

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 234**

51 Int. Cl.:

C07D 231/40 (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 10724168 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 2411371**

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

30 Prioridad:

27.03.2009 US 163953 P

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

03.08.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 542 234 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 su uso para el tratamiento de afecciones y trastornos mediante la administración de tales compuestos y composiciones.

10 El (-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^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), CB₁ y CB₂. Los receptores CB₁ 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 CB₂ se expresan lo más abundantemente en múltiples órganos y células linfoides del sistema inmunitario, incluyendo bazo, timo, amígdalas, médula ósea, páncreas y mastocitos.

Los efectos psicotrópicos causados por el Δ^9 -THC y otros agonistas no selectivos de CB están mediados por los receptores CB₁. Estos efectos mediados por el receptor CB₁, 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 demostrado que los moduladores de CB₂ son analgésicos en modelos preclínicos de dolor nociceptivo y neuropático sin causar los efectos secundarios adversos asociados con la activación del receptor CB₁. Por lo tanto, los compuestos que se dirigen selectivamente a los receptores CB₂ 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 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 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 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 otros trastornos de origen mal definido o desconocido.

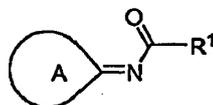
La gestión del espectro de etiologías del dolor sigue siendo un importante problema de salud pública y tanto los pacientes como los médicos están buscando estrategias de mejora para gestionar eficazmente el dolor. Las terapias o fármacos disponibles en la actualidad no tratan eficazmente todos los tipos de estados de dolor nociceptivo y neuropático. Los compuestos de la presente invención son moduladores de receptores CB₂ novedosos que tienen utilidad en el tratamiento de dolor, incluyendo el dolor nociceptivo y neuropático.

La ubicación de los receptores CB₂ 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 receptores CB₂ tienen propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias. Por lo tanto, los compuestos que interactúan con los receptores CB₂ ofrecen una farmacoterapia única para el tratamiento de trastornos inmunitarios e inflamatorios.

60 El documento EP 1820504 A1 describe diferentes radicales heterocíclicos que se utilizan como agonista de cannabinoides.

Compendio de la invención

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



(I),

5

o sales, solvatos, o combinaciones cualesquiera de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde R¹ es arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, o cicloalqueno; cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R^x y cada uno está sustituido adicionalmente opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^y;

10 R^x es -O-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-N(R^{1m})₂ o -O-G¹;
 cada uno de R^y es independientemente G^{1d}, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, =N-CN, NO₂, =N-OR^f, -CN, oxo, -OR^f, -OC(O)R^f, -OC(O)N(R^f)₂, -S(O)₂R^e, -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, -N(R^f)S(O)₂N(R^f)₂, -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-OR^f, -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-
 15 OC(O)R^f, -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-OC(O)N(R^f)₂, -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-S(O)₂R^e, -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-S(O)₂N(R^f)₂, -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-C(O)R^f,
 -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-C(O)OR^f, -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-C(O)N(R^f)₂, -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-N(R^f)₂, -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-N(R^f)C(O)R^f, -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-
 N(R^f)S(O)₂R^e, -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-N(R^f)C(O)O(R^e), -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-N(R^f)S(O)₂N(R^f)₂, o
 -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-CN;

R^{1m}, en cada aparición, es independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R^{1a}, en cada aparición, es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

20 R^{1b}, en cada aparición, es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

G¹ es cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclo, o heteroarilo; cada uno de los cuales está sustituido
 opcionalmente 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, NO₂, 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,
 25 -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;

30 R^a y R^c, en cada aparición, are cada uno de independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -(CR^{1a}R^{1b})_{q4}-A³,
 G^{1d}, o -(CR^{1a}R^{1b})_{q4}-G^{1d};

R^b, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcohalquilo, cicloalquilo monocíclico,
 -(CR^{1c}R^{1d})_{q4}-(cicloalquilo monocíclico), o haloalcohalquilo;

R^d, en cada aparición, es independientemente alquilo, haloalquilo, -(CR^{1a}R^{1b})_{q4}-A³, G^{1d}, o -(CR^{1a}R^{1b})_{q4}-G^{1d};

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

cada aparición de A³ 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,

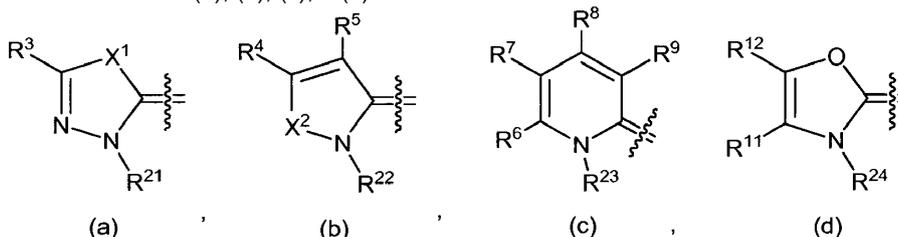
40 -C(=NOR^h)R^h, -N(R^h)C(O)R^h, -N(R^h)C(O)OR^e, -N(R^h)S(O)₂R^e, -N(R^h)C(O)N(R^h)₂, -N(R^h)S(O)₂N(R^h)₂, -CN, -OR^h, o
 -N(R^h)₂;

R^e, en cada aparición, es independientemente alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo monocíclico, heterociclo
 monocíclico, o -(CR^{1c}R^{1d})_{q4}-(cicloalquilo monocíclico);

45 R^f, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -(CR^{1c}R^{1d})_{q4}-OR^h,
 heterociclo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, o -(CR^{1c}R^{1d})_{q4}-(cicloalquilo monocíclico);

R^h, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, heterociclo monocíclico,
 cicloalquilo monocíclico, o -(CR^{1c}R^{1d})_{q4}-(cicloalquilo monocíclico);

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



50 R²¹, R²², R²³, y R²⁴ son cada uno independientemente alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, -(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-OH,

$-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-O$ -alquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-O$ -haloalquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-O-G^{2a}$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-O-(CR^{2c}R^{2d})_{q6}-G^{2a}$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q6}-C(O)-R^a$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q6}-C(O)O(R^a)$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q6}-C(=N-OR^f)R^a$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q6}-SO_2-R^d$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q6}-G^{2b}$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q6}-C(O)N(R^b)(R^c)$, o $-(CR^{2a}R^{2b})_{q6}-CN$;

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

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

G^{2a} y G^{2b} , en cada aparición, están cada uno independientemente insustituídos o sustituidos con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, alquilo, halógeno, -OH, alcoxi, haloalcoxi, y haloalquilo;

10 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , y R^{12} son cada uno independientemente G^3 , hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alquino, $-NO_2$ -CN, halógeno, -OR^h, -N(R^h)₂, -C(O)R^h, -C(O)O(R^h), haloalquilo, $-(CR^{3a}R^{3b})_{q7}-OR^h$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{q7}-N(R^h)_2$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{q7}-C(O)R^h$, o $-(CR^{3a}R^{3b})_{q7}-C(O)O(R^h)$;

15 G^3 , en cada aparición, es independientemente cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclo o heteroarilo, cada uno de los cuales está independientemente insustituído o sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, =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), y -N(R^h)C(O)N(R^h)₂;

20 R^{1a} , en cada aparición, es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, o haloalquilo C₁-C₄;

R^{1b} , en cada aparición, es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -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 C₁-C₄, o haloalquilo C₁-C₄;

25 X^1 y X^2 son cada uno independientemente O, S, o N(R¹⁰) en donde R^{10} es alquilo, alcohalquilo, haloalcohalquilo, o haloalquilo;

$q1$ y $q5$, en cada aparición, son cada uno independientemente 2, 3, o 4;

$q2$, $q3$, $q4$, $q6$, y $q7$, en cada aparición, son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, 5, o 6; y

30 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 independientemente insustituídos o sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, alquilo C₁-C₄, halógeno, -OH, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, y haloalquilo C₁-C₄;

con la condición de que cuando G^1 es arilo, R^{21} , R^{22} , R^{23} , y R^{24} son cada uno independientemente $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-O-G^{2a}$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-O-(CR^{2c}R^{2d})_{q6}-G^{2a}$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q6}-C(O)-R^a$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q6}-C(=N-OR^f)R^a$, o $-(CR^{2a}R^{2b})_{q6}-SO_2-R^d$.

