sistema inmunológico, trastornos respiratorios, y trastornos cardiovasculares en mamíferos (Incluyendo seres humanos) que necesiten tal tratamiento. Los métodos comprenden administrar al mamífero cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más compuestos descritos en la presente memoria o sales, solvatos, o sales de solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, opcionalmente en presencia de uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

Otra realización más se refiere a compuestos para su uso en métodos para proporcionar neuroprotección en mamíferos (incluyendo seres humanos) que necesiten tal tratamiento. Estos métodos comprenden administrar al mamífero cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más compuestos descritos en la presente memoria o sales, solvatos, o sales de solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, opcionalmente en presencia de uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

Se describe un método para aumentar la eficacia o potencia terapéuticas de los compuestos de la invención mediante la administración repetida o crónica a lo largo de un período de días, semanas o meses.

Además de los datos contenidos en la presente memoria, varias líneas de evidencia apoyan la afirmación de que los receptores CB<sub>2</sub> juegan un papel en la analgesia. HU-308 es uno de los primeros agonistas de CB<sub>2</sub> altamente selectivos identificados que provoca una respuesta antinociceptiva en el modelo de dolor persistente por formalina en ratas (Hanus, L., et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 1999, 96, 14228-14233). El ligando cannabinoide AM-1241 selectivo de CB<sub>2</sub> exhibe robusta eficacia analgésica en modelos animales de dolor térmico agudo (Malan, T. P., et al., Pain, 2001, 93, 239-245; Ibrahim, M. M., et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 2005, 102(8), 3093-3098), dolor persistente (Hohmann, A. G., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2004, 308,446-453), dolor inflamatorio (Nackley, A. G., et al., Neuroscience, 2003, 119, 747-757; Quartilho, A. et al., Anesthesiology, 2003, 99, 955-60), y dolor neuropático (Ibrahim, M. M., et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 2003, 100, 10529-10533). El agonista parcial selectivo de CB<sub>2</sub> GW405833, también conocido como L768242, es eficaz en modelos de roedores de dolor neuropático, incisional, e inflamatorio tanto crónico como agudo (Valenzano, K. J., et al, Neuropharmacology, 2005, 48, 658-672 y Clayton, N., et al., Pain, 2002, 96, 253-260).

Existe la posibilidad de moduladores de CB<sub>2</sub> que tienen efectos economizadores de opioides. Se ha documentado una sinergia entre los efectos analgésicos de la morfina y el agonista no selectivo de CB  $\Delta^9$ -THC (Cichewicz, DL, Life Sci. 2004, 74, 1317-1324). Por lo tanto, los ligandos de CB<sub>2</sub> tienen efectos analgésicos aditivos o sinérgicos cuando se utilizan combinados con dosis más bajas de morfina u otros opioides, proporcionando una estrategia para la reducción de eventos opioides adversos, tales como tolerancia, estreñimiento y depresión respiratoria, sin sacrificar la eficacia analgésica.

Los receptores CB<sub>2</sub> están presentes en los tejidos y tipos celulares asociados con las funciones inmunitarias y el ARNm del receptor CB<sub>2</sub> es expresado por las células B humanas, las células asesinas naturales, los monocitos, los neutrófilos, y las células T (Galiegue et al., Eur. J. Biochem., 1995, 232, 54-61). Los estudios con ratones con el gen de CB<sub>2</sub> desactivado han sugerido un papel para los receptores CB<sub>2</sub> en la modulación del sistema inmunitario (Buckley, N. E., et al., Eur. J. Pharmacol. 2000, 396, 141-149). Aunque el desarrollo y la diferenciación de las células inmunitarias son similares animales con el gen desactivado y de tipo salvaje, los efectos inmunosupresores de  $\Delta^9$ -THC están ausentes en los ratones con el gen del receptor CB<sub>2</sub> desactivado, proporcionando evidencia de la participación de los receptores CB<sub>2</sub> en la inmunomodulación. Como tales los moduladores de CB<sub>2</sub> selectivos pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, incluyendo, pero no limitadas a, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus generalizado, miastenia grave, diabetes tipo I, síndrome del intestino irritable, psoriasis, artritis psoriásica, y hepatitis; y trastornos inmunitarios relacionados incluyendo, pero no limitados a, rechazo de tejidos en trasplantes de órganos, enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, bronquitis, síndrome de dificultad respiratoria aguda, alergias, rinitis alérgica, dermatitis, y síndrome de Sjogren.

Se considera que las células microgliales son las células inmunitarias del sistema nervioso central (CNS) donde regulan el comienzo y la progresión de las respuestas inmunitarias. La expresión del receptor CB<sub>2</sub> en la microglia es dependiente de estado inflamatorio encontrándose los niveles más altos de CB<sub>2</sub> en la microglía cebada, en proliferación, y en migración con respecto a la microglía en reposo o totalmente activada (Carlisle, S. J., et al. Int. Immunopharmacol., 2002, 2, 69). La neuroinflamación induce muchos cambios en la morfología celular de la microglia y hay una regulación al alza de los receptores CB<sub>2</sub> y otros componentes del sistema endocannabinoide. La neuroinflamación se produce en diversas enfermedades neurodegenerativas, y se ha observado la inducción de receptores CB<sub>2</sub> microglial (Carrier, E. J., et al, Current Drug Targets - CNS & Neurological Disorders, 2005, 4, 657-665). Por lo tanto, los ligandos de CB<sub>2</sub> pueden ser clínicamente útiles para el tratamiento de la neuroinflamación.

La esclerosis múltiple es una enfermedad mediada por el sistema inmunitario común del SNC en la que la capacidad de las neuronas para conducir impulsos se deteriora a través de la desmielinización y daño axonal. La desmielinización se produce como consecuencia de la inflamación crónica y en última instancia conduce a una amplia gama de síntomas clínicos que fluctúan de manera impredecible y, en general empeoran con la edad. Estos incluyen espasmos musculares dolorosos, temblor, ataxia, debilidad motora, disfunción del esfínter, y dificultad para hablar (Pertwee, RG, *Pharmacol. Ther.*, 2002, 95, 165-174). El receptor CB<sub>2</sub> es regulado al alza en las células microgliales activadas durante la encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE) (Maresz, K., et al., *J. Neurochem.* 2005, 95, 437-445). La activación del receptor CB<sub>2</sub> impide el reclutamiento de células inflamatorias tales como leucocitos en el SNC (Ni, X., et al., *Multiple Sclerosis*, 2004, 10, 158-164) y desempeña un papel protector en la desmielinización experimental, progresiva (Arevalo-Martin, A.; et al., *J. Neurosci.*, 2003, 23(7), 2511-2516), que son características críticas en el desarrollo de la esclerosis múltiple. Por lo tanto, los moduladores del receptor CB<sub>2</sub> pueden proporcionar un tratamiento único para patologías desmielinizantes.

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo crónico que representa la forma más común de demencia de edad avanzada. Estudios recientes han revelado que la expresión del receptor CB<sub>2</sub> es regulada positivamente en la microglia asociada a placa neurítica de cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer (Benito, C, et al., *J. Neurosci.*, 2003, 23(35), 11136-11141). *In vitro*, el tratamiento con el agonista de CB<sub>2</sub> JWH-133 anuló la activación microglial inducida por β-amiloide y la neurotoxicidad, efectos que pueden ser bloqueados por el antagonista de CB<sub>2</sub> SR144528 (Ramírez, B. G., et al., *J. Neurosci.* 2005, 25(8), 1904-1913). Los moduladores de CB<sub>2</sub> pueden poseer acciones tanto antiinflamatoria como neuroprotectora y por lo tanto tienen utilidad clínica en el tratamiento de la neuroinflamación y en la prestación de neuroprotección asociada con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

El aumento de los niveles de expresión del receptor CB<sub>2</sub> epitelial se observa en el tejido humano con enfermedad intestinal inflamatoria (Wright, K., et al., *Gastroenterology*, 2005, 129, 437-453). La activación de los receptores CB<sub>2</sub> restableció el tránsito gastrointestinal normal después de inducir en ratas inflamación endotóxica (Mathison, R., et al., *Br. J. Pharmacol.* 2004, 142, 1247- 1254). La activación del receptor CB<sub>2</sub> en una línea celular epitelial del colon humano inhibió la liberación de interleuquina-8 (IL-8) inducida por TNF-α (Ihenetu, K. et al., *Eur. J. Pharmacol.* 2003, 458, 207- 215). Las quimioquinas liberadas por el epitelio, tales como el quimioatrayente de neutrófilos IL-8, son regulados al alza en la enfermedad inflamatoria del intestino (Warhurst, A. C, et al., *Gut*, 1998, 42, 208-213). Así, la administración de moduladores de receptores CB<sub>2</sub> puede representar un nuevo enfoque para el tratamiento de la inflamación y los trastornos del tracto gastrointestinal incluyendo pero no limitados a la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome del intestino irritable, la diarrea secretora, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

La fibrosis hepática se produce como respuesta a una lesión hepática crónica y en última instancia conduce a cirrosis, que es un importante problema de salud en todo el mundo debido a las consiguientes graves complicaciones de hipertensión portal, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular (Lotersztajn, S., et al., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2005, 45, 605-628). Aunque los receptores CB<sub>2</sub> no eran detectables en el hígado humano normal, los receptores CB<sub>2</sub> se expresaron en muestras de biopsias hepáticas de pacientes con cirrosis. La activación de receptores CB<sub>2</sub> en miofibroblastos hepáticos cultivados produjo potentes efectos antifibrogénicos (Julien, B., et al., *Gastroenterology*, 2005, 128, 742-755). Además, los ratones con el gen de CB<sub>2</sub> desactivado desarrollaron fibrosis hepática incrementada después de la administración crónica de tetracloruro de carbono con respecto a los ratones de tipo salvaje. La administración de moduladores de receptores CB<sub>2</sub> puede representar un enfoque único para el tratamiento de la fibrosis hepática.

La tos es un síntoma dominante y persistente de muchas enfermedades pulmonares inflamatorias, incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infecciones virales y fibrosis pulmonar (Patel, H. J., et al., *Brit. J. Pharmacol.* 2003, 140, 261-268). Estudios recientes han proporcionado pruebas de la existencia de receptores CB<sub>2</sub> neuronales en las vías respiratorias, y han demostrado un papel para la activación del receptor CB<sub>2</sub> en la supresión de la tos (Patel, H. J., et al., *Brit. J. Pharmacol.* 2003, 140, 261-268 y Yoshihara, S., et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, 170, 941-946). Los ligandos cannabinoides tanto exógenos como endógenos inhiben la activación de las fibras C a través de los receptores CB<sub>2</sub> y reducen las reacciones inflamatorias neurogénicas en los tejidos de las vías respiratorias (Yoshihara, S., et al., *J. Pharmacol. Sci.* 2005, 98(1), 77-82; Yoshihara, S., et al., *Allergy and Immunology*, 2005, 138, 80-87). Por lo tanto, los moduladores selectivos de CB<sub>2</sub> pueden tener utilidad como agentes antitusivos para el tratamiento de la inflamación pulmonar, la tos crónica, y una variedad de enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, incluyendo pero no limitadas a, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y fibrosis pulmonar.

Hay una contribución genética sustancial a la densidad de la masa ósea y el del gen del receptor CB<sub>2</sub> está asociado a la osteoporosis humana (Karsak, M., et al., *Human Molecular Genetics*, 2005, 14(22), 3389 a 3396). Los osteoclastos y osteoblastos son en gran parte responsables de mantener la estructura y la función de la médula a través de un proceso denominado remodelación, que implica la resorción y la síntesis de hueso (Boyle, W. J., et al., *Nature*, 2003, 423, 337-342). Se ha detectado la expresión del receptor CB<sub>2</sub> en osteoclastos y células precursoras

osteoblásticas, y la administración de un agonista de CB<sub>2</sub> a ratones causó un aumento dependiente de la dosis de la formación ósea (Grotenhermen, F. y Muller-Vahl, K., *Expert Opin. Pharmacother.*, 2003, 4(12), 2367-2371). Se ha demostrado que los agonistas inversos de cannabinoides, incluyendo el agonista inverso SR144528 selectivo de CB<sub>2</sub>, inhiben la actividad de los osteoclastos y revierten la pérdida ósea inducida por ovariectomía en ratones, que es un modelo para la osteoporosis post-menopáusica (Ralston, S. H., et al., *Nature Medicine*, 2005, 11, 774-779). Por lo tanto, los moduladores de CB<sub>2</sub> pueden ser útiles para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis, osteoartritis, y los trastornos óseos.

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica y es la principal causa de enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular. Los receptores CB<sub>2</sub> se han detectado en las placas ateroscleróticas tanto humanas como de ratón. La administración de dosis bajas de THC a ratones con el gen de la apolipoproteína E desactivado redujo la progresión de las lesiones ateroscleróticas, y estos efectos fueron inhibidos por el antagonista selectivo de CB<sub>2</sub> SR144528 (Steffens, S., et al., *Nature*, 2005, 434, 782-786). Por lo tanto, los compuestos con actividad en el receptor de CB<sub>2</sub> pueden ser clínicamente útiles para el tratamiento de la aterosclerosis.

Los receptores CB<sub>2</sub> son expresados en las células malignas del sistema inmunitario y la elección como diana de los receptores CB<sub>2</sub> para inducir la apoptosis puede constituir un enfoque novedoso para el tratamiento de tumores malignos del sistema inmunitario. Los agonistas selectivos de CB<sub>2</sub> inducen la regresión de gliomas malignos (Sanchez, C, et al., *Cancer Res.*, 2001, 61, 5784-5789), carcinomas cutáneos (Casanova, M. L., et al., *J. Clin. Invest.*, 2003, 111, 43-50), y linfomas (McKallip, R. J., et al., *Blood*, 2002, 15(2), 637-634). Por lo tanto, los moduladores de CB<sub>2</sub> pueden tener utilidad como agentes anticancerosos contra tumores de origen inmunitario.

Se ha demostrado que la activación de receptores CB<sub>2</sub> protege el corazón contra los efectos deletéreos de la isquemia y la reperfusión (Lepicier, P., et al, *Brit J. Pharm* 2003, 139, 805-815; Bouchard, J. F., et al, *Life Sci* 2003, 72, 1859-1870; Filippo, C. D., et al., *J. Leukoc. Biol.* 2004, 75, 453-459). Por lo tanto, los moduladores de CB<sub>2</sub> pueden tener utilidad para el tratamiento o profilaxis de las enfermedades cardiovasculares y el desarrollo de infarto de miocardio.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas se pueden variar para obtener una cantidad del compuesto o de los compuestos activos que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composiciones y modo de administración concretos. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto concreto, la ruta de administración, la duración del tratamiento, la gravedad de la afección que se vaya a tratar y el estado y el historial médico previo del paciente que esté siendo tratado. Sin embargo, se encuentra en el conocimiento práctico de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado. En el tratamiento de ciertas afecciones médicas, se puede requerir la administración repetida o crónica de los ingredientes activos para lograr la respuesta terapéutica deseada. "Administración repetida o crónica" se refiere a la administración de las composiciones descritas en la presente memoria todos los días (es decir, cada día) o intermitentemente (es decir, no cada día) durante un período de días, semanas, meses o más tiempo. En particular, se prevé que el tratamiento de afecciones dolorosas crónicas requiere tal administración repetida o crónica de las composiciones descritas en la presente memoria. Los compuestos de la invención pueden ser más eficaces después de la administración repetida o crónica de manera que las dosis terapéuticamente eficaces en la administración repetida o crónica pueden ser menores que la dosis terapéuticamente eficaz de una sola administración.

Los compuestos también se pueden administrar en forma de una composición farmacéutica que comprende los compuestos de interés combinados con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" del presente compuesto significa una cantidad suficiente del compuesto para tratar trastornos, a una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones se decidirá por el médico a cargo dentro del alcance del criterio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente concreto dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración, y velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados combinados o de forma coincidente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, se encuentra dentro del conocimiento práctico de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logra el efecto deseado.