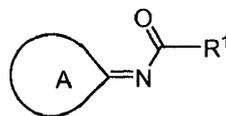
35 Otro aspecto se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos descritos en la presente memoria o sales, solvatos, o sales de solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, combinados con uno o más portadores farmacéuticamente 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 CB₂ 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.

45 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.

55 Los compuestos, composiciones que comprenden los compuestos, y dichos compuestos para su uso en el tratamiento o prevención de 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.

Descripción detallada

Se proporcionan compuestos de fórmula (I)



en donde A y R¹ se definen como antes en el Compendio y a continuación en la Descripción Detallada. También se describen las composiciones que comprenden tales compuestos y su uso para el tratamiento de afecciones y trastornos utilizando tales compuestos y composiciones.

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.

a. Definiciones

Se observa que, según se utiliza en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones deseadas, 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.

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 C₂-C₄" 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.

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 -CH₂CH=CH-.

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 C₁-C₄" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo C₁-C₄, 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.

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.

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 C₁-C₄" y "alquilo C₁-C₆" 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.

5 El término "alquileno" significa un grupo divalente derivado de una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileno incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(C₂H₅)-, -CH(CH(CH₃)(C₂H₅))-, -C(H)(CH₃)CH₂CH₂-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, y -CH₂CH(CH₃)CH₂-.

10 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 C₂-C₄" 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.

15 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 fenílicos, bicíclicos, y tricíclicos están unidos al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono contenido dentro de los arilos fenílicos, bicíclicos, y tricíclicos, respectivamente.

25 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 alquileno de 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono, en donde cada puente une dos átomos no adyacentes dentro de los grupos.

40 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 C₃-C₆" 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 alquileno 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^{3,7}]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.

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

60 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 C₁-C₄" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi C₁-C₄, 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.

5 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.

10 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 C₁-C₄", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo C₁-C₄, 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.

15 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 cicloalquenilo 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.

35 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 enlaces dobles, 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, azetidínilo (incluyendo, pero sin limitarse al mismo, azetidín-1-ilo), azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 4,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 3,4-dihidropirán-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, piperidín-1-ilo), piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo (incluyendo, pero sin limitarse al mismo, pirrolidín-1-ilo), tetrahidrofuranilo (incluyendo pero sin limitarse a los mismos, tetrahidrofuran-2-ilo y tetrahidrofuran-3-ilo), tetrahidropiránilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidiotiomorfolinilo (tiomorfolinosulfona), tiopiranilo, y tritianilo. 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 cicloalquenilo 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-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotienilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo. 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 alquilenilo de 2, 3, o 4 átomos de carbono, o pueden contener uno o dos puentes de alquileo 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^{3,7}]decano), octahidro-2,5-epoxipentaleno, hexahidro-2H-2,5-

metanociclopenta[δ]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.

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

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

El término "oxo" significa =O.

10 "Tratamiento" o "tratar" el dolor incluye dolor agudo o crónico y hace referencia a: (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.

15 El término "sujeto" incluye animales tales como mamíferos, incluyendo, pero no limitados 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.

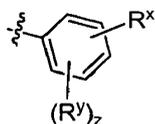
20 b. Compuestos

Los ligandos de CB₂ tienen la fórmula (I) como se ha descrito anteriormente. 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), R¹ tiene valores descritos en el Compendio.

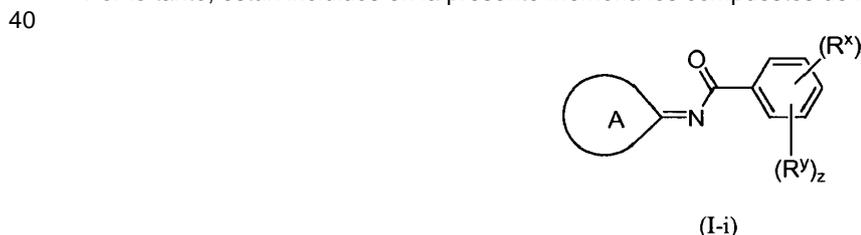
30 En ciertas realizaciones, R¹ es arilo. Un ejemplo de R¹ es arilo, incluye, pero no se limita a, fenilo, naftilo y tetrahidronaftalenilo, cada uno de los cuales está sustituido como se describe en el Compendio.

En ciertas realizaciones, R¹ es fenilo, sustituido como se describe en el Compendio, por ejemplo, R¹ tiene la fórmula (i)



35 en donde z es 0, 1, 2, 3, o 4, y R^x y R^y 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)

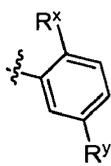


45 en donde z es 0, 1, 2, 3, o 4, el anillo A, R^x, y R^y se han descrito cada uno generalmente en el Compendio y en las realizaciones de la presente memoria.

En ciertas realizaciones, z es 0, 1, ó 2. En otras realizaciones, z es 0 ó 1.

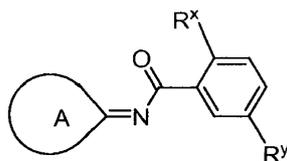
En ciertas realizaciones, R¹ tiene la fórmula (i) en donde z es 1, por ejemplo, tales como las representadas por la fórmula (ii)

50



(ii)

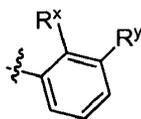
Por lo tanto, están incluidos en la presente memoria ciertos compuestos en los que R^1 tiene la fórmula (II), como se representa por la fórmula (I-ii)



(I-ii)

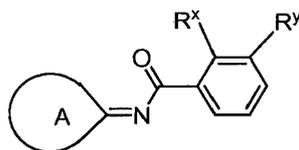
5 en donde el Anillo A, R^x , y R^y se describen cada uno generalmente en el Compendio y en las realizaciones de la presente memoria.

10 En otras realizaciones más, R^1 tiene la fórmula (iii)



(iii)

Los compuestos que contienen R^1 que tienen la fórmula (III) están representados por la fórmula (I-iii)



(I-iii)

15 en donde el Anillo A, R^x , y R^y se describen cada uno de forma general en el Compendio y en las realizaciones de la presente memoria.

En ciertas realizaciones, R^1 es heteroarilo sustituido, tal como, pero no limitado a, quinolinilo sustituido.

20 En ciertas realizaciones, R^1 es heterociclo sustituido.

En otras realizaciones, R^1 es cicloalquilo sustituido o cicloalqueno sustituido.

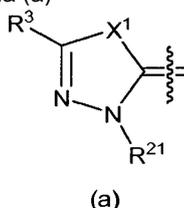
25 R^x en la fórmula (I), (I-I), (I-ii) y (I-iii) tiene los descritos generalmente en el Compendio. En ciertas realizaciones, R^x es, por ejemplo, $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-N(R^{1m})_2$ en donde R^{1a} , R^{1b} , $q1$, y R^{1m} son los descritos en el Compendio y en realizaciones en la presente memoria. Por ejemplo, en ciertos compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii), R^{1a} y R^{1b} son hidrógeno o alquilo C_1-C_4 (por ejemplo metilo, etilo). Cada R^{1m} , por ejemplo, es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , tal como, pero no limitado a, terc-butilo.

30 En otras realizaciones, R^x es, por ejemplo, $-OG^1$. En ciertas realizaciones, G^1 es heterociclo monocíclico, opcionalmente sustituido como se describe en el Compendio. Por ejemplo, G^1 es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, o morfolino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se describe en el Compendio y en la presente memoria. En ciertas realizaciones, G^1 es azetidino opcionalmente sustituido o pirrolidino opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, G^1 es azetidino o pirrolidino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo y haloalquilo. En ciertas realizaciones, G^1 está opcionalmente sustituido azetidino.

5 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 C_1-C_4 tal como, pero no limitado a, metilo, -CN, haloalquilo (por ejemplo trifluorometilo y similares)-OH, -O(alquilo C_1-C_4), o halógeno. En otras realizaciones, R^y , en cada aparición, es independientemente fluoro, cloro, bromo, -CN, o trifluorometilo. En otras realizaciones más, R^y es haloalquilo (por ejemplo trifluorometilo).

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

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

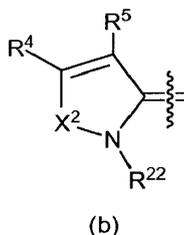


en donde R^3 , X^1 , y R^{21} se describen como en el Compendio y en realizaciones en la presente memoria.

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

20 Junto con cualquiera de las realizaciones anteriores y posteriores 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 (por ejemplo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo), o G^3 (por ejemplo, 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 independientemente insustituídos o sustituidos como se 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)



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

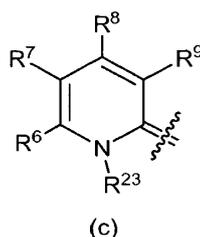
35 Junto con cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes de la presente memoria, los ejemplos de R^4 incluyen, pero no se limitan a, alquilo (p. ej., alquilo C_1-C_4 , tal como, pero no limitado a, terc-butilo) o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R^4 es terc-butilo o ciclopropilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^4 es terc-butilo.

40 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 (por ejemplo Br). En ciertas realizaciones, R^5 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, X^2 es O.

45 En otras realizaciones más, X^2 es $N(R^{10})$ en donde R^{10} se describe como 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.

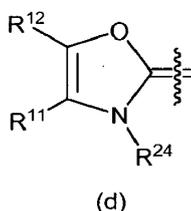
50 Otras realizaciones más se dirigen a compuestos de fórmula (I) en donde el anillo A tiene la fórmula (c)



en donde R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{23} se definen como en el Compendio y realizaciones de la presente memoria. R^6 y R^9 son, por ejemplo, hidrógeno.

5 R^7 y R^8 son, por ejemplo, cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 , tal como, pero no limitado a, metilo, etilo, terc-butilo, y similares.

10 Sin embargo, otras realizaciones más proporcionan compuestos en donde el anillo A tiene la fórmula (d)



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

15 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 (por ejemplo alquilo C_1 - C_4). Por ejemplo, R^{12} es alquilo tal como, pero no limitado a, terc-butilo, y R^{11} es hidrógeno.

20 R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} (d) en la fórmula (a), (b), (c), y son los descritos generalmente en el Compendio y en realizaciones en la presente memoria. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente alquilo (por ejemplo alquilo C_1 - C_6 , tal como, pero no limitado a, n-propilo, sec-butilo, n-butilo, n-pentilo), haloalquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}$ -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 ciertas realizaciones, R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente alquilo (por ejemplo alquilo C_1 - C_6 , tal como, pero no limitado a, n-propilo, sec-butilo, n-butilo, n-pentilo), haloalquilo, o $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}$ - G^{2b} .
 25 En ciertas realizaciones, R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente alquilo. En otras realizaciones, R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}$ - G^{2b} . R^{2a} , R^{2b} , $q4$, $q5$, y G^{2b} son los descritos en el Compendio y en realizaciones de la presente memoria. En las realizaciones en las que R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}$ - G^{2b} , los ejemplos de 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 cicloalquilo monocíclico opcionalmente
 30 sustituido tal como, pero no limitado a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se describe en el Compendio. En ciertas realizaciones, G^{2b} , por ejemplo, no está sustituido. En ciertas realizaciones, G^{2b} está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo (por ejemplo metilo), oxo, -OH y halógeno.

35 Se aprecia que se contemplan compuestos de fórmula (I), (I-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 R^x es $-O-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-N(R^{1m})_2$ y el Anillo A tiene la fórmula (a).

40 Otro aspecto proporciona un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) en donde R^x es $-O-G^1$ y el anillo A tiene la fórmula (a).

45 Otro aspecto se refiere a un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) en donde R^x es $-O-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-N(R^{1m})_2$, el anillo A tiene la fórmula (a), y X es S.

Otro aspecto proporciona un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) en donde R^x es $-O-G^1$, el anillo A tiene la fórmula (a), y X¹ es S.

- Otro aspecto proporciona un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) en donde R^x es $-O-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-N(R^{1m})_2$ y el anillo A tiene la fórmula (b).
- 5 Otro aspecto proporciona un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) en donde R^x es $-O-G^1$ y el anillo A tiene la fórmula (b).
- Otro aspecto proporciona un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) en donde R^x es $-O-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-N(R^{1m})_2$, el anillo A tiene la fórmula (b), y X^2 es O.
- 10 Otro aspecto proporciona un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) en donde R^x es $-O-G^1$, el anillo A tiene la fórmula (b), y X^2 es O.
- Otro aspecto más proporciona un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) en donde R^x es $-O-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-N(R^{1m})_2$, el anillo A tiene la fórmula (b), y X^2 es $N(R^{10})$.
- 15 Otro aspecto más proporciona un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) en donde R^x es $-O-G^1$, el anillo A tiene la fórmula (b), y X^2 es $N(R^{10})$.
- Otro aspecto más proporciona un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) en donde R^x es $-O-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-N(R^{1m})_2$, 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, y R^5 es hidrógeno, alquilo, o halógeno.
- 20 Otro aspecto más proporciona un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) en donde R^x es $-O-G^1$, 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, y R^5 es hidrógeno, alquilo, o halógeno.
- 25 Un aspecto adicional proporciona un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) en donde R^x es $-O-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-N(R^{1m})_2$ y el anillo A tiene la fórmula (c).
- 30 Un aspecto adicional proporciona un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) en donde R^x es $-O-G^1$ y el anillo A tiene la fórmula (c).
- Un aspecto adicional proporciona un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) en donde R^x es $-O-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-N(R^{1m})_2$, el anillo A tiene la fórmula (c), R^6 y R^9 son hidrógeno, R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .
- 35 Otro aspecto adicional proporciona un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) en donde R^x es $-O-G^1$, el anillo A tiene la fórmula (c), R^6 y R^9 son hidrógeno, R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .
- 40 Otro aspecto adicional proporciona un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) en donde R^x es $-O-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-N(R^{1m})_2$ y el anillo A tiene la fórmula (d).
- 45 Otro aspecto adicional proporciona un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) en donde R^x es $-OG^1$ y el anillo A tiene la fórmula (d).
- Otro aspecto adicional proporciona un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) en donde R^x es $-O-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-N(R^{1m})_2$, el anillo A tiene la fórmula (d), R^{11} y R^{12} , por ejemplo, son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo.
- 50 Otro aspecto adicional proporciona un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii) en donde R^x es $-OG^1$, el anillo A tiene la fórmula (d), R^{11} y R^{12} , por ejemplo, son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo.
- 55 Dentro de cada grupo de compuestos descritos anteriormente, $R^1, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, X^1, X^2, R^y, R^{1a}, R^{1b}, R^{1m}, q1, G^1$, y z, cuando están presentes, tienen los valores descritos en el Compendio y la descripción detallada.
- 60 Por lo tanto, de cada uno de los grupos de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii) y (I-iii), 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}, R^{23} , y R^{24} son cada uno independientemente alquilo (por ejemplo alquilo C_1-C_6 , tal como, pero no limitado a, n-propilo, sec-butilo, n-butilo, n-pentilo), haloalquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-OH$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -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.