Los compuestos pueden administrarse solos, o combinados (es decir co-administrados) con uno o más agentes farmacéuticos adicionales. Por ejemplo, se pueden administrar uno o más de los presentes compuestos o sales, solvatos, o sales de solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, combinados con uno o más analgésicos (p. ej., acetaminofeno u opioides), o con uno o más fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), o mezclas de

los mismos. Los ejemplos no limitantes de los AINE adecuados incluyen aspirina, diclofenaco, diflusal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindaco, tolmetina y zomepiraco. En ciertas realizaciones, el fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINE) es ibuprofeno. La terapia combinada incluye la administración de una formulación de dosificación farmacéutica única que contiene uno o más de los compuestos y uno o más agentes farmacéuticos adicionales, así como la administración de los compuestos y cada agente farmacéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, se pueden administrar al paciente uno o más ingredientes activos (incluyendo los presentes compuestos y agentes farmacéuticos adicionales) juntos, en una composición de dosificación oral única que tiene una proporción fija de cada ingrediente activo, tal como un comprimido o cápsula; o se puede administrar cada ingrediente activo en formulaciones de dosificación oral separadas.

Formulaciones de dosificación separada se pueden administrar esencialmente al mismo tiempo (p. ej., simultáneamente) o en momentos escalonados por separado (p. ej., secuencialmente).

Las cantidades terapéuticamente eficaces pueden ser determinadas por los expertos en la técnica, y se ajustarán a los requisitos de cada caso particular. Generalmente, una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador de CB<sub>2</sub> estará en el intervalo de una dosis diaria total, por ejemplo en seres humanos u otros animales, de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,03 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. Si se desea, la dosis diaria eficaz puede ser dividida en múltiples dosis con fines de administración. En consecuencia, las composiciones de dosis única pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria. Se entiende que la dosis diaria eficaz puede variar con la duración del tratamiento.

#### e. Composiciones farmacéuticas

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos descritos en la presente memoria o sales, solvatos, o sales de solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las composiciones farmacéuticas comprenden compuestos de interés formulados junto con uno o más portadores no tóxicos farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos descritos en la presente memoria, o sales, solvatos, o sales de solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, solos o combinados con uno o más analgésicos (p. ej., acetaminofeno u opiáceos tales como, pero no limitados a, morfina, oxicodona, u opioides relacionados), o combinados con uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), o una combinación de uno o más analgésicos y uno o más AINE.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse a seres humanos y otros mamíferos por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (por ejemplo en forma de polvos, ungüentos o gotas), bucal o en forma de una pulverización oral o nasal. El término "parenteral" según se utiliza en la presente memoria, se refiere a modos de administración que incluyen inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" según se utiliza en la presente memoria, significa una carga, diluyente, material encapsulante o formulación auxiliar de cualquier tipo sólidos, semi-sólidos o líquidos, inertes, no tóxicos. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como, pero no limitados a, lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como, pero no limitados a, almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como, pero no limitados a, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como, pero no limitados a, manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como, pero no limitados a, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tal como propilenglicol; ésteres tales como, pero no limitados a, oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores tales como, pero no limitados a, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y disoluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como, pero no limitados a, laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden disoluciones estériles acuosas o no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para reconstitución en disoluciones o dispersiones inyectables estériles inmediatamente antes de su uso. Los ejemplos de los portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados, incluyen agua, etanol, polioles

(tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), aceites vegetales (tales como aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables (tales como acetato de oleato) y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

5 Estas composiciones también pueden contener coadyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido sórbico fenol y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro sódico y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser provocada por la inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

15 En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto del fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende en ese caso de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

20 Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de fármaco a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la tasa de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

25 Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso.

30 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un excipiente o portador inerte farmacéuticamente aceptable, tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; c) humectantes tales como glicerol; 35 d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes de retención de humedad tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponadores.

40 También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blanda y dura utilizando vehículos tales como lactosa o galactosa así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

45 Las formas de dosificación sólidas de los comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Éstos pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el ingrediente o los ingredientes activos solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de las composiciones de inclusión que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

50 Los compuestos activos también pueden estar en forma micro-encapsulada, si fuera apropiado, con uno o más de los portadores mencionados anteriormente.

55 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes utilizados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y aceites de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes de retención de humedad, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.

5 Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbitol y de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y mezclas de los mismos.

10 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con portadores no irritantes adecuados o portadores tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

15 Los presentes compuestos también se pueden administrar en forma de liposomas. Como es conocido en la técnica, los liposomas derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono- o multi-laminares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede utilizar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos naturales y sintéticos y las fosfatidilcolinas (lecitinas) utilizados por separado o juntos.

20 Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, Nueva York (1976), pág. 33 y siguientes.

25 Las formas de dosificación para la administración tópica incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y conservantes, tampones o propelentes necesarios cualesquiera que puedan ser requeridos. Las formulaciones oftálmicas, las pomadas oculares, los polvos y las disoluciones también se contemplan dentro del alcance de esta invención.

30 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden ser utilizados en forma de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. La frase "sal farmacéuticamente aceptable" significa aquellas sales que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y están conmensuradas con una razón beneficio/riesgo aceptable.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en (*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66:1 y siguientes). Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos o por separado haciendo reaccionar una función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen, pero no se limitan a acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato (isotionato), lactato, malato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmitoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Asimismo, los grupos alcalinos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como, pero no limitados a, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como, pero no limitados a, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. Se obtienen de ese modo productos solubles o dispersables en agua o aceite. Los ejemplos de los ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico.

55 Las sales de adición de álcalis se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos haciendo reaccionar un radical que contiene ácido carboxílico con una base adecuada tal como, pero no limitada a, hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoniaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como, pero no limitados a, sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares y cationes de amonio cuaternario y de amina no tóxicos incluyendo amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina,

dietilamina, etilamina y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de álcalis incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina y similares.

5 El término "profármaco farmacéuticamente aceptable" o "profármaco" según como se utiliza en la presente memoria, representa aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, conmensurados con una relación beneficio/riesgo aceptable, y eficaces para su uso pretendido.

10 También se contemplan los compuestos formados por medios sintéticos o formados mediante biotransformación in vivo de un profármaco.

15 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas, incluyendo formas hidratadas, tales como hemi-hidratos. En general, las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua y etanol entre otros son equivalentes a las formas no solvatadas.

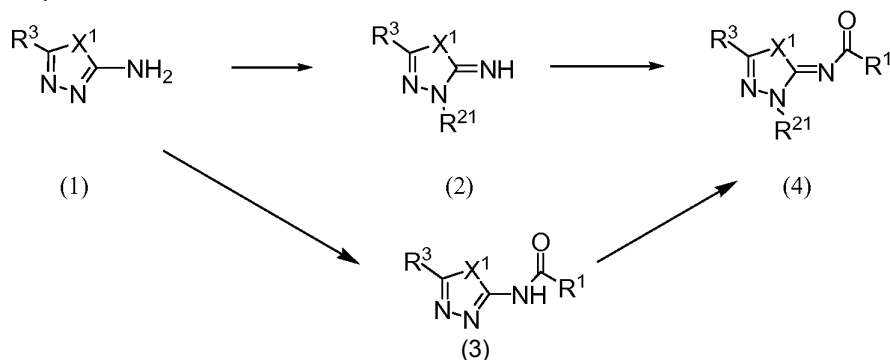
#### f. Síntesis general

20 Se pretende que esta invención abarque los compuestos de la invención cuando se preparen mediante procedimientos sintéticos o mediante procedimientos metabólicos. La preparación de los compuestos mediante procedimientos metabólicos incluye los que se producen en el cuerpo humano o animal (*in vivo*) o procedimientos que ocurren *in vitro*.

25 Los compuestos se pueden preparar por medio de una variedad de procedimientos bien conocidos para la preparación de compuestos de esta clase. Por ejemplo, los compuestos de la invención en los que los grupos A, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup>, G<sup>1a</sup>, y Z tienen los significados establecidos en la sección del Compendio a menos que se indique lo contrario, se pueden sintetizar como se muestra en los Esquemas 1-6.

30 Las abreviaturas que se han utilizado en las descripciones de los Esquemas y los Ejemplos que siguen son: AcOH para ácido acético, 9-BBN para 9-borabicyclo[3,3,1]nonano, DMAP para 4-(dimetilamino)piridina, DMF para N,N-dimetilformamida, DMSO para dimetilsulfóxido, dppf para 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, Et<sub>2</sub>O para el éter dietílico, EtOH para etanol, EtOAc para acetato de etilo, Et<sub>3</sub>N para trietilamina, MeOH para metanol, OTs para tosilato, OMs para mesilato, y THF para tetrahidrofurano.

35 Esquema 1



40 Los compuestos de fórmula (I) en donde el anillo A tiene la fórmula (a) se pueden preparar de acuerdo con los métodos ilustrados en el Esquema 1. Las heteroarilaminas de fórmula (1) se pueden hacer reaccionar primero con compuestos de fórmula R<sup>21</sup>-X<sup>101</sup>, en donde X<sup>101</sup> es Cl, Br, I, OTs, u OMs, para formar el intermedio (2). Esta reacción se puede realizar ya sea en forma puro o en un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, o dioxano, de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 45 150°C, y opcionalmente en presencia de un catalizador tal como pero no limitado a yoduro de tetrabutilamonio o yoduro de sodio. En ciertos casos, puede ser beneficioso llevar a cabo esta reacción en presencia de una base tal como, pero no limitada a, trietilamina, carbonato de potasio, terc-butóxido potásico, o hidruro de sodio. El intermedio (2) se puede convertir en los productos (4) mediante reacción con un cloruro de ácido o ácido carboxílico apropiados. Por ejemplo, el intermedio (2) se puede hacer reaccionar con un cloruro de ácido en un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano, dimetilformamida, o diclorometano a una temperatura de 50 aproximadamente 25°C a aproximadamente 50°C en presencia de una base tal como, pero no limitada a, trietilamina, diisopropilamina, o carbonato de potasio, y opcionalmente en presencia de un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina. Alternativamente, el intermedio (2) se puede hacer reaccionar con un ácido carboxílico en un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano o dimetilformamida en presencia de un reactivo de

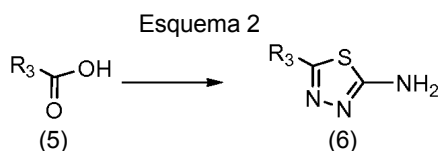


5 acoplamiento tal como 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BopCl), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diciclohexilcarbodiimida soportada en polímero (PS-DCC), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), o anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico, en presencia o ausencia de un

10 Los compuestos (1) también se pueden convertir en los compuestos intermedios (3) mediante reacción con un cloruro de ácido o ácido carboxílico utilizando las condiciones de reacción descritas para la conversión de (2) en (4). El intermedio (3), a continuación se puede convertir en (4) por medio de reacción con  $R^{21}-X^{101}$ , en donde  $X^{101}$  es Cl, Br, I, OTs, u OMs, utilizando las condiciones de reacción descritas para la transformación de (1) en (2).

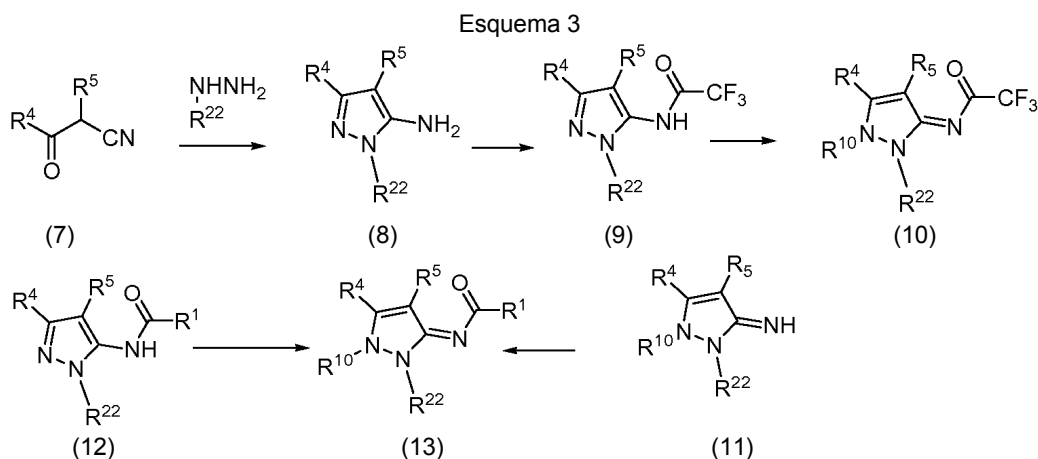
15 Del mismo modo, los compuestos de fórmula general (I) en donde el Anillo A representa las fórmulas (b), (c), y (d) se pueden preparar a partir de heteroarilaminas o aminas heterocíclicas apropiadas utilizando los procedimientos generales ilustrados en el Esquema 1.

20 Las heteroarilaminas se pueden obtener a partir de fuentes comerciales o se pueden preparar utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las heteroarilaminas de fórmula (1) en donde  $X^1$  es azufre se pueden preparar utilizando procedimientos generales como los ilustrados en el Esquema 2.



25 Los ácidos carboxílicos de fórmula (5) pueden ser tratados con tiosemicarbazida y oxiclorigo de fósforo a una temperatura de aproximadamente 90°C, en un disolvente tal como, pero no limitado a, dioxano para proporcionar los compuestos de fórmula (6).

30 Los compuestos de fórmula general (I) en donde el anillo A tiene la fórmula (b) y  $X^2$  es  $N(R^{10})$  se puede sintetizar, por ejemplo, utilizando los procedimientos generales indicados en el Esquema 3.



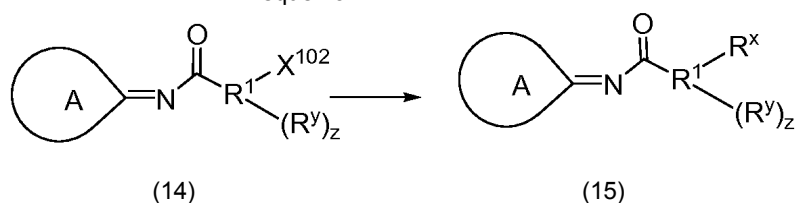
35 Las hidrazinas de fórmula  $R^{22}-NHNH_2$  se pueden hacer reaccionar con los cetonitrilos (7) en un disolvente tal como, pero no limitado a, etanol, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C, para proporcionar los compuestos intermedios de fórmula (8). Estos aminopirazoles intermedios (8) pueden ser tratados con ácidos carboxílicos o cloruros de ácido adecuados de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 1 para la conversión de (2) en (4) para proporcionar los pirazoles (12). Los compuestos (12) pueden ser convertidos en (13) mediante reacción con un agente alquilante apropiado tal como, pero no limitado a, un haluro, mesilato, tosilato, triflato, sulfato, o tetrafluoroborato de difenilmetilsulfonio, ya sea puro o en un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano, tolueno, acetonitrilo, o dioxano. Esta reacción se puede llevar a cabo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C. En ciertos casos, puede ser beneficiosa la adición de una base. Los ejemplos de las bases que se pueden utilizar incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de potasio, hidruro de sodio, hidróxido de sodio, y diisopropilamida de litio.

50

Alternativamente, los compuestos de fórmula (8) se pueden convertir en la trifluoroacetamida (9) mediante reacción con anhídrido trifluoroacético en un disolvente tal como, pero no limitado a, cloruro de metileno y en presencia de una base tal como, pero no limitada a, piridina o trietilamina. Los compuestos (9) se pueden convertir en los compuestos (10) utilizando las condiciones descritas anteriormente para la conversión de (12) en (13). Los compuestos de fórmula (10) se pueden convertir en (11) mediante reacción con hidróxido de potasio o de sodio acuoso con metanol o etanol como co-disolvente a temperaturas de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 70°C. Los compuestos (11) pueden ser convertidos en (13) mediante reacción con el ácido carboxílico o cloruro de ácido apropiados de acuerdo con las condiciones del Esquema 1 para la conversión de (2) en (4).

Ciertos compuestos de fórmula (I) en donde R<sup>1</sup> está sustituido con -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-A<sup>1</sup>, alqueno sustituido, o alquilo sustituido, se pueden preparar, por ejemplo, utilizando los procedimientos generales descritos en el Esquema 4.