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} , 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), haloalquilo, o $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$ en donde R^{2a} , R^{2b} , $q5$, y G^{2b} se describen como en las secciones del Compendio y la Descripción Detallada.

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} , R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente alquilo (por ejemplo alquilo C_1-C_6 , tal como, pero no limitado a, n-propilo, sec-butilo, n-butilo, n-pentilo) o $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$, y G^{2b} es cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, en el que R^{2a} , R^{2b} , y $q5$ se describen como en las secciones del Compendio y la Descripción Detallada.

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} , R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente alquilo (por ejemplo alquilo C_1-C_6 , tal como, pero no limitado a, n-propilo, sec-butilo, n-butilo, n-pentilo).

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} , R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$ que R^{2a} , R^{2b} , $q5$, y G^{2b} se describen como en las secciones del Compendio y la Descripción Detallada.

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} , R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente alquilo (por ejemplo alquilo C_1-C_6 , tal como, pero no limitado a, n-propilo, n-butilo, n-pentilo) o $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$, G^{2b} es cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, z es 1, y R^y es haloalquilo, en donde R^{2a} , R^{2b} , y $q5$ se describen como en las secciones del Compendio y la Descripción Detallada.

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

- 2-[2-(terc-butilamino)etoxi]-N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 - 2-[(1-terc-butilazetidín-3-il)oxi]-N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 - 2-[(1-terc-butilazetidín-3-il)oxi]-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-benzamida (trifluorometil);
 - 2-[2-(terc-butilamino)etoxi]-N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 - 2-[2-(terc-butilamino)etoxi]-N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida; y
 - N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-5-(trifluorometil)benzamida;
- o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, o sales de solvatos de los mismos.

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 utiliza en la presente memoria son las configuraciones definidas en IUPAC 1974 Recomendaciones for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem, 1976, 45: 13-30.

Se puede apreciar que pueden estar presentes dos o más centros asimétricos en los presentes compuestos, por lo tanto a menudo pueden ser 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.

Se contemplan diversos 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 materiales 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 liberación del producto ópticamente puro; o (ii) separación de la mezcla de enantiómeros o diastereómeros en columnas cromatográficas quirales.

Pueden existir isómeros geométricos en los presentes compuestos. Por lo tanto los 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 como de configuración Z o E y 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 sólo una de las posibles formas tautoméricas o estereoisoméricas, se debe entender que la invención abarca cualquier forma tautomérica o estereoisomérica, y mezclas de las mismas, y no está limitada meramente a cualquier forma tautomérica o estereoisomérica utilizada dentro de la nomenclatura de los compuestos o 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, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl y ^{125}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 (^2H), tritio (^3H) o ^{14}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
25 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, se puede intercambiar hidrógeno por deuterio mediante 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
40 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
50 100% 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 causaba 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 en 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 implique 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 la eficacia relativa con respecto al compuesto no isotópico.

c. Datos biológicos

5

(i) Métodos *in vitro* - Análisis de unión de radioligandos a CB₁ y CB₂:

Los análisis de unión de radioligandos a CB₁ y CB₂ descritos en la presente memoria se utilizan para determinar la selectividad de los compuestos de la presente solicitud para su unión a receptores CB₂ con respecto a CB₁.

10 Se cultivaron células HEK293 que expresaban establemente receptores CB₂ humanos hasta que se formó una monocapa confluyente. Brevemente, las células se recogieron y se homogeneizaron en tampón TE (Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 1 mM, y EDTA 1 mM) utilizando un Polytron con 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, MgCl₂ 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 CB₂ humano) a los pocillos de una placa de pocillo profundo que contenía [³H]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, MgCl₂ 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 [³H]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 CB₂ de rata hasta que se formó una monocapa confluyente. Brevemente, las células se recogieron y se homogeneizaron en tampón TE (Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 1 mM, y EDTA 1 mM) utilizando un Polytron con 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, MgCl₂ 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 CB₂ de rata) en los pocillos de una placa de pocillo profundo que contenía [³H]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, MgCl₂ 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 [³H]CP-55940 que oscilaban de 0,01 a 8 nM. Los experimentos de competición se llevaron a cabo con [³H]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 los receptores CB₂ con K_i igual o menor de aproximadamente 1000 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 ₂ humano (K _i , nM)	unión a CB ₂ de rata (K _i , nM)
1	122,71	44,21
2	1000,00	459,47
3	46,37	29,09
4	1000,00	104,13
5	199,14	1000,00
6	1000,00	420,21

50 Se adquirieron membranas con CB₁ 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 contenían [³H]CP-55940 (120 Ci/mmol, Perkin Elmer, Boston, MA) y un volumen suficiente de tampón de análisis (Tris 50 mM, EDTA 2,5 mM, MgCl₂ 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 [³H]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 CB₁, se unieron a los receptores CB₁ con valores de K_i de 10x - 1000x superiores a la K_i para CB₂. Estos resultados muestran que los compuestos de la presente solicitud se unen preferiblemente a los receptores CB₂, por lo tanto, son ligandos selectivos para el receptor CB₂.

d. Uso de los Compuestos

Una realización proporciona los compuestos descritos en la presente memoria, o sales, solvatos, o sales de solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento el dolor (por ejemplo, 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 mediante 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 compuestos descritos en la presente memoria, o sales, solvatos, o sales de solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento del dolor comprenden adicionalmente la administración de los compuestos descritos en la presente memoria en forma de una sola dosis. Los compuestos descritos en la presente memoria, o sales, solvatos, o sales de solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento del dolor también comprenden la administración repetida o crónica de los presentes compuestos a lo largo de un período de días, semanas, meses, o más. Una realización proporciona los compuestos descritos en la presente memoria, o sales, solvatos, o sales de solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento del dolor mediante la administración al mamífero de 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 (por ejemplo, acetaminofeno u opioides, tales como, pero no limitados a, morfina, oxycodona, 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, fenpropofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, ceterolaco, 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 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 para su uso en 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 mediante la administración al mamífero 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, opcionalmente en presencia de uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

Otra realización más se refiere a 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 para su uso para proporcionar neuroprotección en mamíferos (incluyendo seres humanos) que necesiten tal tratamiento mediante la administración al mamífero 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, opcionalmente en presencia de uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

Otra realización de la presente invención proporciona 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 para su uso 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 CB₂ juegan un papel en la analgesia. HU-308 es uno de los primeros agonistas de CB₂ 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 CB₂ 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 CB₂ 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 CB₂ 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 Δ^9 -THC (Cichewicz, DL, Life Sci. 2004, 74, 1317-1324). Por lo tanto, los ligandos de CB₂ 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 CB₂ están presentes en los tejidos y tipos celulares asociados con las funciones inmunitarias y el ARNm del receptor CB₂ 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 CB₂ desactivado han sugerido un papel para los receptores CB₂ 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 en animales con el gen desactivado y de tipo salvaje, los efectos inmunosupresores de Δ^9 -THC están ausentes en los ratones con el gen del receptor CB₂ desactivado, proporcionando evidencia de la participación de los receptores CB₂ en la inmunomodulación. Como tales los moduladores de CB₂ 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 CB₂ en la microglia es dependiente de estado inflamatorio, encontrándose los niveles más altos de CB₂ 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 CB₂ y otros componentes del sistema endocannabinoide. La neuroinflamación se produce en diversas enfermedades neurodegenerativas, y se ha observado la inducción de receptores CB₂ microgliales (Carrier, E. J., et al, Current Drug Targets - CNS & Neurological Disorders, 2005, 4, 657-665). Por lo tanto, los ligandos de CB₂ 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 CB₂ 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 CB₂ impide el reclutamiento de células inflamatorias tales como leucocitos al 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 CB₂ 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 CB₂ 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 CB₂ JWH-133 anuló la activación microglial inducida por β -amiloide y la neurotoxicidad, efectos que pueden ser bloqueados por el antagonista de CB₂ SR144528 (Ramírez, B. G., et al., J. Neurosci. 2005, 25(8), 1904-1913). Los moduladores de CB₂ 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 CB₂ 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 CB₂ 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 CB₂ en una línea celular epitelial colónica humana 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 reguladas 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 CB₂ 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 CB₂ no eran detectables en el hígado humano normal, los receptores CB₂ se expresaron en muestras de biopsias hepáticas de pacientes con cirrosis. La activación de receptores CB₂ en miofibroblastos hepáticos cultivados produjo potentes efectos antifibrogénicos (Julien, B., et al., *Gastroenterology*, 2005, 128, 742-755). Además, los ratones con el gen de CB₂ desactivado desarrollaron aumento de fibrosis hepática después de la administración crónica de tetracloruro de carbono con respecto a los ratones de tipo salvaje. La administración de moduladores de receptores CB₂ 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 CB₂ neuronales en las vías respiratorias, y han demostrado un papel para la activación del receptor CB₂ 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 CB₂ 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 CB₂ 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 gen del receptor CB₂ 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 CB₂ en osteoclastos y células precursoras osteoblásticas, y la administración de un agonista de CB₂ 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 CB₂, 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 CB₂ 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 CB₂ 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 CB₂ SR144528 (Steffens, S., et al., *Nature*, 2005, 434, 782-786). Por lo tanto, los compuestos con actividad en el receptor CB₂ pueden ser clínicamente útiles para el tratamiento de la aterosclerosis.

Los receptores CB₂ son expresados en las células malignas del sistema inmunitario y la elección como diana de los receptores CB₂ para inducir la apoptosis puede constituir un enfoque novedoso para el tratamiento de tumores malignos del sistema inmunitario. Los agonistas selectivos de CB₂ 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 CB₂ pueden tener utilidad como agentes anticancerosos contra tumores de origen inmunitario.

Se ha demostrado que la activación de receptores CB₂ 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 CB₂ 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 razón beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones será decidida 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 que se vaya 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 logre el efecto deseado.

Los compuestos pueden ser administrados 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, diflusinal, etodolaco, fenbutefeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, ceterolaco, 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.

Se pueden administrar formulaciones de dosificación separada 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 pueden ser ajustadas a los requisitos de cada caso particular. Generalmente, una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador de CB₂ 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 portadores farmacéuticamente aceptables, solos o combinados con uno o más analgésicos (p. ej., acetaminofeno u opiáceos tales como, pero no limitados a, morfina, oxiconona, 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, pomadas 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 también pueden estar presentes en la composición 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, de acuerdo con el criterio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles 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.

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.

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.

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.

5 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.

10 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;

15 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

20 los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponadores.

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.

25

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

30 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.

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

35

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

40 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 tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.

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

45

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.

50

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

55 líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

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

60 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.

5 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.

10 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.

15 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 razonable.

20 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, 25 hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxiitanosulfonato (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, 35 ácido sulfúrico, y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico.

40 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.

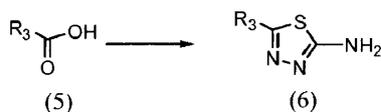
50 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas, incluyendo formas hidratadas, tales como los hemi-hidratos. En general, las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua y etanol entre otros son equivalentes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

f. Síntesis general

55 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*.

60 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, X¹, X², R¹, R^{1a}, R^{1b}, R³, R⁴, R⁵, R¹⁰, R¹¹, R¹², R²¹, R²², R²⁴, G¹, R^{1m}, R^x, R^y, q1, 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 1-5.

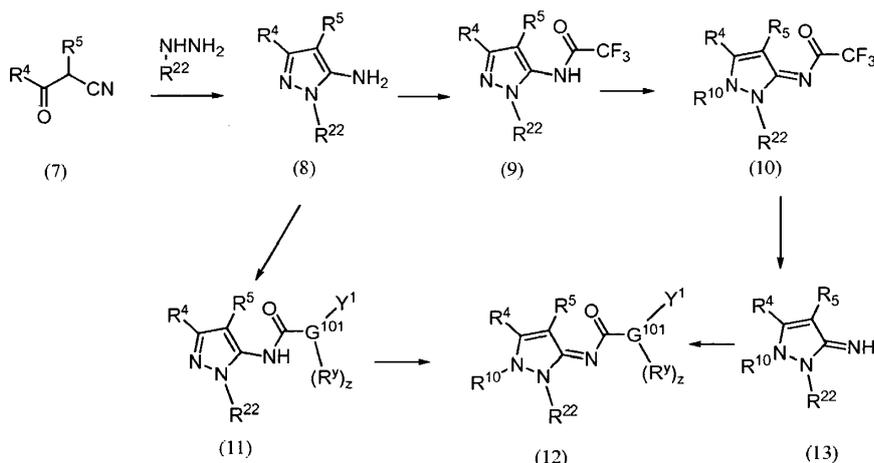
Esquema 2



Los ácidos carboxílicos de fórmula (5) pueden ser tratados con tiosemicarbazida y oxícloruro 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).

Los compuestos de fórmula general (I) en donde el anillo A tiene la fórmula (b) y X² es N(R¹⁰) se pueden sintetizar, por ejemplo, utilizando los procedimientos generales como se indica en el Esquema 3.

Esquema 3

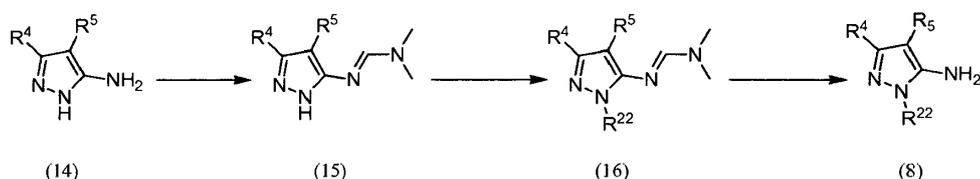


Las hidrazinas de fórmula R²²-NHNH₂ se pueden hacer reaccionar con los cetonitrilos (7) en un disolvente tal como, pero no limitado a, etanol, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C, para proporcionar los intermedios de fórmula (8). Estos aminopirazoles intermedios (8) se pueden tratar 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 (7). Los compuestos (11) en donde G¹⁰¹ e Y¹ se definen como antes se pueden convertir en (12) por 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, diisopropilamina, carbonato de potasio, hidruro de sodio, hidróxido de sodio, y diisopropilamido de litio.