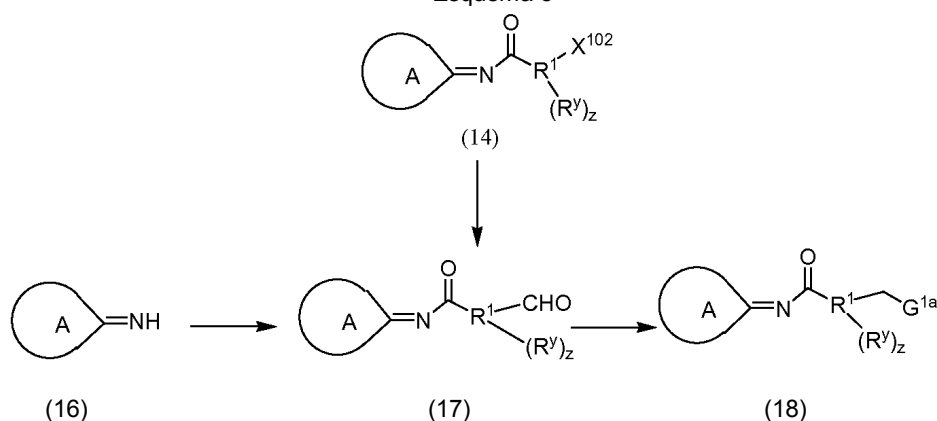
Esquema 4



Los compuestos de fórmula (15), en donde el anillo A se describe como en la fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (14) en donde X<sup>102</sup> es -Br, triflato, -I, -Cl, un ácido borónico (o derivado), estannilo, o haluro de Zn. Las reacciones que son bien conocidas en la bibliografía química para efectuar estas transformaciones incluyen las reacciones de Suzuki, Heck, Stille, Sonogashira, y Negishi. Las condiciones de reacción ilustrativas se pueden encontrar en las siguientes referencias: Negishi, E. A. Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis; Wiley-Interscience: Nueva York, 2002; Miyaura, N. Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide; Springer: Nueva York, 2002. Más específicamente, los compuestos de fórmula (15) en donde R<sup>x</sup> es alqueno sustituido, se pueden preparar utilizando tetrakis(trifenilfosfina)paladio como catalizador, fluoruro de cesio como base, con el correspondiente ácido borónico o éster borónico, opcionalmente bajo condiciones de microondas, a temperaturas que varían de aproximadamente 100°C a aproximadamente 140°C. Además, los compuestos de fórmula (15) en donde R<sup>x</sup> es alquilo o alquilo sustituido se puede preparar a partir de (14) utilizando acetato de paladio, 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo con el reactivo de zinc orgánico correspondiente a temperaturas que oscilan de aproximadamente 50°C a aproximadamente 120°C.

Ciertos compuestos de fórmula (I) en donde R<sup>x</sup> es -CH<sub>2</sub>-G<sup>1a</sup> en donde G<sup>1a</sup> está unido al grupo metileno a través del átomo de nitrógeno de G<sup>1a</sup> pueden sintetizarse utilizando los procedimientos generales mostrados en el Esquema 5.

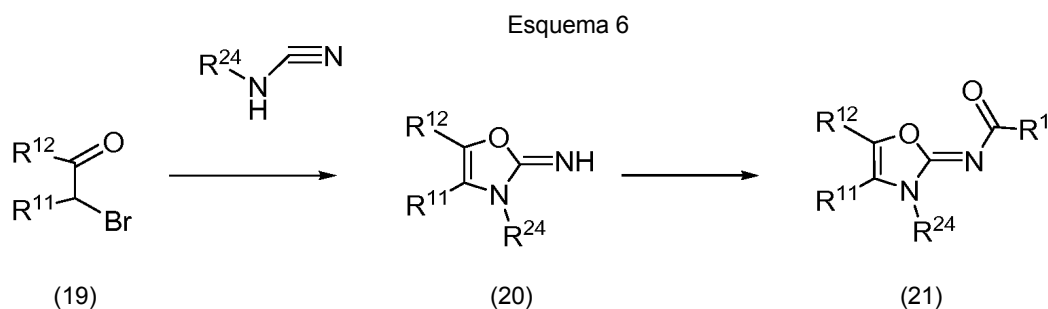
Esquema 5



Los compuestos de fórmula (18) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (17) por medio de reacción de aminación reductiva. Las reacciones de aminación reductiva son bien conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la reacción de los compuestos (17) con las aminas cíclicas G<sup>1a</sup>-H en un disolvente tal como, pero no limitado a, acetonitrilo, tetrahydrofurano, diclorometano, o dicloroetano, en presencia de un agente reductor tal como, pero no limitado a, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, proporciona los compuestos (18). La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ácido (p. ej., ácido acético).

Los intermedios de fórmula (17) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (14) en donde  $X^{102}$  es haluro mediante (a) tratamiento con un agente de metalación tal como, pero no limitado a, n-butil litio o bromuro de isopropilmagnesio, y (b) extinción del producto de la etapa (a) con dimetilformamida en un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano, tolueno, o diclorometano a una temperatura de aproximadamente  $-78^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$ . Alternativamente, el compuesto de fórmula (17) se puede obtener mediante acoplamiento del compuesto de fórmula (16) con un cloruro de ácido o ácido carboxílico apropiados utilizando las condiciones de reacción descritas en el Esquema 1 para la conversión de (2) en (4).

Los compuestos de fórmula (I) en donde el anillo A tiene la fórmula (d) se pueden preparar por medio del procedimiento general mostrado el Esquema 6.



Los compuestos de fórmula (19) cuando se tratan con los compuestos de fórmula  $\text{R}^{24}\text{NH-CN}$  en presencia de carbonato de potasio, carbonato de sodio, o carbonato de cesio y en un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano, dimetoxietano, dioxano, o metil etil cetona, a una temperatura de aproximadamente  $25^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $100^{\circ}\text{C}$  se transforman en los compuestos intermedios de fórmula (20). Los compuestos intermedios de fórmula (20) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (21) mediante reacción con un cloruro de ácido o ácido carboxílico utilizando las condiciones de reacción descritas en el Esquema 1.

Los compuestos de fórmula (I) en donde A es (b) y  $X^2$  es O, y los compuestos de fórmula (I) en donde A es (c) se pueden preparar a partir de isoxazol-3-aminas y piridin-2-aminas, respectivamente, utilizando métodos sintéticos que son análogos a los de los Esquemas 1. Las isoxazol-3-aminas y piridin-2-aminas de partida están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos sintéticos conocidos descritos en la bibliografía química.

Se apreciará que los esquemas de síntesis y los ejemplos específicos ilustrados en la sección de Ejemplos son ilustrativos y no deben ser interpretados como limitantes del alcance de la invención definida en las reivindicaciones adjuntas. Todas las alternativas, modificaciones y equivalentes de los métodos sintéticos y ejemplos específicos se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones.

Las condiciones de reacción y tiempos de reacción óptimos para cada etapa individual pueden variar dependiendo de los reactivos concretos empleados y de los sustituyentes presentes en los reaccionantes utilizados. A menos que se especifique lo contrario, los disolventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción pueden ser seleccionados fácilmente por un experto normal en la técnica. Los procedimientos específicos se proporcionan en la sección de Ejemplos. Las reacciones pueden ser elaboradas de la manera convencional, p. ej. mediante la eliminación del disolvente del residuo y purificadas adicionalmente de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, pero no limitadas a, cristalización, destilación, extracción, trituración y cromatografía. A menos que se describa lo contrario, las sustancias de partida y los reactivos están disponibles comercialmente o pueden ser preparados por un experto en la técnica a partir de sustancias disponibles comercialmente utilizando métodos descritos en la bibliografía química.

Las experimentaciones de rutina, incluyendo la manipulación apropiada de las condiciones de reacción, los reactivos y la secuencia de la ruta sintética, la protección de cualquier funcionalidad química que puede no ser compatible con las condiciones de reacción, y la desprotección en un punto adecuado en la secuencia de reacción del método se incluyen en la el alcance de la invención. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes utilizando tales grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica; ejemplos de los cuales se pueden encontrar en T. Greene y PGM Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (3<sup>a</sup> ed.), John Wiley & Sons, NY (1999), que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. La síntesis de los compuestos de la invención puede llevarse a cabo por medio de métodos análogos a los descritos en los esquemas sintéticos descritos anteriormente y en los ejemplos específicos.

Las sustancias de partida, si no están disponibles comercialmente, se pueden preparar por procedimientos seleccionados a partir de técnicas de química orgánica convencionales, técnicas que son análogas a la síntesis de

compuestos conocidos, estructuralmente similares, o técnicas que son análogas a los esquemas descritos anteriormente o a los procedimientos descritos en el la sección de ejemplos sintéticos.

5 Cuando se requiere una forma ópticamente activa de un compuesto de la invención, ésta puede obtenerse llevando a cabo uno de los procedimientos descritos en la presente memoria utilizando un material de partida ópticamente activo (preparado, por ejemplo, mediante inducción asimétrica de una etapa de reacción adecuada), o mediante resolución de una mezcla de los estereoisómeros del compuesto o compuestos intermedios utilizando un procedimiento convencional (tal como separación cromatográfica, resolución enzimática o recristalización).

10 Del mismo modo, cuando se requiere un isómero geométrico puro de un compuesto de la invención, puede obtenerse llevando a cabo uno de los procedimientos anteriores utilizando un isómero geométrico puro como sustancia de partida, o mediante resolución de una mezcla de los isómeros geométricos del compuesto o compuestos intermedios utilizando un procedimiento convencional tal como la separación cromatográfica.

15 Los siguientes ejemplos se pueden utilizar con fines ilustrativos y no se debe considerar que limitan el alcance de la invención.

### g. Ejemplos

20 Ejemplo 1

N-[(3E)-2-butyl-5-terc-butyl-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-(trifluorometil)benzamida

25 Ejemplo 1A

3-terc-butyl-1-butyl-1H-pirazol-5-amina

30 Una mezcla de oxalato de n-butylhidrazina (10 g, 56 mmoles) y 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (7,0 g, 56 mmoles) en etanol (100 mL) se calentó a 85°C y se dejó agitando durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) y se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (10 g, 51 mmoles, rendimiento 91%) que se utilizó sin purificación. EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 196 (M+H)<sup>+</sup>.

35

Ejemplo 1B

N-(3-terc-butyl-1-butyl-LH-pirazol-5-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

40 A una disolución del Ejemplo 1A (10,0 g, 51 mmoles) y trietilamina (21,4 mL, 154 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) a 0°C se le añadió anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (7,1 mL, 51 mmoles) gota a gota mediante bomba de jeringa durante 20 min. El baño de hielo se retiró una vez completada la adición y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos al 40%/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (13,5 g, 46 mmoles, rendimiento 91%). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 292 (M + H)<sup>+</sup>.

45

Ejemplo 1C

(E)-N-(5-terc-butyl-2-butyl-1-metil-LH-pirazol-3-(2H)iliden)-2,2,2-trifluoroacetamida

50

Una mezcla del Ejemplo 1B (13,5 g, 46,3 mmoles) y sulfato de dimetilo (13,3 mL, 139 mmoles) en tolueno (40 mL) se calentó a 90°C y se dejó agitando durante 72 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et<sub>3</sub>N 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (7,3 g, 23,7 mmoles, rendimiento 51%). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 306 (M + H)<sup>+</sup>.

55

Ejemplo 1D

5-terc-butyl-2-butyl-1-metil-1H-pirazol-3-(2H)-imina

60

A una disolución del Ejemplo 1C (7,3 g, 23,7 mmoles) en MeOH (35 mL) se le añadió hidróxido de sodio (4,8 g, 119 mmoles) en agua (7 mL). Esta mezcla se calentó a 50°C durante 6 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) y H<sub>2</sub>O (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se

secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La recristalización a partir de metanol y acetato de etilo proporcionó el compuesto del título (4,9 g, 23 mmoles, rendimiento 99%). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 210 (M + H)<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo 1E

(E)-trimetil(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-en-2-iloxi)silano

10 A una disolución de 3-metil-3-trimetilsiloxi-1-butino (10 mL, 52 mmoles) en THF (50 mL) se le añadió pinacolborano (13,2 g, 103 mmoles) seguido de dímero de 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (0,62 g, 2,58 mmoles). Esta mezcla se calentó a 60°C y se dejó agitando durante 22 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se sofocó mediante la adición lenta de una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). La mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Una columna de gel de sílice se equilibró con hexanos al 99% y 1% de una disolución de Et<sub>3</sub>N al 10%/EtOAc. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía sobre esta columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos al 99%/EtOAc a hexanos al 80%/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (13,3 g, 46,8 mmoles, rendimiento 91%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,07 (s, 9 H) 1,19 (s, 12 H) 1,25 (s, 6 H) 5,42 (d, J = 18,0 Hz, 1 H) 6,53 (d, J = 18,0 Hz, 1H).

## 20 Ejemplo 1F

ácido (E)-2-(3-hidroxi-3-metilbut-1-enil)-5-(trifluorometil)benzoico

25 Una mezcla de ácido 2-bromo-5-(trifluorometil)benzoico (3,0 g, 11,2 mmoles), Ejemplo 1E (6,3 g, 22,3 mmoles), y CsF (5,9 g, 39,0 mmoles) en dimetil éter de etilenglicol (DME, 20 mL) y metanol (10 mL) (en un tubo de vacío con un septo) se evacuó y se purgó con una atmósfera de nitrógeno tres veces. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,55 g, 1,34 mmoles) y el tubo se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 90°C y se dejó agitando durante 16 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El producto filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos al 10%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:AcOH 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (2,5 g, 9,1 mmoles, rendimiento 82%). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 292 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 1G

35 (E)-N-(5-terc-butil-2-butil-1-metil-1H-pirazol-3-(2H)iliden)-2-((E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-enil)-5-(trifluorometil)benzamida

40 A una disolución del Ejemplo 1D (0,50 g, 2,4 mmoles) y el Ejemplo 1F (0,79 g, 2,9 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió Et<sub>3</sub>N (2,0 mL, 14,3 mmoles) seguido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinan-2,4,6-trióxido (1,7 mL, 2,9 mmoles). Esta mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se sofocó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) y se diluyó con EtOAc (5 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 3 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et<sub>3</sub>N 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (0,23 g, 0,49 mmoles, rendimiento 21%). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 466 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 1H

50 N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-(trifluorometil)benzamida

Una mezcla del Ejemplo 1G (0,23 g, 0,49 mmoles) y Pd/C al 10% (0,053 g, 0,049 mmoles) en EtOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) durante 16 horas. El recipiente se purgó con nitrógeno y a continuación la mezcla se filtró a través de Celite. El producto filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos al 10%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et<sub>3</sub>N 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (0,22 g, 0,47 mmoles, rendimiento 95%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,20 (s, 6 H) 1,32-1,44 (m, 2 H) 1,46 (s, 9 H) 1,66-1,75 (m, 2 H) 1,76-1,84 (m, 2 H) 2,99-3,09 (m, 2 H) 3,95 (s, 3 H) 4,34 (dd, J = 7,1 Hz, 2 H) 6,79 (s, 1 H) 7,39-7,45 (m, 1 H) 7,53 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1 H) 7,78 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 468 (M + H)<sup>+</sup>; Análisis elemental: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 63,73; H, 7,79; N, 8,92; Encontrado: C, 63,51; H, 7,43; N, 9,01.

60

## Ejemplo 2

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-pentil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-(trifluorometil)benzamida

## Ejemplo 2A

## 4-metilbencenosulfonato de pentilo

5 A una disolución de pentan-1-ol (9,2 mL, 85 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 mL) y piridina (50 mL) se le añadió DMAP (0,52 g, 4,3 mmoles) seguido de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (16,2 g, 85 mmoles). Esta mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 18 horas y después se sofocó con HCl acuoso al 5% (20 mL) y se diluyó con EtOAc (20 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 7 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos al 75% en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (13,1 g, 53,9 mmoles, rendimiento 63%). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 260 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 2B

## 3-terc-butil-1-pentil-1H-pirazol-5-amina

15 A una disolución del Ejemplo 2A (10 g, 41 mmoles) en EtOH (85 mL) se le añadió hidrato de hidrazina (3,0 mL, 62 mmoles). Esta mezcla se calentó a reflujo (85°C) y se dejó agitando durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se añadió 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (7,8 g, 61,9 mmoles) y la mezcla se calentó de nuevo a reflujo (85°C) y se dejó agitando durante 4 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) y se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos al 50%/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (7,6 g, 36,3 mmoles, rendimiento del 88%). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 210 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 2C

*N*-(3-terc-butil-1-pentil-1H-pirazol-5-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

30 A una disolución del Ejemplo 2B (7,6 g, 36,3 mmoles) y trietilamina (15,2 mL, 109 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) a 0°C se le añadió anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (5,05 ml, 36,3 mmoles) gota a gota mediante una bomba de jeringa durante 20 minutos. El baño de hielo se retiró una vez completada la adición y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos al 40%/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (7,83 g, 25,6 mmoles, rendimiento 71%). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 306 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 2D

## (E)-N-(5-terc-butil-1-metil-2-pentil-1H-pirazol-3-(2H)-iliden)-2,2,2-trifluoroacetamida

40 Una mezcla del Ejemplo 2C(7,83 g, 25,6 mmoles) y sulfato de dimetilo (7,35 mL, 77 mmoles) en tolueno (10 mL) se calentó a 90°C y se dejó agitando durante 48 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et<sub>3</sub>N 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (4,5 g, 14 mmoles, rendimiento 55%). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 320 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 2E

## 5-terc-butil-1-metil-2-pentil-1H-pirazol-3-(2H)-imina

50 A una disolución del Ejemplo 2D (4,5 g, 14,1 mmoles) en MeOH (25 mL) se le añadió hidróxido de sodio (2,82 g, 70,5 mmoles) en agua (5 mL). Esta mezcla se calentó a 50°C, se dejó agitando durante 4 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) y H<sub>2</sub>O (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto (3,47 g, 15,5 mmoles, rendimiento del 110%). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 224 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 2F

## (E)-N-(5-terc-butil-1-metil-2-pentil-1H-pirazol-3-(2H)-iliden)-2-((E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-enil)-5-(trifluorometil)benzamida

- 5 A una disolución del Ejemplo 2E (0,39 g, 1,73 mmoles) y el Ejemplo 1F (0,57 g, 2,08 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió Et<sub>3</sub>N (1,45 mL, 10,4 mmoles) seguido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisforinano-2,4,6-trióxido (1,21 mL, 2,08 mmoles). Esta mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se sofocó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 mL) y se diluyó con EtOAc (5 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 3 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et<sub>3</sub>N 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (0,10 g, 0,21 mmoles, rendimiento 12%). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 480 (M + H)<sup>+</sup>.
- 10 Ejemplo 2G
- N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-pentil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-(trifluorometil)benzamida
- 15 Una mezcla del Ejemplo 2F (0,10 g, 0,21 mmoles) y Pd/C al 10% (0,022 g, 0,021 mmoles) en etanol (10 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 64 horas. El recipiente se purgó con nitrógeno y a continuación la mezcla se filtró a través de Celite. El producto filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos al 10%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et<sub>3</sub>N 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 0,10 mmoles, rendimiento 50%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0,91 (t, J = 7,0 Hz, 3 H) 1,20 (s, 6 H) 1,27-1,43 (m, 4 H) 1,47 (s, 9 H) 1,65-1,84 (m, 4 H) 2,98-3,09 (m, 2 H) 3,98 (s, 3 H) 4,35 (dd, J = 7,5 Hz, 2 H) 6,82 (s, 1 H) 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,79 (d, J = 1,7 Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 482 (M + H)<sup>+</sup>; Análisis elemental: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 64,84; H, 7,95; N, 8,73; Encontrado: C, 64,94; H, 7,80; N, 8,72.
- 20
- 25 Ejemplo 3
- N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-enil]-5-(trifluorometil)benzamida
- 30 Ejemplo 3A
- Dihidrocloruro de (ciclopropilmetil)hidrazina
- 35 A una mezcla de ciclopropilmetanol (10,1 g, 140 mmoles), 1,2-dicarboxilato de di-terc-butilhidrazina (6,50 g, 28,0 mmoles) y trifetilfosfina (44,1 g, 168 mmoles) en tetrahidrofurano (100 mL) se le añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (38,7 g, 168 mmoles) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se diluyó con agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando Analogix® Intelliflash280™ (SiO<sub>2</sub>, hexano de 0-100% en gradiente de acetato de etilo) para proporcionar 1-(ciclopropilmetil)hidrazin-1,2-dicarboxilato de di-ter-butilo (39 g, rendimiento 97%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,16-0,27 (m, 2 H), 0,40-0,54 (m, 2 H), 0,94-1,09 (m, 1 H), 1,47 (s, 9 H), 1,48 (s, 9 H), 3,31 (d, J = 6,10 Hz, 2 H), 6,38 (s, 1 H).
- 40
- 45 Una disolución de 1-(ciclopropilmetil)hidrazin-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (18,0 g, 62,9 mmoles) y HCl en dioxano (4 N, 100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se filtró, se lavó con éter (20 mL), y se secó para proporcionar el compuesto del título (9,50 g, 59,7 mmoles, rendimiento 95%), que se utilizó en la siguiente etapa. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,22-0,34 (m, 2 H), 0,46-0,58 (m, 2 H), 0,91-1,06 (m, 1 H), 2,79 (d, J = 7,12 Hz, 2 H), 5,91 (s, 5 H); EM (DCI) m/z 87 [M + H]<sup>+</sup>.
- 50 Ejemplo 3B
- hidrocloruro de 3-terc-butil-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-amina
- 55 Una mezcla del Ejemplo 3A (13,5 g, 85 mmoles) y 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (11,7 g, 93 mmoles) en etanol (100 mL) se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (20 mL). El precipitado de color blanco resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para proporcionar 17,5 g (90%) del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,42-0,54 (m, 4 H), 1,16 - 1,27 (m, 1 H), 1,28 (s, 9 H), 4,38 (d, J = 0,12 Hz, 2 H), 4,80 (ancho, 2 H), 5,53 (s, 1 H), 15,5 (ancho, 1 H); EM (DCI) m/z 194 [M + H]<sup>+</sup>.
- 60 Ejemplo 3 C
- N-(3-terc-butil-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

A una mezcla del Ejemplo 3B (13 g, 56,6 mmoles) y piridina (18,3 mL, 226 mmoles) en dicloroetano (150 mL) se le añadió anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (15,73 mL, 113 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se añadieron a continuación agua (20 mL) y diclorometano (20 mL). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando Analogix® Intelliflash280™ (SiO<sub>2</sub>, hexano 0-40% en gradiente de acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (14,4 g, 88%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,21-0,33 (m, 2 H), 0,38-0,49 (m, 2 H), 1,4-1,16 (m, 1 H), 1,23 (s, 9 H), 3,82 (d, J = 6,78 Hz, 2 H), 6,17 (s, 1 H), 11,31 (s, 1 H); EM (ESI) m/z 289 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 3D

(E)-N-(5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-(2H)iliden)2,2,2-trifluoroacetamida

15 Una mezcla del Ejemplo 3C (11,6 g, 40 mmoles) y sulfato de dimetilo (20,2 g, 160 mmoles) en tolueno (10 mL) se calentó a 80°C durante 24 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando Analogix® Intelliflash280™ (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con un gradiente de hexano al 15-100% en disolvente B, disolvente B: acetato de etilo:metanol:trietilamina 10:1:0,5) para proporcionar el compuesto del título (8,7 g, rendimiento 72%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,41-0,53 (m, 4 H), 1,15-1,27 (m, 1 H), 1,38 (s, 9 H), 3,98 (s, 3 H), 4,20 (d, J = 7,12 Hz, 2 H), 6,70 (s, 1 H); EM (ESI) m/z 304 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 20 Ejemplo 3E

5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-(2H)-imina

25 Una mezcla de 3D (8,7 g, 28,8 mmoles) y una disolución de hidróxido de sodio (6N, 20 mL) en metanol (100 mL) se agitó a 50°C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (5,3 g, rendimiento 89%) en forma de un sólido de color blanco. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,37-0,44 (m, 2 H), 0,47-0,54 (m, 2 H), 1,7-1,20 (m, 1 H), 1,29-1,36 (m, 9 H), 3,78 (s, 3 H), 4,10 (d, J = 6,74 Hz, 2 H), 5,60 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H); EM (DCI +) m/z 208 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 3F

35 (E)-N-(5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-(2H)iliden)-2-bromo-5-(trifluorometil)benzamida

40 Una disolución de ácido 2-bromo-5-(trifluorometil)benzoico (10 g, 37,2 mmoles) en cloruro de tionilo (44,2 g, 372 mmoles) se calentó a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, y después sometió a destilación azeotrópica con tolueno para proporcionar cloruro de 2-bromo-5-(trifluorometil)benzoilo, que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

45 A una disolución del Ejemplo 3E (3,52 g, 17 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL) se le añadió hidróxido de sodio (2,72 g, 68 mmoles) en agua (5,00 mL), seguido de adición de una disolución de cloruro de 2-bromo-5-(trifluorometil)benzoilo (3,85 g, 17 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se diluyó con agua (20 mL) y acetato de etilo (30 mL). Las capas se separaron y el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando Analogix® Intelliflash280™ (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con un gradiente de hexano al 15-100% en disolvente B, disolvente B: acetato de etilo:metanol:trietilamina 10:1:0,5) para proporcionar el compuesto del título (6,3 g, 93%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,41-0,52 (m, 4 H) 1,13-1,27 (m, 1 H) 1,40 (s, 9 H) 3,94 (s, 3 H) 4,20 (d, J = 6,74 Hz, 2 H) 6,83 (s, 1 H) 7,54 (dd, J = 8,53, 2,18 Hz, 1 H) 7,77-7,82 (m, 2 H); EM (ESI) m/z 458 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 55 Ejemplo 3 G

(E)-trimetil-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-en-2-iloxi)silano

60 A una disolución de trimetil(2-metilbut-3-in-2-iloxi)silano (1,5 g, 9,6 mmoles) en tetrahidrofurano (15 mL) se le añadió 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,79 mL, 19,2 mmoles), seguido de dímero de 9-BBN (0,117 g, 0,480 mmoles). La mezcla se calentó a 60°C durante 24 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se sofocó mediante la adición cuidadosa de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 mL). Los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando Analogix® Intelliflash280™ (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-60% en hexanos) para proporcionar el



compuesto del título (600 mg, rendimiento 22%). RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,06-0,08 (m, 9 H) 1,19 (s, 12 H) 1,25 (s, 6 H) 5,41 (d, J = 17,85 Hz, 1 H) 6,53 (d, J = 17,85 Hz, 1 H); EM (DCI/ $NH_3$ ) m/z 285 (M + H) $^+$ .

#### Ejemplo 3H

5

N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-enil]-5-(trifluorometil)benzamida

10 A una disolución del Ejemplo 3F (500 mg, 1,091 mmoles) y del Ejemplo 3G (775 mg, 2,73 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (1 mL) y metanol (0,500 mL) se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (151 mg, 0,131 mmoles). Esta mezcla se calentó en un horno microondas (Discover Labmate, CEM Corporate) a 110°C durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y acetato de etilo, y se separaron las capas. El extracto orgánico se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando Analogix® Intelliflash280™ ( $SiO_2$ , eluyendo con un gradiente de hexano al 15-100% en disolvente B, disolvente B:acetato de etilo:metanol:triethylamina 10:1:0,5) para proporcionar el compuesto del título (160 mg, 0,345 mmoles, rendimiento 31,6%). RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 0,48-0,63 (m, 4 H) 1,16-1,23 (m, 1 H) 1,43 (s, 6 H) 1,45 (s, 9 H) 3,83 (s, 3 H) 4,22 (d, J = 6,74 Hz, 2 H) 6,30 (d, J = 16,26 Hz, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,47-7,61 (m, 3 H) 8,14 (s, 1 H); EM (DCI/ $NH_3$ ) m/z 464 (M + H) $^+$ .

#### 20 Ejemplo 4

N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-(trifluorometil)benzamida

25 Una mezcla del Ejemplo 3H (200 mg, 0,431 mmoles) y paladio sobre carbono al 10% (18,4 mg) en acetato de etilo (1 mL) y metanol (0,50 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el producto filtrado se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna utilizando Analogix® Intelliflash280™ ( $SiO_2$ , eluyendo con un gradiente de hexano al 15-100% en disolvente B, disolvente B:acetato de etilo:metanol:triethylamina 10:1:0,5) proporcionó el compuesto del título (150 mg, 75%). RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 0,50-0,63 (m, 4 H) 1,5-1,13 (m, 1 H) 1,20 (s, 6 H) 1,44 (s, 9 H) 1,88-1,94 (m, 2 H) 3,9 - 3,16 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,26 (d, J = 5,95 Hz, 2 H) 7,02 (s, 1 H) 7,29 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,47 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H). EM (DCI/ $NH_3$ ) m/z 466 (M + H) $^+$ . Análisis elemental: Calculado para  $C_{25}H_{34}F_3N_3O_2 \cdot 0,4 CH_2Cl_2 \cdot 1,9 H_2O$ : C, 57,16; H, 7,29; N, 7,87; Encontrado: C, 57,55; H, 7,40; N, 7,47.

#### 35 Ejemplo 5

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-propil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-enil]-5-(trifluorometil)benzamida

#### 40 Ejemplo 5A

3-terc-butil-1-propil-1H-pirazol-5-amina

45 Una mezcla de oxalato de propilhidrazina (5,0 g, 30,5 mmoles) y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (3,8 g, 30,5 mmoles) en 60 mL de etanol absoluto se calentó a 85°C durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se lavó con éter dietílico y se secó. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con  $NaHCO_3$  al 10%, agua, salmuera, se secó con  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (5,3 g, 29 mmoles, rendimiento 96%). RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,82 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,14 (s, 9 H), 1,54-1,70 (m, 2 H), 3,63-3,75 (m, 2 H), 4,89 (s, 2 H), 5,10 (s, 1 H). EM (ESI $^+$ ) m/z 182,0 (M + H) $^+$ .

50

#### Ejemplo 5B

N-(3-terc-butil-1-propil-1H-pirazol-5-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

55 Se añadió anhídrido trifluoroacético (1,9 mL, 13,2 mmoles) a una disolución a 0°C de triethylamina (5,5 mL, 39,7 mmoles) y del Ejemplo 5A (2,4 g, 13,2 mmoles) en 25 mL de diclorometano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (el disolvente A es hexano:EtOAc:triethylamina (3:1:0,2); el disolvente B es hexano:EtOAc:MeOH:triethylamina (2:2:1:0,2); eluyendo con un gradiente de disolvente A al 100% a disolvente B al 100% sobre 300 mL, a continuación isocrática con el disolvente B para 1000 mL) para proporcionar el compuesto del título (2,9 g, 10,5 mmoles, rendimiento 79%). RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,80 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,22 (s, 9 H), 1,62-1,74 (m, 2 H), 3,85 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 6,15 (s, 1 H), 11,31 (s, 1 H). EM (DCI/ $NH_3$ ) m/z 278,2 (M + H) $^+$ .

60

#### Ejemplo 5 C

(E)-N-(5-terc-butil-1-metil-2-propil-1H-pirazol-3-(2H)iliden)-2,2,2-trifluoroacetamida

Una mezcla del Ejemplo 5B (2,9 g, 10,5 mmoles) y sulfato de dimetilo (3,0 mL, 31,4 mmoles) en 10 mL de tolueno se calentó a 90°C durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía (el disolvente A es hexano:EtOAc:trietilamina (1:1:0,2); el disolvente B es hexano:EtOAc:MeOH:trietilamina (2:2:1:0,2); eluyendo con un gradiente de disolvente A al 100% a disolvente B al 100% sobre 600 mL, a continuación isocrática con el disolvente B para 600 mL) proporcionó el compuesto del título (1,5 g, 5,2 mmoles, rendimiento 49%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,82 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,37 (s, 9 H), 1,60-1,72 (m, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 4,25 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 6,69 (s, 1 H). EM (DCI/NH $_3$ ) m/z 292,3 (M + H) $^+$ .

Ejemplo 5D

5-terc-butil-1-metil-2-propil-1H-pirazol-3-(2H)-imina

A una disolución del Ejemplo 5C (1,0 g, 3,4 mmoles) en MeOH (5 mL) se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio (0,7 g, 17,2 mmoles, 1 mL). La disolución se agitó a 50°C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se concentró. El residuo se diluyó con diclorometano y agua, la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO $_4$ , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La cristalización en MeOH/EtOAc proporcionó el compuesto del título (0,5 g, 2,6 mmoles, rendimiento 75%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,31 (s, 9 H), 1,48-1,69 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 4,09 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 5,74 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H). EM (DCI/NH $_3$ ) m/z 196,1 (M + H) $^+$ .