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 (11) en (12). Los compuestos de fórmula (10) se pueden convertir en (13) por medio de reacción con hidróxido de potasio o de sodio acuoso con metanol o etanol como co-disolvente a temperaturas de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 70°C. Los compuestos (13) pueden ser convertidos en (12) por medio de reacción con el ácido carboxílico o el cloruro de ácido apropiados de acuerdo con las condiciones del Esquema 1 para la conversión de (2) en (4).

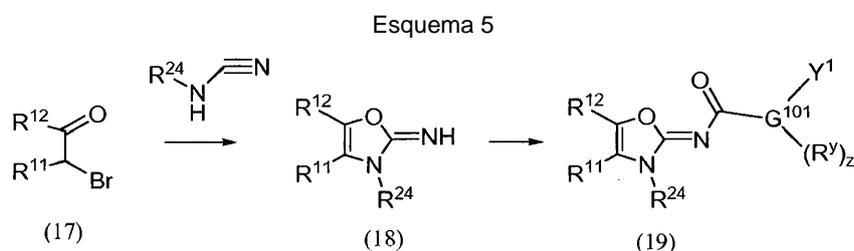
Alternativamente, los compuestos intermedios de fórmula (8) se pueden sintetizar utilizando procedimientos generales como los ilustrados en el Esquema 4.

Esquema 4



Los aminopirazoles (14) se pueden convertir en los intermedios de amidina (15) por medio de calentamiento a reflujo en dimetilacetato de dimetilformamida o reflujo con un exceso de 2 a 3 veces de dimetilacetato de dimetilformamida en dioxano u otro disolvente aprótico. Los compuestos (15), a su vez, pueden alquilarse con reactivos $R^{22}-X^{202}$ en donde X^{202} es haluro, OTs, OMs, o triflato, en condiciones de transferencia de fase, por ejemplo, llevando a cabo la reacción en una mezcla de tolueno/agua con un reactivo de transferencia de fase como hidrogenosulfato de tetrabutilamonio o yoduro de tetrabutilamonio a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 110°C, con carbonato de potasio como base para proporcionar los intermedios (16). Los intermedios (16) se pueden convertir en los intermedios (8) mediante reacción con hidrato de hidrazina en presencia de ácido acético en un disolvente tal como, pero no limitado a, dioxano a temperaturas de aproximadamente 50-100°C. La secuencia anterior para instalar el grupo R^{22} también se puede lograr mediante el uso de un grupo trifenilmetilo (trilito) en el nitrógeno exocíclico de (14) en lugar de la amidina. Las condiciones típicas para efectuar la alquilación análoga en presencia de un grupo trilito incluyen, pero no se limitan a, reacción con un agente alquilante $R^{22}-X^{202}$ en presencia de una base tal como hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio en un disolvente tal como dimetilformamida o tetrahydrofurano. El grupo trilito protector se puede eliminar utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, el tratamiento del compuesto con un ácido tal como, pero no limitado a, ácido clorhídrico.

Los compuestos de fórmula (I) en donde el anillo A tiene la fórmula (d) se pueden preparar por medio del procedimiento general mostrado en el Esquema 5.



Los compuestos de fórmula (17) cuando se tratan con compuestos de fórmula $R^{24}N-CN$ en presencia de carbonato de potasio, carbonato de sodio, o carbonato de cesio y en un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahydrofurano, dimetoxietano, dioxano, o metil-etil-cetona, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 100°C se transforman en compuestos intermedios de fórmula (18). Los compuestos intermedios de fórmula (18) se pueden convertir en compuestos de fórmula (19) en donde G^{101} e Y^1 se definen como antes, 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 el anillo A tiene la fórmula (c) se pueden preparar a partir de isoxazol-3-aminas y piridin-2-aminas utilizando métodos sintéticos que son análogos a los del Esquema 1. Las isoxazol-3-aminas y piridin-2-aminas de partida están disponibles comercialmente o se pueden preparar por medio de métodos sintéticos conocidos descritos en la bibliografía química.

En los esquemas sintéticos ilustrados anteriores, los compuestos que tienen Y^1 es F pueden ser convertidos en aquellos en donde Y^1 es $-O-G^1$ u $-O-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-(N(R^{1m}))_2$ mediante tratamiento, por ejemplo, con los alcoholes apropiados en presencia de una base tal como, pero no limitada a, trietilamina, terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de sodio o hidruro de sodio en un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahydrofurano o dimetilformamida a temperaturas de 0°C a 150°C. Esta reacción puede ser asistida por medio de irradiación de microondas.

Se puede apreciar que los esquemas de síntesis y los ejemplos específicos ilustrados en la sección de Ejemplos son ilustrativos y no se debe considerar que limitan el 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 óptimas y los tiempos de reacción para cada etapa individual pueden variar dependiendo de los reaccionantes concretos empleados y 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, por ejemplo eliminando el disolvente del residuo y purificando 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, los materiales de partida y reactivos están disponibles

comercialmente o pueden ser preparados por un experto en la técnica a partir de materiales disponibles comercialmente utilizando métodos descritos en la bibliografía química.

5 Las experimentaciones rutinarias, 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 no pueda ser compatible con las condiciones de reacción, y la desprotección en un punto adecuado de la secuencia de reacción del método se incluyen en 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; cuyos ejemplos se pueden encontrar en T. Greene y PGM Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (3^a ed.), John Wiley & Sons, NY (1999), que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. La síntesis de los compuestos de la invención se puede llevar a cabo por medio de métodos análogos a los descritos en los esquemas sintéticos descritos anteriormente y en los ejemplos específicos.

15 Las sustancias de partida, si no están disponibles comercialmente, se pueden preparar mediante procedimientos seleccionados de técnicas químicas orgánicas convencionales, técnicas que son análogas a la síntesis de compuestos conocidos, estructuralmente similares, o técnicas que son análogas a los esquemas descritos anteriormente o los procedimientos descritos en la sección de ejemplos de síntesis.

20 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 una sustancia de partida ópticamente activa (preparada, por ejemplo, mediante inducción asimétrica de una etapa de reacción adecuada), o por resolución de una mezcla de los estereoisómeros del compuesto o intermedios utilizando un procedimiento convencional (tal como separación cromatográfica, recristalización o resolución enzimática).

25 Del mismo modo, cuando se requiere un isómero geométrico puro de un compuesto de la invención, éste se puede obtener 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 de los intermedios utilizando un procedimiento convencional tal como la separación cromatográfica.

30 Los siguientes ejemplos tienen fines ilustrativos y no se debe considerar que limitan el alcance de la invención.

g. Ejemplos

Ejemplo 1

35 2-[2-(terc-butilamino)etoxi]-N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 1A

40 1-(ciclopropilmetil)hidrazin-1,2-dicarboxilato di-terc-butilo

45 A una mezcla de ciclopropilmetanol (10,1 g, 140 mmoles), hidrazin-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (6,50 g, 28,0 mmoles) y trifenilfosfina (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 (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando una Analogix® Intelliflash280™ (SiO₂, eluyendo con un gradiente de hexanos en acetato de etilo de 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (39 g, rendimiento de 97%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 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).