Ejemplo 5E

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-propil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-enil]-5-(trifluorometil)benzamida

A una disolución del Ejemplo 5D (0,15 g, 0,77 mmoles), el Ejemplo 1F (0,18 g, 0,64 mmoles), y trietilamina (0,214 mL, 1,54 mmoles) en THF (2,5 mL) se le añadió cianofosfonato de dietilo (0,16 mL, 0,96 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía (el disolvente A es hexano:acetato de etilo:trietilamina (1:1:0,1); el disolvente B es hexano:acetato de etilo:metanol:trietilamina (2:2:1:0,2); eluyendo con un gradiente de disolvente A al 100% a disolvente B al 100% sobre 750 mL) proporcionó el compuesto del título (0,11 g, 0,24 mmoles, rendimiento 38%). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, piridina- $d_5$ )  $\delta$  ppm 0,81 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,20 (s, 9 H), 1,61 (s, 6 H), 1,65-1,71 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 4,37 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 6,76 (d, J = 16,2 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,65 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,48 (d, J = 16,2 Hz, 1 H), 8,75 (s, 1 H). EM (DCI/NH $_3$ ) m/z 452,4 (M + H) $^+$ .

Ejemplo 6

N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-enil]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 6A

4-metilbencenosulfonato de ciclobutilmetilo

A una disolución de ciclobutanometanol (11,0 mL, 116 mmoles) en CH $_2$ Cl $_2$  se le añadió DMAP (35 mL) y piridina (35 mL) (0,71 g, 5,81 mmoles) seguido de cloruro de p-toluenosulfonilo (22,1 g, 116 mmoles). Esta mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 16 horas y después se sofocó con HCl acuoso al 5% (40 mL) y se diluyó con CH $_2$ Cl $_2$  (20 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH $_2$ Cl $_2$  (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na $_2$ SO $_4$ , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna (SiO $_2$ , eluyendo con hexanos al 75% en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (24,7 g, 103 mmoles, rendimiento 89%). EM (DCI/NH $_3$ ) m/z 258 (M + NH $_4$ ) $^+$ .

Ejemplo 6B

3-terc-butil-1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-5-amina

A una disolución de 6A (24,7 g, 103 mmoles) en EtOH (130 mL) se le añadió hidrato de hidrazina (7,51 mL, 154 mmoles). Esta mezcla se calentó a reflujo (85°C) y se dejó agitando durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se añadió 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (19,3 g, 154 mmoles) y la mezcla se calentó de nuevo a reflujo (85°C). La mezcla se dejó agitando durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH $_2$ Cl $_2$  (50 mL) y se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO $_3$  (30 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH $_2$ Cl $_2$  (3 X 10 mL). Los

extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con hexanos al 50%/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (12,4 g, 59,6 mmoles, rendimiento 58%). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 208 (M + H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 6C

N-(3-terc-butil-1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-5-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

10 A una disolución del Ejemplo 6B (12,3 g, 59,5 mmoles) y trietilamina (24,9 mL, 179 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) a 0°C se le añadió anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (8,3 mL, 59,5 mmoles) gota a gota una mediante bomba de jeringa durante 20 min. El baño de hielo se retiró una vez completada la adición y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos al 40%/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (16,2 g, 53,4 mmoles, rendimiento 90%). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 304 (M + H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 6D

(E)-N-(5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-(2H)iliden)-2,2,2-trifluoroacetamida

20 A una disolución del Ejemplo 6C (16,2 g, 53,4 mmoles) en tolueno (100 mL) se le añadió trifluorometanosulfonato de metilo (10,1 g, 61,4 mmoles). Esta mezcla se calentó a 100°C y se dejó agitando durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con agua (20 mL) y acetona (200 mL). Esta disolución se dejó agitando durante 1 hora a continuación se añadió NH<sub>4</sub>OH concentrado (30 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos y a continuación se concentró parcialmente a presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y salmuera (15 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con un gradiente de hexanos al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a MeOH al 10% en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (9,75 g, 30,7 mmoles, rendimiento 58%). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 318 (M + H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 6E

5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-(2H)-imina

35 A una disolución del Ejemplo 6D (9,75 g, 30,7 mmoles) en MeOH (50 mL) se le añadió hidróxido de sodio (6,14 g, 154 mmoles) en agua (10 mL). Esta mezcla se agitó a 50°C durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) y H<sub>2</sub>O (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (7,8 g, 35,2 mmoles, rendimiento 115%). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 222 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6F

45 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-enil]-5-(trifluorometil)benzamida

50 A una disolución del Ejemplo 6E (1,0 g, 4,52 mmoles) y el Ejemplo 1F (1,24 g, 4,52 mmoles) en THF (15 mL) se le añadió Et<sub>3</sub>N (1,57 mL, 11,3 mmoles), seguido de fosfonato de dietilo (1,03 mL, 6,78 mmoles). Esta mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con un gradiente de hexanos al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et<sub>3</sub>N 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (1,04 g, 2,18 mmoles, rendimiento 48%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,43 (s, 6 H) 1,43 (s, 9 H) 1,84-1,96 (m, 4 H) 1,99-2,10 (m, 2 H) 2,60-2,76 (m, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 4,36 (d, J = 7,1 Hz, 2 H) 6,31 (d, J = 16,3 Hz, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 7,47-7,65 (m, 3 H) 8,20 (s, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 478 (M + H)<sup>+</sup>; Análisis elemental calculado para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 0,3 H<sub>2</sub>O: C, 64,66; H, 7,22; N, 8,70; Encontrado: C, 64,56; H, 7,11; N, 8,84.

Ejemplo 7

60 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-(trifluorometil)benzamida

Una mezcla del Ejemplo 6F (0,82 g, 1,72 mmoles) y Pd/C al 10% (0,18 g, 0,17 mmoles) en etanol (20 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) a temperatura ambiente durante 64 horas. El recipiente se purgó con nitrógeno y a continuación la mezcla se filtró a través de Celite. El producto filtrado se concentró a presión reducida y

el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con un gradiente de hexanos al 10%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et<sub>3</sub>N 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (0,50 g, 1,04 mmoles, rendimiento 61%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,20 (s, 6 H) 1,46 (s, 9 H) 1,76-1,84 (m, 2 H) 1,85-1,96 (m, 4 H) 1,98-2,10 (m, 2 H) 2,69-2,82 (m, 1 H) 2,99-3,09 (m, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,41 (d, J = 7,5 Hz, 2 H) 6,80 (s, 1 H) 7,40-7,45 (m, 1 H) 7,54 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 480 (M + H)<sup>+</sup>; Análisis elemental calculado para C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 65,12; H, 7,57; N, 8,76; Encontrado: C, 64,95; H, 7,39; N, 8,85.

## Ejemplo 8

10 N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-propil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-(trifluorometil)benzamida

15 Una mezcla del Ejemplo 5E (0,25 g, 0,55 mmoles) y paladio sobre carbono al 10% (60 mg) en 20 mL de EtOH al 100% se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de Celite (lavado de EtOH) y el producto filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con un gradiente de diclorometano al 100% a MeOH al 10% en diclorometano sobre 600 mL, a continuación isocrática para 300 mL) para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, 0,33 mmoles, rendimiento 60%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,20 (s, 6 H), 1,47 (s, 9 H), 1,73-1,84 (m, 4 H), 2,98-3,07 (m, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 4,27-4,35 (m, 2 H), 6,81 (s, 1 H), 7,40-7,46 (m, 1 H), 7,52 - 7,58 (m, 1 H), 7,76 (s, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 454,3 (M + H)<sup>+</sup>. Análisis elemental Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 1,2 H<sub>2</sub>O: C, 60,67; H, 7,72; N, 8,84. Encontrado: C, 60,70; H, 7,29; N, 8,50.

## Ejemplo 9

25 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(3-hidroxiacetidin-1-il)metil]-5-(trifluorometil)benzamida

## Ejemplo 9A

30 1-(ciclopropilmetil)hidrazin-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo

35 A una mezcla de ciclopropilmetanol (7,15 mL, 90 mmoles), hidrazin-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (6,30 g, 27,1 mmoles) y trifenilfosfina (28,5 g, 109 mmoles) en THF (100 mL) se le añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (25 g, 109 mmoles) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas y después se concentró. El óxido de trifenilfosfina sólido se separó por filtración. El producto filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 5-25% en hexano) para proporcionar 27,5 g (96%) del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,15 - 0,26 (m, 2 H), 0,42 - 0,54 (m, 2 H), 0,91-1,09 (m, 1 H), 1,47 (s, 9 H), 1,48 (s, 9 H), 3,31 (d, J = 6,10 Hz, 2 H), 6,38 (s, 1H).

## Ejemplo 9B

dihidrocloreto de (ciclopropilmetil)hidrazina

45 Una mezcla del Ejemplo 9A (27,5 g, 96 mmoles) y HCl 4 M en dioxano (80 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El sólido de color blanco se recogió por filtración (lavado de Et<sub>2</sub>O) y se secó para proporcionar 15,3 g (100%) del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,22 - 0,34 (m, 2 H), 0,46 - 0,58 (m, 2 H), 0,91-1,06 (m, 1 H), 2,79 (d, J = 7,12 Hz, 2 H), 5,91 (s, 5 H); EM (DCI) m/z 87 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 9C

50 hidrocloreto de 3 terc-butil-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-amina

55 Una mezcla del Ejemplo 9B (13,5 g, 85 mmoles) y 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (11,69 g, 93 mmoles) en etanol (100 mL) se calentó a reflujo (temperatura del baño de aceite de 90°C) durante 6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (20 mL). El sólido de color blanco resultante se recogió por filtración (lavado de Et<sub>2</sub>O) y se secó para proporcionar 17,5 g (90%) del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,42 - 0,54 (m, 4 H), 1,16 - 1,27 (m, 1 H), 1,28 (s, 9 H), 4,02 (d, J = 7,12 Hz, 2 H), 5,53 (s, 1 H), 6,91 (s, 2 H), 14,05 (s, 1 H); EM (DCI) m/z 294 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 9D

N-(3-terc-butil-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

A la mezcla del Ejemplo 9C (13 g, 56,6 mmoles) y piridina (18,31 mL, 226 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) se le añadió anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (15,7 mL, 113 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación se añadieron agua (20 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). Las capas se separaron y el extracto orgánico se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, y después se concentró. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10-40%/hexanos) proporcionó 4,35 g (88%) del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,21-0,33 (m, 2 H), 0,38 - 0,49 (m, 2 H), 1,04 - 1,16 (m, 1 H), 1,23 (s, 9 H), 3,82 (d, J = 6,78 Hz, 2 H), 6,17 (s, 1 H), 11,31 (s, 1 H); EM (ESI) m/z 289 [M + H]<sup>+</sup>, 287 [M - H].

#### 10 Ejemplo 9E

(E)-N-(5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-(2H)iliden)-2,2,2-trifluoroacetamida

15 Una mezcla del Ejemplo 9D (11,6 g, 40 mmoles) y sulfato de dimetilo (20,2 g, 160 mmoles) en tolueno (10 mL) se calentó a 80°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano al 10-50% en disolvente B, disolvente B: acetato de etilo:metanol:trietilamina 10:1:0,5) para proporcionar 8,7 g (72%) del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,41 - 0,53 (m, 4 H), 1,15 - 1,27 (m, 1 H), 1,38 (s, 9 H), 3,98 (s, 3 H), 4,20 (d, J = 7,12 Hz, 2 H), 6,70 (s, 1 H); EM (ESI) m/z 304 [M + H]<sup>+</sup>, 302 [M - H].

#### 20 Ejemplo 9F

5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-(2H)-imina

25 Una mezcla del Ejemplo 9E (8,7 g, 28,8 mmoles) y NaOH acuoso 6N (20 mL) en MeOH (100 mL) se agitó a 50°C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron para proporcionar 5,3 g (89%) del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,37-0,44 (m, 2 H), 0,47 - 0,54 (m, 2 H), 1,7 - 1,20 (m, 1 H), 1,29-1,36 (m, 9 H), 3,78 (s, 3 H), 4,10 (d, J = 6,74 Hz, 2 H), 5,60 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H); EM (DCI +) m/z 208 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 30 Ejemplo 9G

35 (E)-N-(5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-(2H)iliden)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

Al Ejemplo 9F (3,52 g, 17 mmoles) en THF (20 mL) se le añadió hidróxido de sodio (2,72 g, 68 mmoles) en agua (5,00 mL) seguido de la adición de cloruro de 2-bromo-5-(trifluorometil)benzoílo (3,85 g, 17 mmoles) en THF (5 mL) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se añadieron agua (20 mL) y acetato de etilo (30 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía instantánea (gel de sílice; eluyendo con un gradiente de hexanos al 10-50% en disolvente B, disolvente B: acetato de etilo:metanol:trietilamina 10:1:0,5) proporcionó 6,3 g (93%) del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,42 - 0,56 (m, 4 H), 1,15 - 1,29 (m, 1 H), 1,42 (m, 9 H), 3,95 (s, 3 H), 4,24 (d, J = 7,14 Hz, 2 H), 6,84 (s, 1 H), 7,33-7,43 (m, 1 H), 7,70-7,78 (m, 1 H), 8,12 (dd, J = 6,74, 2,38 Hz, 1 H); EM (DCI +) m/z 398 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 45 Ejemplo 9H

(E)-N-(5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-(2H)-iliden)-2-formil-5-(trifluorometil)benzamida

50 A la disolución de bromuro de isopropilmagnesio (3 mL, 2,97 mmoles, disolución 1,0 M en THF) se le añadió n-butil-litio (2,4 mL, 5,93 mmoles, disolución 2,5 M en hexano). La mezcla se enfrió a -78°C, y a continuación se añadió una disolución del Ejemplo 9G (0,680 g, 1,48 mmoles) en THF (2 mL) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C a continuación se añadió DMF (0,460 mL, 5,93 mmoles), y la mezcla se dejó calentando a temperatura ambiente. La mezcla se sofocó con disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexanos al 5-50% en disolvente B, disolvente B: acetato de etilo:metanol:trietilamina 10:1:0,5) proporcionó el compuesto del título (560 mg, 1,374 mmoles, rendimiento 93%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,42-0,52 (m, 4 H), 1,24-1,36 (m, 1 H), 1,42 (s, 9 H), 3,98 (s, 3 H), 4,30 (d, J = 7,14 Hz, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 7,33-7,43 (m, 1 H), 7,70-7,78 (m, 1 H), 8,7 (dd, J = 6,74, 2,38 Hz, 1 H), 10,58 (s, 1 H); EM (ESI) m/z 408 [M + H]<sup>+</sup>, 406 [M - H].

#### 60 Ejemplo 9I

N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(3-hidroxiazetidín-1-il)metil]-5-(trifluorometil)benzamida

5 A una mezcla del Ejemplo 9H (100 mg, 0,245 mmoles) e hidrocloreuro de azetidín-3-ol (53,8 mg, 0,491 mmoles) en disolución tampón de pH 4 (4 mL) (ácido acético y acetato de sodio en MeOH) se le añadió cianoborohidruro de sodio (31 mg, 0,49 mmoles) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula de 7 µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%:acetato de amonio 10 mM durante 8 min (tiempo de ejecución 10 min) a una velocidad de flujo de 40 mL/min para proporcionar 37,1 mg (32,5%) del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,49-0,68 (m, 4 H), 1,5 - 1,19 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H), 3,94 (s, 3 H), 4,2 - 4,12 (m, 2 H), 4,12 - 4,22 (m, 2 H), 4,29 (d, J = 7,12 Hz, 2 H), 4,49-4,59 (m, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 5,07 (s, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 7,64-7,69 (m, 2 H), 8,33 (s, 1 H); EM (ESI) m/z 465 [M + H]<sup>+</sup>, 463 [M - H]<sup>-</sup>.

15 Ejemplo 10

N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)metil]-5-(trifluorometil)benzamida

20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento 35% utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 91, sustituyendo hidrocloreuro de azetidín-3-ol por hidrocloreuro de 3-metilazetidín-3-ol. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,49-0,66 (m, 4 H), 1,5 - 1,18 (m, 1 H), 1,45 (s, 9 H), 1,51 (s, 3 H), 1,92-2,04 (m, 1 H), 3,5 - 3,16 (m, 2 H), 3,39 (d, J = 8,48 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,23 (d, J = 6,78 Hz, 4 H), 7,03 (s, 1 H), 7,51-7,57 (m, 1 H), 7,62-7,68 (m, 1 H), 8,17 (d, J = 1,70 Hz, 1 H); EM (ESI) m/z 479 [M + H]<sup>+</sup>, 477 [M - H]<sup>-</sup>.

Ejemplo 11

30 3-[2-({[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]amino}carbonil)-4-(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo

Ejemplo 11A

35 (E)-2-bromo-N-(5-terc-butil-2-butil-1-metil-1H-pirazol-3-(2H)iliden)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título (rendimiento 57%) se preparó y se aisló utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3F, sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 3E. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,89 (t, J = 7,34 Hz, 3 H) 1,23-1,34 (m, 2 H) 1,39 (s, 9 H) 1,56-1,68 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,27 (t, J = 7,34 Hz, 2 H) 6,80 (s, 1 H) 7,55 (dd, J = 8,73, 1,98 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 8,33 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 1,98 Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 466 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 11B

45 3-[2-({[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]amino}carbonil)-4-(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo

A una mezcla del Ejemplo 11A (400 mg, 0,869 mmoles), acetato de paladio (19,5 mg, 0,087 mmoles), dicitohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (71,3 mg, 0,174 mmoles) se le añadió una disolución de bromuro de (3-etoxi-3-oxopropil)zinc (II) (4,17 mL, 2,085 mmoles) en tetrahidrofurano. Esta mezcla se calentó a 65°C durante 12 horas y después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando Analogix® Intelliflash280™ (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con un gradiente de hexanos al 15-100% en disolvente B, disolvente B: acetato de etilo:metanol:trietilamina 10:1:0,5) para proporcionar el compuesto del título (410 mg, 0,851 mmoles, rendimiento 98%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,96 (t, J = 7,29 Hz, 3 H) 1,19 - 1,23 (m, 3 H) 1,37-1,41 (m, 2 H) 1,44 (s, 9 H) 1,64-1,74 (m, 2 H) 2,73-2,78 (m, 2 H) 3,40 (t, J = 7,46 Hz, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 4,10 (c, J = 7,12 Hz, 2 H) 4,25-4,39 (m, 2 H) 6,91-7,01 (m, 1 H) 7,31-7,33 (m, 1 H) 7,48 (dd, J = 8,14, 1,36 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 482 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 12

60 N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)metil]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 12A

(E)-N-(5-terc-butil-2-butil-1-metil-1H-pirazol-3-(2H)iliden)-2-formil-5-(trifluorometil)benzamida

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 9H, sustituyendo el Ejemplo 9G por el Ejemplo 1A. LCEM (APCI<sup>+</sup>) m/z 410 [M + H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 12B

10 N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)metil]-5-(trifluorometil)benzamida

15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 35% como se describe en el Ejemplo 91, sustituyendo el Ejemplo 9H por el Ejemplo 12A y sustituyendo el hidrocloreto de azetidín-3-ol por el hidrocloreto de 3-metilazetidín-3-ol. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,98 (t, J = 1,5 Hz, 3 H), 1,33-1,41 (m, 2 H), 1,44 (s, 9 H), 1,52 (s, 3 H), 1,63-1,76 (m, 2 H), 2,99-3,28 (m, 2 H), 3,41 (d, J = 6,74 Hz, 2 H), 3,49 (s, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 4,29 (t, J = 7,54 Hz, 4 H), 7,01 (s, 1 H), 7,51-7,57 (m, 1 H), 7,67 (d, J = 7,93 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H); EM (ESI) m/z 481 [M + H]<sup>+</sup>, 479 [M - H]<sup>-</sup>.

Ejemplo 13

20 N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidín-1-il]metil]-5-(trifluorometil)benzamida

25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento 33% como se describe en el Ejemplo 91, sustituyendo el Ejemplo 12A por el Ejemplo 9H y reemplazando el hidrocloreto de azetidín-3-ol por el hidrocloreto de (R)-pirrolidín-3-ol. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,86 (t, J = 7,48 Hz, 3 H), 1,24 (s, 9 H), 1,29-1,36 (m, 2 H), 1,61-1,70 (m, 2 H), 2,12 - 2,23 (m, 1 H), 2,22-2,36 (m, 1 H), 3,22-3,34 (m, 1 H), 3,46-3,65 (m, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 4,42-4,49 (m, 2 H), 4,70-4,78 (m, 1 H), 5,1 - 5,7 (m, 2 H); EM (ESI) m/z 481 [M + H]<sup>+</sup>, 479 [M - H]<sup>-</sup>.

30 Ejemplo 14

N-[(3E)-5-terc-butil-2-(3-metoxipropil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-enil]-5-(trifluorometil)benzamida

35 Ejemplo 14A

4-metilbencenosulfonato de 3-metoxipropilo

40 A una disolución de 3-metoxipropan-1-ol (15,9 mL, 166 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 mL) y piridina (50 mL) se le añadió DMAP (1,0 g, 8,32 mmoles), seguido de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (31,7 g, 166 mmoles). Esta mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 72 horas, a continuación se sofocó con HCl acuoso al 5% (30 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con hexanos al 75% en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (31 g, 127 mmoles, rendimiento 76%). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 262 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

45 Ejemplo 14B

3-terc-butil-1-(3 metoxipropil)-1H-pirazol-5-amina

50 A una disolución del Ejemplo 14A (31 g, 127 mmoles) en EtOH (150 mL) se le añadió hidrato de hidrazina (8,0 mL, 165 mmoles). Esta mezcla se calentó a reflujo (85°C) y se dejó agitando durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se añadió 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (20,7 g, 165 mmoles) y la mezcla se calentó de nuevo a reflujo (85°C) y se agitó durante 6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) y se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con un gradiente de hexanos al 50% en EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et<sub>3</sub>N 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (11,4 g, 54,0 mmoles, rendimiento 43%). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 212 (M + H)<sup>+</sup>.

60 Ejemplo 14C

N-(3-terc-butil-1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-5-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

5 A una disolución del Ejemplo 14B (11,4 g, 54,0 mmoles) y trietilamina (22,6 mL, 162 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (130 mL) a 0°C se le añadió anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (8,3 mL, 59,3 mmoles) gota a gota mediante una bomba de jeringa durante 20 min. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con hexanos al 40%/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (16,2 g, 52,7 mmoles, rendimiento 98%). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 308 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 14D

10 (E)-N-(5-terc-butil-2-(3-metoxipropil)-1-metil-1H-pirazol-3-(2H)iliden)-2,2,2-trifluoroacetamida

15 A una disolución del producto del Ejemplo 14C (16,2 g, 52,7 mmoles) en tolueno (100 mL) se le añadió trifluorometanosulfonato de metilo (8,7 mL, 79 mmoles). Esta mezcla se calentó a 100°C y se dejó agitando durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 mL) y acetona (~150 mL) se añadió hasta que la disolución se volvió homogénea. Esta disolución se dejó agitando durante 30 minutos después se añadió NH<sub>4</sub>OH concentrado (30 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se concentró parcialmente a presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL) y salmuera (15 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con un gradiente de hexanos al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a MeOH al 10% en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (13,1 g, 40,7 mmoles, rendimiento 77%). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 322 (M + H)<sup>+</sup>.

20

## Ejemplo 14E

25 5-terc-butil-2-(3 metoxipropil)-1-metil-1H-pirazol-3-(2H)-imina

30 A una disolución del producto del Ejemplo 14D (13,1 g, 40,7 mmoles) en MeOH (60 mL) se le añadió hidróxido de sodio (8,1 g, 204 mmoles) en agua (15 mL). Esta mezcla se agitó a 50°C durante 4 horas, y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y después se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) y H<sub>2</sub>O (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (8,67 g, 38,0 mmoles, rendimiento 93%). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 226 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 14F

35 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(3-metoxipropil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-enil]-5-(trifluorometil)benzamida

40 A una disolución del Ejemplo 14E (0,82 g, 3,64 mmoles) y el Ejemplo 1F (1,1 g, 4,0 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió Et<sub>3</sub>N (1,3 mL, 9,1 mmoles) seguido de fosfonato de dietilo (0,83 mL, 5,5 mmoles). Esta mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con un gradiente de hexanos al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et<sub>3</sub>N 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (1,05 g, 2,2 mmoles, rendimiento 60%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,41 (s, 6 H) 1,44 (s, 9 H) 1,95-2,10 (m, 2 H) 2,21 - 2,28 (m, 1 H) 3,26 (s, 3 H) 3,37 (t, J = 5,6 Hz, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 4,43 (t, J = 6,9 Hz, 2 H) 6,32 (d, J = 15,9 Hz, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,47-7,67 (m, 3 H) 8,14 (s, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 482 (M + H)<sup>+</sup>.

45

## Ejemplo 15

50 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(3-metoxipropil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-(trifluorometil)benzamida

55 Una mezcla del Ejemplo 14F (0,90 g, 1,9 mmoles) y Pd/C al 10% (0,20 g, 0,19 mmoles) en etanol (20 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de purgar el recipiente con nitrógeno, la mezcla se filtró a través de Celite. El producto filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con un gradiente de hexanos al 10%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (0,50 g, 1,03 mmoles, rendimiento 55%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,21 (s, 6 H) 1,42 (s, 9 H) 1,91 (dd, J = 7,5 Hz, 2 H) 1,96 - 2,06 (m, 2 H) 3,14 (dd, J = 7,5 Hz, 2 H) 3,31 (s, 3 H) 3,37 (t, J = 5,6 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 4,31-4,48 (m, 2 H) 7,01 (s, 1 H) 7,27-7,33 (m, 1 H) 7,43-7,53 (m, 1 H) 8,20 (s, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 484 (M + H)<sup>+</sup>; Análisis elemental calculado para C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 62,09; H, 7,50; N, 8,69; Encontrado; C, 61,91; H, 7,52; N, 8,60.

60

## Ejemplo 16



N- [(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)iliden]-2-[(3-hidroxiazetidín-1-il)metil]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 16A

5 (E)-N'-(5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N,N-dimetilformimidamida

Una mezcla de 5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (Aldrich) (10,0 g, 63,6 mmoles) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (26,3 mL, 197 mmoles) en 200 mL de tolueno se calentó a 100°C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió hexano. El sólido se recogió por filtración (lavado de hexano) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 16B

15 bromuro de (E)-5-terc-butil-3-butil-2-((dimetilamino)metilnamino)-1,3,4-tiadiazol-3-io

A una suspensión del Ejemplo 16A (1,00 g, 4,71 mmoles) en tolueno (10 mL) se le añadió 1-bromobutano (0,56 mL, 5,18 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C durante 12 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con hexanos. El sólido se recogió por filtración (lavado de hexano) para proporcionar el compuesto del título. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,23-1,36 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H), 1,70-1,84 (m, 2 H), 3,22 (s, 6 H), 4,29 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 8,54 (s, 1 H).

Ejemplo 16C

25 5-terc-butil-3-butil-1,3,4-tiadiazol-2 (3H)-imina

Una disolución del Ejemplo 16B (4 g, 11,45 mmoles) en HCl (1 N, 12,6 mL) se calentó a 65°C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con éter (2 X 20 mL). La fase acuosa se neutralizó a pH 7 con amoníaco concentrado y se extrajo con éter (2 X 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre  $SiO_2$  utilizando Analogix® Intelliflash280™ (hexanos-EtOAc: 0-80%) para proporcionar el compuesto del título. LC/MS m/z 214 (M + H) $^+$ .

Ejemplo 16D

35 ácido 2-formil-5-(trifluorometil)benzoico

A una disolución de n-butil litio (56,0 mL, 140 mmoles) en tetrahidrofurano (100 mL) a -78°C se le añadió una disolución de ácido 2-bromo-5-(trifluorometil)benzoico (17,9 g, 66,7 mmoles) en tetrahidrofurano (100 mL) durante 0,5 horas, momento en el cual la disolución se volvió de color rojo oscuro. Después de agitar durante 1 hora, se añadió N,N-dimetilformamida (50 mL, 646 mmoles) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó calentando hasta temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se enfrió a 0°C y a continuación se añadió una disolución de hidróxido de sodio (2 N, 120 mL). La mezcla se extrajo con éter (2 X 50 mL). La capa acuosa se separó y a esto se añadió ácido clorhídrico concentrado hasta que el pH fue ácido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó sobre Analogix® Intelliflash280™ ( $SiO_2$ , disolvente A al 7-100% en hexanos; disolvente A = hexano:acetato de etilo:ácido acético 3:1:0,1) durante 1 hora para obtener el compuesto del título (4,5 g, rendimiento 20,6 mmoles, 31%). RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 6,78 (ancho, 1 H) 7,93 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 8,13 - 8,20 (m, 2 H) 8,38 (ancho, 1 H); EM (DCI/ $NH_3$ ) m/z 236 (M +  $NH_4$ ) $^+$ .

50 Ejemplo 16E

(Z)-N-(5-terc-butil-3-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)iliden)-2-formil-5-(trifluorometil)benzamida

A una disolución del Ejemplo 16D (0,365 g, 1,672 mmoles) en DMF (10 mL) se le añadió tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,671 g, 2,090 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y a continuación se añadió el Ejemplo 16C (0,3 g, 1,393 mmoles), seguido de la adición de  $NEt_3$  (0,194 mL, 1,393 mmoles) para ajustar el pH a 5 ~ 6. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se sofocó con agua y se añadió EtOAc, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación utilizando Analogix® Intelliflash280™ ( $SiO_2$ , acetato de etilo al 0-100% en hexanos) proporcionó el compuesto del título (0,369 g, 0,892 mmoles, rendimiento 64%). RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,00 (t, J = 7,32 Hz, 3 H) 1,36-1,42 (m, 2 H) 1,44 (s, 9 H) 1,84-1,94 (m, 2 H) 4,40 (t, J = 7,32 Hz, 2 H) 7,80-7,84 (m, 1 H) 7,88-7,93 (m, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 10,80 (s, 1 H); EM (ESI) m/z 414 (M + H) $^+$ , 412 (M - H) $^-$ .

## Ejemplo 16F

N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)iliden]-2-[(3-hidroxiacetidin-1-il)metil]-5-(trifluorometil)benzamida

- 5 El compuesto del título se preparó y se aisló como se describe en el Ejemplo 91, sustituyendo el Ejemplo 16E por el Ejemplo 9H con un rendimiento de 23%. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,00 (t, J = 7,34 Hz, 3 H) 1,43 (s, 9 H) 1,85-1,98 (m, 2 H) 2,11-2,62 (m, 4 H) 3,26 (d, J = 6,74 Hz, 2 H) 3,80-3,89 (m, 2 H) 4,35-4,45 (m, 3 H) 4,46-4,56 (m, 1 H) 7,68-7,77 (m, 2 H) 8,51 (s, 1 H); EM (ESI) m/z 471 (M + H)<sup>+</sup>, 469 (M - H)<sup>-</sup>.

## 10 Ejemplo 17

N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)iliden]-2-[(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)metil]-5-(trifluorometil)benzamida

- 15 El compuesto del título se preparó y se aisló como se describe en el Ejemplo 91, sustituyendo el Ejemplo 16E por el Ejemplo 9H, y sustituyendo el hidrocloreto de 3-metilazetidin-3-ol por hidrocloreto de azetidin-3-ol con un rendimiento de 52,5%. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,94 (t, J = 1,34 Hz, 3 H) 1,28-1,36 (m, 2 H) 1,37 (s, 3 H) 1,40 (s, 9 H) 1,78-1,89 (m, 2 H) 2,89 (d, J = 7,14 Hz, 2 H) 3,25 (d, J = 7,14 Hz, 2 H) 4,12 (s, 2 H) 4,38 (t, J = 7,14 Hz, 2 H) 5,14 (s, 1 H) 7,76-7,87 (m, 2 H) 8,28 (s, 1 H); EM (ESI) m/z 485 (M + H)<sup>+</sup>, 483 (M - H)<sup>-</sup>.