Ejemplo 1B

55 Una disolución del Ejemplo 1A (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 de 95%), que se utilizó en la siguiente etapa. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺.

Ejemplo 1C

60 hidrocloreuro de 3-terc-butil-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-amina

Una mezcla del Ejemplo 1B (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 ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 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 = 7,12 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] $^+$.

Ejemplo 1D

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

A una mezcla del Ejemplo 1C (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 a continuación se añadieron 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 un Analogix® Intelliflash280™ (SiO₂, eluyendo con un gradiente de hexanos en acetato de etilo de 0-40%) para proporcionar el compuesto del título (14,4 g, 88%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 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 290 [M+H] $^+$.

20 Ejemplo 1E

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

Una mezcla del Ejemplo 1D (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. El residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando un Analogix® Intelliflash280™ (SiO₂, eluyendo con un gradiente de hexano en disolvente B de 15 a 100%, disolvente B: acetato de etilo:metanol:trietilamina 10:1:0,5) para proporcionar el compuesto del título (8,7 g, rendimiento 72%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 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] $^+$.

30 Ejemplo 1F

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

Una mezcla de 1E (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 CH₂Cl₂ (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), 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 ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 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); MS (DCI+) m/z 208 [M+H] $^+$.

Ejemplo 1G

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

Al Ejemplo 1F (3,52 g, 17 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 ml) se le añadió trietilamina (7,1 ml, 51 mmoles), seguido de la adición de cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo (3,85 g, 17 mmoles) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron agua (20 ml) y CH₂Cl₂ (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un Analogix® Intelliflash280™ (SiO₂, eluyendo con un gradiente de hexanos en disolvente B de 15-100%, disolvente B: acetato de etilo:metanol:trietilamina 10:1:0,5) para proporcionar el compuesto del título (6,3 g, 93%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,42 - 0,56 (m, 4 H), 1,15 - 1,29 (m, 1 H), 1,40 (s, 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] $^+$.

55 Ejemplo 1H

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

A una disolución de 2-(terc-butilamino)etanol (118 mg, 1,007 mmoles) en THF (6 ml) se le añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio (113 mg, 1,007 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de añadir en una porción el ejemplo 1G (200 mg, 0,503 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se inactivó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml), y se diluyó con EtOAc (15 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron,

y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un Analogix® Intelliflash280™ (SiO₂, eluyendo con un gradiente de disolvente A en EtOAc de 5-30%, disolvente A: metanol:triethylamina 9:1) para proporcionar el compuesto del título (140 mg, rendimiento de 57%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,40-0,53 (m, 4 H), 1,03 (s, 9 H), 1,13 - 1,26 (m, J = 7,46 Hz, 1 H), 1,38 (s, 9 H), 2,81 (t, J = 5,59 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,12 (t, J = 5,59 Hz, 2 H), 4,17 (d, J = 7,12 Hz, 2 H), 6,85 (s, 1 H), 7,18 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 7,59 (dd, J = 8,48, 2,03 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 2,37 Hz, 1 H); EM (ESI) m/z 495 [M+H]⁺, 493 [M-H]⁻.

Ejemplo 2

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

El compuesto del título (rendimiento de 52,5%) se preparó y se purificó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1H, sustituyendo 1-terc-butylazetidín-3-ol por 2-(terc-butylamino)etanol. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,41-0,53 (m, 4 H), 0,91 (s, 9 H), 1,12 - 1,25 (m, 1 H), 1,39 (s, 9 H), 3,09 (dd, J = 7,63, 5,59 Hz, 2 H), 3,54 (dd, J = 7,63, 5,93 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,16 (t, J = 7,12 Hz, 2 H), 4,69-4,79 (m, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,91 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 7,51-7,56 (m, 1 H), 7,68 (d, J = 2,03 Hz, 1 H); EM (ESI) m/z 507 [M+H]⁺, 505 [M-H]⁻.

Ejemplo 3

Ejemplo 3A

N-(5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

A una disolución de 5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,57 g, 10 mmoles) y cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo (2,27 g, 10 mmoles) en CH₂Cl₂ (45 ml) a 0°C se le añadió triethylamina (1,7 ml, 12 mmoles) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó calentado a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, la mezcla se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3,2 g del compuesto del título. EM (DCI/NH₃) m/z 348 (M+H)⁺.

Ejemplo 3B

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

Una mezcla del Ejemplo 3A (348 mg, 1 mmol), 1-yodobutano (551 mg, 3 mmoles) y carbonato de potasio (276 mg, 2 mmoles) en tolueno (25 ml) se trató con yoduro de tetrabutylamonio (11 mg, 0,03 mmoles), hidrogenosulfato de tetrabutylamonio (10 mg, 0,03 mmoles) y yoduro de tetraethylamonio (11 mg, 0,04 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 14 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un Analogix® Intelliflash280™ (SiO₂, eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos de 0-30%) para proporcionar el compuesto del título (360 mg, rendimiento de 89%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,00 (t, J = 7,29 Hz, 3 H), 1,35 - 1,48 (m, 11 H), 1,84 - 1,98 (m, 2 H), 4,43 (t, J = 7,29 Hz, 2 H), 7,18 - 7,29 (m, 1 H), 7,71 (dd, J = 8,14, 4,07 Hz, 1 H), 8,43-8,53 (m, 1 H); EM (DCI) m/z 404 (M+H)⁺.

Ejemplo 3C

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

El compuesto del título (rendimiento de 62%) se preparó y se purificó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1H, sustituyendo el Ejemplo 3B por el Ejemplo 1G, y sustituyendo 1-terc-butylazetidín-3-ol por 2-(terc-butylamino)etanol. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,87 - 0,96 (m, 12 H), 1,24 - 1,36 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H), 1,75 - 1,88 (m, 2 H), 3,13 (dd, J = 7,80, 5,43 Hz, 2 H), 3,55 - 3,62 (m, 2 H), 4,36 (t, J = 6,95 Hz, 2 H), 4,85 (d, J = 5,43 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,76 (dd, J = 8,82, 2,37 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 2,03 Hz, 1 H); EM (ESI) m/z 513 [M+H]⁺, 511 [M-H]⁻.

Ejemplo 4

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

Ejemplo 4A

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

Una mezcla de oxalato de butilhidrazina (10 g, 56,1 mmoles) y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (7,0 g, 56,1 mmoles) en etanol (100 ml) se calentó a 85°C y se agitó durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (100 mL) y acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (10 g, 51,2 mmoles, rendimiento de 91%). EM (DCI/NH₃) m/z 196 (M+H)⁺.

Ejemplo 4B

10 N-[(1-butil-3-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

A una disolución del Ejemplo 4A (30,3 g, 155 mmoles) y Et₃N (64,9 ml, 465 mmoles) en THF (500 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo (23,5 mL, 155 mmoles) gota a gota durante 30 minutos a través de una bomba de jeringa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se diluyó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos/EtOAc al 50%) proporcionó el compuesto del título (50,3 g, 130 mmoles, rendimiento de 84%). EM (ESI⁺) m/z 386 (M+H)⁺.