20

## Ejemplo 18

N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)iliden]-2-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]metil]-5-(trifluorometil)benzamida

- 25 El compuesto del título se preparó y se aisló como se describe en el Ejemplo 91, sustituyendo el Ejemplo 16E por el Ejemplo 9H, y sustituyendo (S)-pirrolidin-3-ol por hidrocloreto de azetidin-3-ol con un rendimiento de 45%. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,93 (t, J = 7,34 Hz, 3 H) 1,27-1,37 (m, 2 H) 1,40 (s, 9 H) 1,47-1,62 (m, 1 H) 1,76-1,89 (m, 2 H) 1,89-2,03 (m, J = 12,69, 6,74 Hz, 1 H) 2,33 (dd, J = 9,52, 3,57 Hz, 1 H) 2,39-2,47 (m, 1 H) 2,54-2,73 (m, 2 H) 4,09 (d, J = 7,14 Hz, 2 H) 4,13 - 4,20 (m, 1 H) 4,37 (t, J = 6,94 Hz, 2 H) 4,66 (d, J = 4,76 Hz, 1 H) 7,80-7,89 (m, 2 H) 8,22 (s, 1 H); EM (ESI) m/z 485 (M + H)<sup>+</sup>, 483 (M - H)<sup>-</sup>.

30

## Ejemplo 19

N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)iliden]-2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]metil]-5-(trifluorometil)benzamida

- 35 El compuesto del título se preparó y se aisló como se describe en el Ejemplo 91, sustituyendo el Ejemplo 16E por el Ejemplo 9H, y sustituyendo (R)-pirrolidin-3-ol por hidrocloreto de azetidin-3-ol con un rendimiento de 45%. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,93 (t, J = 7,29 Hz, 3 H) 1,28-1,36 (m, 2 H) 1,39 (s, 9 H) 1,46-1,62 (m, 1 H) 1,76-1,89 (m, 2 H) 1,90-2,04 (m, 1 H) 2,29-2,47 (m, 2 H) 2,57-2,73 (m, 2 H) 4,09 (d, J = 7,80 Hz, 2 H) 4,13 - 4,23 (m, 1 H) 4,37 (t, J = 7,12 Hz, 2 H) 4,69 (d, J = 4,41 Hz, 1 H) 7,80-7,91 (m, 2 H) 8,22 (s, 1 H); EM (ESI) m/z 485 (M + H)<sup>+</sup>, 483 (M - H)<sup>-</sup>.

40

## Ejemplo 20

N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)iliden]-2-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)benzamida

- 45 El Ejemplo 20 era un subproducto del Ejemplo 19. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,00 (t, J = 7,29 Hz, 3 H) 1,44 (s, 9 H) 1,48-1,62 (m, 4 H) 1,82-2,00 (m, 2 H) 4,44 (t, 2 H) 4,83 (s, 1 H) 7,53 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 7,70 (dd, J = 7,80, 1,36 Hz, 1 H) 8,61 (d, J = 1,70 Hz, 1 H); EM (ESI) m/z 416 (M + H)<sup>+</sup>, 414 (M - H)<sup>-</sup>.

50

## Ejemplo 21

1-[2-([(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)iliden]amino)carbonil]-4-(trifluorometil)bencil]azetidin-3-carboxilato de metilo

55

## Ejemplo 21A

ácido (Z)-1-(2-(5-terc-butil-3-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-ilidencarbamoil)-4-(trifluorometil)bencil)azetidin-3-carboxílico

- 60 El compuesto del título se preparó y se aisló como se describe en el Ejemplo 91, sustituyendo el Ejemplo 16E por el Ejemplo 9H, y sustituyendo el hidrocloreto de azetidin-3-carboxilato de metilo por hidrocloreto de azetidin-3-ol con un rendimiento de 46%. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,00 (t, 3 H) 1,35-1,42 (m, 2 H) 1,44 (s, 9 H) 1,86-1,98 (m, 2 H) 3,28-3,40 (m, 1 H) 4,03 (t, J = 9,52 Hz, 2 H) 4,34 (dd, J = 9,72, 4,56 Hz, 2 H) 4,43 (t, J = 7,14 Hz, 2 H) 4,82 (s, 2

H) 7,75 (dd, J = 8,13, 1,78 Hz, 1 H) 7,97 (d, J = 8,33 Hz, 1 H) 8,59 (d, J = 1,59 Hz, 1 H); (ESI) m/z 499 (M + H)<sup>+</sup>, 497 (M - H)<sup>-</sup>.

Ejemplo 21B

5 1-[2-(((2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)iliden)amino)carbonil)-4-(trifluorometil)bencil]azetidina-3-carboxilato de metilo

10 A una disolución del Ejemplo 21 A (200 mg, 0,401 mmoles) en MeOH se añadió (diazometil)trimetilsilano (1 mL, 2 M en éter). La reacción se concentró para obtener el compuesto del título (170 mg, 0,332 mmoles, rendimiento 83%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,96-1,04 (m, 3 H) 1,35-1,47 (m, 2 H) 1,43 (s, 9 H) 1,85-1,96 (m, 2 H) 3,29-3,50 (m, 3 H) 3,54-3,67 (m, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 4,26 (s, 2 H) 4,41 (t, J = 7,12 Hz, 2 H) 7,64-7,79 (m, 2 H) 8,48 (s, 1 H); (ESI) m/z 513 (M + H)<sup>+</sup>, 511 (MH)<sup>-</sup>.

15 Ejemplo 22

N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[[3-(1-hidroxi-1-metiletil)azetidina-1-il]metil]-5-(trifluorometil)benzamida

20 A una disolución del Ejemplo 21B (140 mg, 0,273 mmoles) en THF (4 mL) se le añadió bromuro de metilmagnesio (130 mg, 1,092 mmoles) a 0°C (1 mL, disolución 1,4 M en tolueno/THF 75:25), controlado mediante LC/MS hasta que se consumió la sustancia de partida. La reacción se sofocó con NH<sub>4</sub>Cl, y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía utilizando Analogix® Intelliflash280™ (SiO<sub>2</sub>, disolvente A al 0-30% en EtOAc, disolvente A = MeOH/NEt<sub>3</sub> 9:1) para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 0,039 mmoles, rendimiento 14,28%). RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,00 (t, J = 7,32 Hz, 3 H) 1,14 (s, 6 H) 1,39-1,43 (m, 2 H) 1,44 (s, 9 H) 1,84-1,97 (m, 2 H) 2,60-2,74 (m, 1 H) 3,80 (t, J = 9,00 Hz, 2 H) 3,85-3,96 (m, 2 H) 4,43 (t, J = 7,32 Hz, 2 H) 4,63 (s, 2 H) 5,27-5,41 (m, J = 11,60 Hz, 1 H) 7,64-7,86 (m, 2 H) 8,53 (s, 1 H); (ESI) m/z 513 (M + H)<sup>+</sup>, 511 (M - H)<sup>-</sup>.

30 Ejemplo 23

[2-(((3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)amino)carbonil)-4-(trifluorometil)fenil]acetato de terc-butilo

35 Ejemplo 23A

(E)-2-bromo-N-(5-terc-butil-2-butil-1-metil-1H-pirazol 1-3-(2H)iliden)-5-(trifluorometil)benzamida

40 El compuesto del título se preparó y se aisló como se describe en el Ejemplo 3F, sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 3E con un rendimiento de 43%. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,89 (t, J = 7,29 Hz, 3 H) 1,29 (dc, J = 14,71, 7,30 Hz, 2 H) 1,39 (s, 9 H) 1,56-1,68 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,27 (t, J = 7,29 Hz, 2 H) 6,81 (s, 1 H) 7,55 (dd, J = 8,31, 1,86 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 7,87 (d, J = 2,03 Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 360 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 23B

45 [2-(((3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)amino)carbonil)-4-(trifluorometil)fenil]acetato de terc-butilo

50 Una disolución de bromuro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil)cinc (II) (5,21 mL, 2,61 mmoles) en éter (3 mL) se añadió al Ejemplo 23A (0,6 g, 1,303 mmoles). Se añadieron acetato de paladio (0,029 g, 0,130 mmoles), y dicitohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,082 g, 0,2 mmoles) y la mezcla se calentó a 70°C durante 72 horas. La reacción se sofocó con una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron, se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando Analogix® Intelliflash280™ (disolvente B al 15-100% en hexano, disolvente B: NEt<sub>3</sub> al 5% y MeOH al 10% en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 23%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,97 (t, J = 7,29 Hz, 3 H) 1,40-1,42 (m, 20 H) 1,61-1,75 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 4,20 (s, 2 H) 4,24-4,32 (m, 2 H) 7,01 (s, 1 H) 7,30 (d, J = 8,14 Hz, 1 H) 7,51 (dd, J = 7,97, 1,53 Hz, 1 H) 8,41 (d, J = 1,70 Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 496 (M + H)<sup>+</sup>.

60 Ejemplo 24

N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(3-hidroxi)azetidina-1-il]metil]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó y se aisló como se describe en el Ejemplo 91, sustituyendo el Ejemplo 12A por el Ejemplo 9H con un rendimiento de 12%. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 0,98 (t, J = 7,48 Hz, 3 H) 1,35-1,44 (m, 2 H) 1,48 (s, 9 H) 1,68-1,80 (m, 2 H) 3,56-3,65 (m, 2 H) 3,99 (s, 3 H) 4,04-4,14 (m, 2 H) 4,36-4,45 (m, 4 H) 4,51-4,62 (m, 1 H) 4,87 (s, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 7,61-7,81 (m, 2 H) 8,32 (s, 1 H); (ESI) m/z 467 (M + H)<sup>+</sup>, 465 (M - H).

#### 5 Ejemplo 25

N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]-5-(trifluorometil)benzamida

#### 10 Ejemplo 25A

1-bromo-2-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno

15 A una disolución de (2-bromo-5-(trifluorometil) fenil)metanol (1,6 g, 6,27 mmoles) en diclorometano (10 mL) a 0°C se le añadió tribromofosfina (1,698 g, 6,27 mmoles) durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió  $NaHCO_3$  saturado y las capas orgánicas se separaron, se secaron con  $NaSO_4$ , se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando Analogix® Intelliflash280™ ( $SiO_2$ , EtOAc al 0-100% en hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 3,77 mmoles, rendimiento 60,2%). RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 4,60 (s, 2 H) 7,53-7,61 (m, 2 H) 7,84 (s, 1 H).

#### 20 Ejemplo 25B

2-metilpropano-1,2-diol

25 A una disolución de 2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo (9,68 mL, 85 mmoles) en THF (100 mL) a 0°C se le añadió hidruro de litio y aluminio (9,64 g, 254 mmoles) en porciones durante 20 min. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se sofocó cuidadosamente con  $H_2O$  (2 mL), NaOH al 10% (2 mL) y  $H_2O$  (6 mL). El sólido se filtró y se lavó con THF (20 mL). El producto filtrado se secó, se concentró, y se utilizó sin purificación. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,03 (s, 6 H) 3,13 (d, J = 5,83 Hz, 2 H) 4,04 (s, 1 H) 4,45 (t, J = 5,83 Hz, 1 H).

#### 30 Ejemplo 25C

35 1-(2-bromo-5-(trifluorometil)benciloxi)-2-metilpropan-2-ol

A una suspensión de hidruro de sodio (0,138 g, 5,77 mmoles) en THF (10 mL) a 0°C se le añadió el Ejemplo 25B (0,208 g, 2,307 mmoles). Después de agitar durante 1 hora, se añadió el Ejemplo 25A (0,88 g, 2,77 mmoles) a la reacción y la mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla se sofocó con una disolución saturada de  $NH_4Cl$  (30 mL), y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre agua y éter, y la capa de éter se separó, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando Analogix® Intelliflash280™ ( $SiO_2$ , EtOAc al 0-100% en hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,468 g, 62%). RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,27 (s, 6 H) 3,43 (s, 2 H) 4,66 (s, 2 H) 7,57-7,65 (m, 2 H) 7,81 (s, 1 H).

#### 40 Ejemplo 25D

2-((2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil)-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

45 A una disolución del Ejemplo 25C (20 mg, 0,061 mmoles) en MeOH (10 mL) se le añadió a Pd-dppf (Heraeus) (0,895 mg, 1,223 mmoles) y  $NEt_3$  (0,017 mL, 0,122 mmoles) en una botella de presión de 50 mL. La mezcla se presurizó con Hidrógeno/Monóxido de carbono (4,22  $kg/cm^2$ ), y se agitó a 60°C durante 4 horas, a 80°C durante 4 horas, y a 100°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, se recogió en EtOAc y se filtró. El producto filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando Analogix® Intelliflash280™ ( $SiO_2$ , EtOAc al 0-100% en hexano) para proporcionar el compuesto del título. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,27 (s, 6 H) 3,43 (s, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 5,00 (s, 2 H) 7,76-7,85 (m, 2 H) 8,21 (s, 1 H); EM ( $DCI/NH_3$ ) m/z 324 (M +  $NH_4$ )<sup>+</sup>.

#### 50 Ejemplo 25E

ácido 2-((2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil)-4-(trifluorometil)benzoico

60 A una disolución del Ejemplo 25D (456 mg, 1,489 mmoles) en MeOH (3 mL) se le añadió hidróxido de sodio (179 mg, 4,47 mmoles) en  $H_2O$  (0,7 mL) y se agitó durante 12 horas. A la mezcla de reacción se le añadió HCl (2 N, 5 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con  $NaSO_4$ , se

filtraron, se concentraron y se utilizaron sin purificación adicional. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,29 (s, 6 H) 3,47 (s, 2 H) 5,01 (s, 2 H) 7,80-7,83 (m, 2 H) 8,31 (s, 1 H); EM (DCI/ $NH_3$ )  $m/z$  310 ( $M + NH_4$ )<sup>+</sup>.

Ejemplo 25F

5

N-[(3E)-2-butyl-5-terc-butyl-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]-5-(trifluorometil)benzamida

10

A una disolución del Ejemplo 1D (0,112 g, 0,534 mmoles) en THF (2 mL) se le añadieron el Ejemplo 25E (0,130 g, 0,445 mmoles), trietilamina (0,310 mL, 2,224 mmoles) seguido de la adición de una disolución al 50% de anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico en acetato de etilo (Aldrich) (0,847 mL, 1,423 mmoles) y se agitó durante la noche. La reacción se lavó con una disolución saturada de  $NaHCO_3$ , se secó, se filtró, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando Analogix® Intelliflash280™ ( $SiO_2$ , disolvente B al 15-100% en hexano, disolvente B:  $NEt_3$  al 5% y MeOH al 10% en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 0,066 mmoles, rendimiento 14,88%). RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 0,99 (t, J = 7,34 Hz, 3 H) 1,23 (s, 6 H) 1,38-1,46 (m, 11 H) 1,71 (qd, J = 7,60, 7,34 Hz, 2 H) 3,40 (s, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 4,23-4,34 (m, 2 H) 5,18 (s, 2 H) 7,01 (s, 1 H) 7,58 (dd, J = 7,93, 1,59 Hz, 1 H) 7,65-7,75 (m, 1 H) 8,34-8,36 (m, 1 H); EM (DCI/ $NH_3$ )  $m/z$  484 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

15

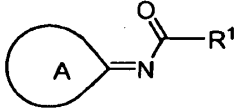
20

Se entiende que la descripción detallada anterior y los ejemplos adjuntos son meramente ilustrativos y no deben ser considerados limitantes del alcance de la invención, que se define únicamente por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes. Diversos cambios y modificaciones a las realizaciones descritas serán evidentes para los expertos en la técnica.

25

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), o una sal, solvato, sal de un solvato, o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptables,



(I),

en donde

$R^1$  es arilo, heteroarilo monocíclico, heterociclo, cicloalquilo, o cicloalqueno; en donde cada anillo está sustituido independientemente con un grupo  $R^x$  y opcionalmente sustituido adicionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos  $R^y$ ;

$R^x$  es  $-C(=NOR^f)R^a$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^1$ , alqueno, o alquino; en donde el alqueno y el alquino están sustituidos con uno o dos al grupos  $A^2$ ;

cada  $R^y$  es independientemente  $G^{1d}$ , alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo,  $=N-CN$ ,  $=NOR^f$ ,  $NO_2$ ,  $-CN$ , oxo,  $-OR^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-OC(O)N(R^f)_2$ ,  $-S(O)_2R^c$ ,  $-S(O)_2N(R^f)_2$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-C(O)OR^f$ ,  $-C(O)N(R^f)_2$ ,  $-N(R^f)_2$ ,  $-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-N(R^f)S(O)_2R^e$ ,  $-N(R^f)C(O)O(R^e)$ ,  $-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-OR^f$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-OC(O)R^f$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-OC(O)N(R^f)_2$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-S(O)_2R^e$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-S(O)_2N(R^f)_2$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-C(O)R^f$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-C(O)OR^f$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-C(O)N(R^f)_2$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-N(R^f)_2$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-N(R^f)S(O)_2R^e$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-N(R^f)C(O)O(R^e)$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$ , o  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-CN$ ;

$A^1$  es  $-OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-OC(O)N(R^b)(R^c)$ ,  $-N(R^b)(R^c)$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-S(O)_2R^d$ ,  $-S(O)R^d$ ,  $-C(O)N(R^b)(R^c)$ ,  $-C(S)N(R^b)(R^c)$ ,  $-S(O)_2N(R^b)(R^c)$ ,  $-C(=NOR^f)R^a$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^c)C(O)R^a$ ,  $-N(R^c)C(O)OR^d$ ,  $-N(R^c)S(O)_2R^d$ ,  $-N(R^c)C(O)N(R^b)(R^c)$ ,  $-N(R^c)S(O)_2N(R^b)(R^c)$ ,  $G^{1a}$  o  $G^{1b}$ ;

cada aparición de  $A^2$  es independientemente  $-OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-OC(O)N(R^b)(R^c)$ ,  $-N(R^b)(R^c)$ ,  $-C(O)O(R^a)$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-S(O)_2R^d$ ,  $-S(O)R^d$ ,  $-SR^d$ ,  $-C(O)N(R^b)(R^c)$ ,  $-C(S)N(R^b)(R^c)$ ,  $-S(O)_2N(R^b)(R^c)$ ,  $-C(=NOR^f)R^a$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^c)C(O)R^a$ ,  $-N(R^c)C(O)OR^d$ ,  $-N(R^c)S(O)_2R^d$ ,  $-N(R^c)C(O)N(R^b)(R^c)$ ,  $-N(R^c)S(O)_2N(R^b)(R^c)$ , o  $G^{1c}$ ;

$G^{1a}$  es un heterociclo monocíclico de 4, 5, 6, o 7 miembros que tiene cero dobles enlaces y uno o dos heteroátomos en el anillo, en donde cada anillo está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo,  $-OH$ , alcoxi,  $-C(O)O$ (alquilo), e hidroxialquilo;

$G^{1b}$  es cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloalqueno opcionalmente sustituido;

$G^{1c}$  es cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclo, o heteroarilo;

cada anillo representado por  $G^{1b}$  y  $G^{1c}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo,  $=N-CN$ ,  $-C(=NOR^f)R^a$ ,  $=N-OR^f$ ,  $-CN$ ,  $NO_2$ , oxo,  $-OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-OC(O)N(R^b)(R^c)$ ,  $-S(O)R^d$ ,  $-S(O)_2R^d$ ,  $-S(O)_2N(R^b)(R^c)$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^b)(R^c)$ ,  $-N(R^b)(R^c)$ ,  $-N(R^c)C(O)R^a$ ,  $-N(R^c)S(O)_2R^d$ ,  $-N(R^c)C(O)O(R^a)$ ,  $-N(R^c)S(O)_2N(R^b)(R^c)$ ,  $-N(R^c)C(O)N(R^b)(R^c)$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-OR^a$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-OC(O)R^a$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-OC(O)N(R^b)(R^c)$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-S(O)R^d$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-S(O)_2R^d$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-S(O)_2N(R^b)(R^c)$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-C(O)R^a$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-C(O)OR^a$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-C(O)N(R^b)(R^c)$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-N(R^b)(R^c)$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-N(R^c)C(O)R^a$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-N(R^c)S(O)_2R^d$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-N(R^c)C(O)O(R^a)$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-N(R^c)S(O)_2N(R^b)(R^c)$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-N(R^c)C(O)N(R^b)(R^c)$ , y  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-CN$ ;

$R^a$  y  $R^c$ , en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-A^3$ ,  $G^{1d}$ , o  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-G^{1d}$ ;

$R^b$ , en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcohalquilo, cicloalquilo monocíclico,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}$ -(cicloalquilo monocíclico), o haloalcohalquilo;

$R^d$ , en cada aparición, es independientemente alquilo, haloalquilo,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-A^3$ ,  $G^{1d}$ , o  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-G^{1d}$ ;

$G^{1d}$ , en cada aparición, es independientemente un heterociclo monocíclico, un heteroarilo monocíclico, un grupo fenilo, un cicloalquilo monocíclico, o un cicloalqueno monocíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en  $-N(R^b)_2$ ,  $-CN$ , oxo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, halógeno, y  $-OH$ ;

cada aparición de  $A^3$  es independientemente  $C(O)R^h$ ,  $-S(O)_2R^e$ ,  $-C(O)N(R^h)_2$ ,  $-C(S)N(R^h)_2$ ,  $-S(O)_2N(R^h)_2$ ,  $-C(=NOR^h)R^h$ ,  $-N(R^h)C(O)R^h$ ,  $-N(R^h)C(O)OR^e$ ,  $-N(R^h)S(O)_2R^e$ ,  $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$ ,  $-N(R^h)S(O)_2N(R^h)_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^h$ , o  $-N(R^h)_2$ ;

$R^e$ , en cada aparición, es independientemente alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo monocíclico, heterociclo monocíclico, o  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}$ -(cicloalquilo monocíclico);

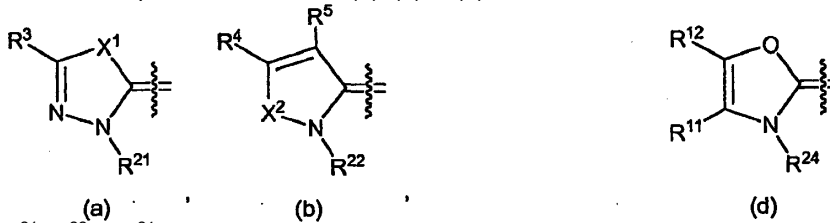
$R^f$ , en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , heterociclo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, o  $-(CR^{2c}R^{1d})_{q3}$ -(cicloalquilo monocíclico);

$R^k$  es haloalquilo,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-A^3$ ,  $G^{1d}$ , o  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-G^{1d}$ ;

$R^l$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-A^3$ ,  $G^{1d}$ , o  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-G^{1d}$ ;

$R^h$ , en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , heterociclo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, o  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}$ -(cicloalquilo monocíclico);

el Anillo A representa la fórmula (a), (b), o (d)



$R^{21}$ ,  $R^{22}$  y  $R^{24}$  son cada uno independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-OH$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O-alkyl$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O-haloalkyl$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O-G^{2a}$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O-(CR^{2c}R^{2d})_{q3}-G^{2a}$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-C(O)-R^a$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-C(O)O(R^a)$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-C(=N-OR^a)R^a$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-SO_2-R^d$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$ ,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-C(O)N(R^b)(R^c)$ , o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-CN$ ;

cada aparición de  $G^{2a}$  es independientemente cicloalquilo, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

$G^{2b}$  es un cicloalquilo monocíclico, cicloalquenilo monocíclico, tienilo, o fenilo; cada uno de los cuales está opcionalmente fusionado con un grupo benzo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalquenilo monocíclico, un heterociclo monocíclico o un heteroarilo monocíclico;

$G^{2a}$  y  $G^{2b}$ , en cada aparición, están cada uno no sustituidos o sustituidos independientemente con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, alquilo, halógeno, -OH, alcoxi, haloalcoxi, y haloalquilo;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son cada uno independientemente  $G^3$ , hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo,  $-NO_2$ , -CN, halógeno,  $-OR^h$ ,  $-N(R^h)_2$ ,  $-C(O)R^h$ ,  $-C(O)O(R^h)$ , haloalquilo,  $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-OR^h$ ,  $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-N(R^h)_2$ ,  $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-C(O)R^h$ , o  $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-C(O)O(R^h)$ ;

$G^3$ , en cada aparición, es independientemente cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclo o heteroarilo, en donde cada  $G^3$  está no sustituido o sustituido independientemente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo  $C_1-C_4$ , alquenilo  $C_2-C_4$ , alquinilo  $C_2-C_4$ , halógeno, haloalquilo  $C_1-C_4$ ,  $=N-CN$ ,  $=N-OR^h$ , -CN, oxo,  $-OR^h$ ,  $-OC(O)R^h$ ,  $-OC(O)N(R^h)_2$ ,  $-s(O)_2R^e$ ,  $-S(O)_2N(R^h)_2$ ,  $-C(O)R^h$ ,  $-C(O)OR^h$ ,  $-C(O)N(R^h)_2$ ,  $-N(R^h)_2$ ,  $-N(R^h)C(O)R^h$ ,  $-N(R^h)S(O)_2R^e$ ,  $-N(R^h)C(O)O(R^e)$ , and  $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$ ;

$R^{1a}$ , en cada aparición, es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , o haloalquilo  $C_1-C_4$ ;

$R^{1b}$ , en cada aparición, es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ ,  $-OR^h$ ,  $-N(R^h)_2$ ,  $-N(R^h)C(O)R^h$ ,  $-N(R^h)C(O)OR^e$ , o  $-N(R^h)S(O)_2R^e$ ;

$R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$ , en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , o haloalquilo  $C_1-C_4$ ;

$X^1$  y  $X^2$  son, independientemente, O, S, o  $N(R^{10})$  en donde  $R^{10}$  es alquilo, alcoxilquilo, haloalcoxilquilo, o haloalquilo;

$q_1$  y  $q_3$ , en cada aparición, son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4;

$q_4$ , en cada aparición, es independientemente 2, 3, 4, o 5;

$q_5$  y  $q_6$ , en cada aparición, son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, 5, o 6; y el cicloalquilo monocíclico y el heterociclo monocíclico, como sustituyente o como parte de un sustituyente, de  $R^b$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ , y  $R^h$ , están cada uno no sustituidos o sustituidos independientemente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, alquilo  $C_1-C_4$ , halógeno, -OH, alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$ , y haloalquilo  $C_1-C_4$ ;

con la condición de que cuando  $R^x$  es  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^1$ ,  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, y  $A^1$  es  $OR^a$  en donde  $R^a$  es  $G^{1d}$ , en ese caso  $G^{1d}$  es distinto de fenilo; y con la condición adicional de que cuando  $R^x$  es  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^1$ ,  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, y  $A^1$  es  $OC(O)R^a$ , en ese caso  $R^a$  es distinto de alquilo.

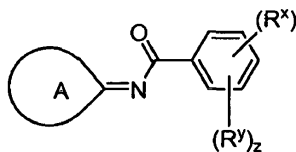
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (I) o una sal, solvato, sal de un solvato, o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde

$R^1$  es un grupo arilo sustituido por un grupo  $R^x$  y opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 grupos  $R^y$ ;

$R^x$  es  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^1$  o alquenilo sustituido con un grupo  $A^2$ ; y  $\zeta$

cada  $R^y$ , si está presente, es independientemente alquilo, -CN, haloalquilo, -OH, -O(alquilo  $C_1-C_4$ ), o halógeno.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (I-i) o una sal, solvato, sal de un solvato, o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptables,



(I-i)

en donde z es 0, 1, 2, 3, o 4, el anillo A, R<sup>x</sup>, y R<sup>y</sup> son los mostrados en la reivindicación 1.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal, solvato, sal de un solvato, o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde el anillo A tiene la fórmula (a), X<sup>1</sup> es S, y R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo, y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal, solvato, sal de un solvato, o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde

R<sup>21</sup> es alquilo, -(CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)<sub>q4</sub>-OH, -(CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)<sub>q4</sub>-O-alquilo, -(CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)<sub>q4</sub>-O-haloalquilo, o -(CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)<sub>q5</sub>-G<sup>2b</sup>; y

R<sup>x</sup> es -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-A<sup>1</sup> o alquenilo sustituido con un grupo A<sup>2</sup>.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal, solvato, sal de un solvato, o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde el anillo A tiene la fórmula (b) y X<sup>2</sup> es N(R<sup>10</sup>).

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o una sal, solvato, sal de un solvato, o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde

R<sup>4</sup> es alquilo o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o halógeno; y

R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 o una sal, solvato, sal de un solvato, o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde R<sup>22</sup> es alquilo, -(CRR<sup>2b</sup>)<sub>q4</sub>-OH, -(CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)<sub>q4</sub>-O-alquilo, -(CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)<sub>q4</sub>-O-haloalquilo, o -(CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)<sub>q5</sub>-G<sup>2b</sup>.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 o una sal, solvato, sal de un solvato, o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde R<sup>x</sup> es -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-A<sup>1</sup>

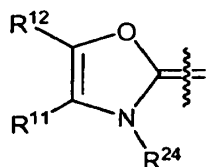
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 o una sal, solvato, sal de un solvato, o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde A<sup>1</sup> es G<sup>1a</sup>, y G<sup>1a</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, o morfolino, en donde cada G<sup>1a</sup> está sustituido con un grupo seleccionado entre -OH, hidroxialquilo, o -C(O)O(alquilo), y cada G<sup>1a</sup> está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo y haloalquilo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 o una sal, solvato, sal de un solvato, o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde R<sup>x</sup> es alquenilo sustituido con un grupo A<sup>2</sup>.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 o una sal, solvato, sal de un solvato, o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde A<sup>1</sup> es -OR<sup>a</sup>.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 o una sal, solvato, sal de un solvato, o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde A<sup>1</sup> es -C(O)O(R<sup>a</sup>).

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal, solvato, sal de un solvato, o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptables, o una combinación de los mismos, en donde el Anillo A tiene la fórmula (d)



(d)

en donde

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo;

R<sup>24</sup> es alquilo, -(CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)<sub>q4</sub>-OH, -(CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)<sub>q4</sub>-O-alquilo, -(CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)<sub>q4</sub>-O-haloalquilo, o -(CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)<sub>q5</sub>-G<sup>2b</sup>; y

R<sup>x</sup> es -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-A<sup>1</sup> o alquenilo sustituido con un grupo A<sup>2</sup>.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato, sal de un solvato, o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptables, seleccionado de del grupo que consiste en

N-[(3E)-2-butyl-5-terc-butyl-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-(trifluorometil)benzamida;



- N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-pentil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-(trifluorometil)benzamida;  
 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-enil]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 5 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-(trifluorometil)benzamida;  
 N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-propil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-enil]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 10 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-enil]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-(trifluorometil)benzamida;  
 N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-propil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-(trifluorometil)benzamida;  
 15 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(3-hidroxi-3-metilazetidid-1-il)metil]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(3-hidroxi-3-metilazetidid-1-il)metil]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 20 3-[2-(((3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)amino)carbonil]-4-(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo;  
 N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(3-hidroxi-3-metilazetidid-1-il)metil]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]metil]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 25 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(3-metoxipropil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-enil]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(3-metoxipropil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-(trifluorometil)benzamida; y  
 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)iliden]-2-[(3-hidroxi-3-metilazetidid-1-il)metil]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 30 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)iliden]-2-[(3-hidroxi-3-metilazetidid-1-il)metil]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)iliden]-2-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]metil]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)iliden]-2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]metil]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)iliden]-2-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)benzamida;  
 35 1-[2-(((2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)iliden)amino)carbonil]-4-(trifluorometil)encil]azetidid-3-carboxilato de metilo;  
 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)iliden]-2-[[3-(1-hidroxi-1-metiletil)azetidid-1-il]metil]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 [2-(((3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)amino)carbonil]-4-(trifluorometil)fenil]acetato de terc-butilo;  
 40 N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(3-hidroxi-3-metilazetidid-1-il)metil]-5-(trifluorometil)benzamida; y  
 N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]-5-(trifluorometil)benzamida.

- 45 16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato, sal de un solvato, o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptables, combinados con un portador farmacéuticamente aceptable.
- 50 17. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal, solvato, sal de un solvato, o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento del dolor en un mamífero que necesite tal tratamiento.
- 55 18. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal, solvato, sal de un solvato, o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de trastornos inflamatorios, trastornos inmunológicos, trastornos neurológicos, cánceres del sistema inmunológico, trastornos respiratorios, obesidad, diabetes, trastornos cardiovasculares, dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, o dolor por osteoartritis en un mamífero que necesite tal tratamiento.
- 60 19. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal, solvato, sal de un solvato, o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptables, para su uso para proporcionar neuroprotección a un mamífero que necesite tal tratamiento.