Ejemplo 4C

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

A una disolución del Ejemplo 4B (50,2 g, 130 mmoles) en tolueno (500 ml) se le añadió trifluorometanosulfonato de metilo (21,4 ml, 195 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con agua (200 ml) y acetona (500 ml). Esta disolución se agitó durante 30 minutos, después se añadió NH₄OH concentrado (100 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y a continuación se concentró parcialmente a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (300 ml) y salmuera (100 ml), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos/EtOAc al 80% a EtOAc al 100% a MeOH en EtOAc al 10%) y las fracciones se recogieron y se concentraron. La sustancia se disolvió a continuación en EtOAc (150 ml) y se lavó con NaOH al 10% (100 ml). Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (46,3 g, 116 mmoles, rendimiento de 89%) del compuesto del título. MS (ESI⁺) m/z 400 (M+H)⁺.

Ejemplo 4D

40 2-[2-(terc-butilamino)etoxi]-N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó y aisló como se describe en el Ejemplo 1H, sustituyendo el Ejemplo 4C por el Ejemplo 1G con 74,0% de rendimiento. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,90 (t, J = 7,29 Hz, 3 H) 1,5 - 1,15 (m, 9 H) 1,23-1,34 (m, 2 H) 1,37 (s, 9 H) 1,55-1,68 (m, 2 H) 2,87-2,97 (m, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 4,20 (s, 2 H) 4,27 (t, J = 7,29 Hz, 2 H) 6,84 (s, 1 H) 7,24 (d, J = 8,14 Hz, 1 H) 7,63 (dd, J = 8,82, 2,03 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H); EM (ESI) m/z 497 (M+H)⁺, 495 (M-H).

Ejemplo 5

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

Ejemplo 5A

55 1-(ciclobutilmetil)hidrazin-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo

El compuesto del título se preparó y aisló como se describe en el Ejemplo 1A, sustituyendo ciclobutilmetanol por ciclopropilmetanol con 52% de rendimiento. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,40-1,51 (m, 18 H) 1,64-1,78 (m, 2 H) 1,80-1,94 (m, 2 H) 1,96-2,09 (m, 2 H) 2,50-2,63 (m, 1 H) 3,47 (d, J = 5,76 Hz, 2 H).

Ejemplo 5B

dihidrocloruro de (ciclobutilmetil)hidrazina

El compuesto del título se preparó y aisló como se describe en el Ejemplo 1B, sustituyendo el Ejemplo 5A por el Ejemplo 1A con 94% de rendimiento. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,72-1,87 (m, 4H) 1,97 - 2,08 (m, 2 H) 2,50 - 2,59 (m, 1 H) 2,9 (d, J = 7,14 Hz, 2 H).

5

Ejemplo 5C

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

10 El compuesto del título se preparó y aisló como se describe en el Ejemplo 1C, sustituyendo el Ejemplo 5B por el Ejemplo 1B con 94% de rendimiento. El producto se alcalinizó para obtener la base libre. EM (DCI/ NH_3) m/z 208 (M+H) $^+$

Ejemplo 5D

15

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

20 El compuesto del título se preparó y aisló como se describe en el Ejemplo 1D, sustituyendo el Ejemplo 5C por el Ejemplo 1C con un rendimiento de 71%. RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,28 (s, 9 H) 1,73-1,89 (m, 4 H) 1,98-2,10 (m, 2 H) 2,75 (dt, J = 15,07, 7,54 Hz, 1 H) 3,94 - 4,00 (m, 2 H) 6,27 (s, 1 H); EM (ESI) m/z 304 [M+H] $^+$.

Ejemplo 5E

25

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

El compuesto título se preparó y se aisló como se describe en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 5D por el Ejemplo 1D con 54% de rendimiento. RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,41 (s, 9 H) 1,85-1,94 (m, 5 H) 1,98-2,03 (m, 1 H) 2,58-2,63 (m, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 4,37 (d, J = 7,54 Hz, 2 H) 6,93 (s, 1 H); EM (ESI) m/z 318 [M+H] $^+$.

30 Ejemplo 5F

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

35 El compuesto del título se preparó y aisló como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo el Ejemplo 5E por el Ejemplo 1E con 91% de rendimiento. EM (DCI/ NH_3) m/z 222 (M+H) $^+$.

Ejemplo 5G

40

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

El compuesto del título se preparó y aisló como se describe en el Ejemplo 1G, sustituyendo el Ejemplo 5F por el Ejemplo 1F con 90% de rendimiento. RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 1,87 - 1,97 (m, 4 H) 1,99 - 2,07 (m, 2 H) 2,61 - 2,73 (m, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 4,42 - 4,46 (m, 2 H) 7,10 (s, 1 H) 7,16 (t, J = 9,32 Hz, 1 H) 7,54 - 7,61 (m, 1 H) 8,37 (d, J = 2,03 Hz, 1 H); EM (DCI) m/z 412 [M+H] $^+$.

45

Ejemplo 5H

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

50

El compuesto del título se preparó y aisló como se describe en el Ejemplo 1H, sustituyendo el Ejemplo 5G por el Ejemplo 1G con 64% de rendimiento. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,02 (s, 9 H) 1,36 (s, 9 H) 1,82 (d, J = 2,38 Hz, 4 H) 1,90-1,98 (m, 2 H) 2,61-2,74 (m, 1 H) 2,78 (t, J = 5,55 Hz, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 4,11 (t, J = 5,55 Hz, 2 H) 4,33 (d, J = 7,14 Hz, 2 H) 6,85 (s, 1 H) 7,18 (d, J = 8,72 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J = 8,53, 2,18 Hz, 1 H) 7,77 (d, J = 2,38 Hz, 1 H); EM (ESI) m/z 509 (M+H) $^+$, 507 (M-H) $^-$.

55

Ejemplo 6

60 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1H, sustituyendo el Ejemplo 5G por el Ejemplo 1G, y (S)-1-metilpirrolidin-3-ol por 2-(terc-butilamino)etanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con 71% de rendimiento. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ

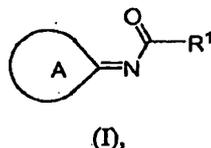
ES 2 542 234 T3

ppm 1,37 (s, 9 H) 1,74 - 1,86 (m, 4 H) 1,89-1,98 (m, 2 H) 2,25 - 2,29 (m, 4 H) 2,37 - 2,51 (m, 2 H) 2,57 - 2,74 (m, 3 H) 2,83 (dd, J = 10,34, 5,93 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 4,33 (d, J = 7,46 Hz, 2 H) 4,90 - 5,03 (m, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 7,09 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J = 8,99, 2,20 Hz, 1 H) 7,74 (d, J = 2,37 Hz, 1 H); EM (ESI) m/z 466 (M+H)⁺, 464 (MH)⁺.

5

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



en donde

R¹ es arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, o cicloalqueniilo; cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R^x y cada uno está sustituido adicionalmente opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^y;

R^x es -O-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-N(R^{1m})₂ o -O-G¹;

10 cada uno de R^y es independientemente G^{1d}, alquilo, alqueniilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, =N-CN, NO₂, =N-OR^f, -CN, oxo, -OR^f, -OC(O)R^f, -OC(O)N(R^f)₂, -S(O)₂R^e, -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, -N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -N(R^f)S(O)₂N(R^f)₂, -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-OR^f, -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-OC(O)R^f, -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-OC(O)N(R^f)₂, -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-S(O)₂R^e, -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-S(O)₂N(R^f)₂, -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-C(O)R^f, -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-C(O)OR^f, -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-C(O)N(R^f)₂, -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-N(R^f)₂, -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-N(R^f)C(O)R^f, -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-N(R^f)S(O)₂R^e, -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-N(R^f)C(O)O(R^e), -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-N(R^f)S(O)₂N(R^f)₂, o -(CR^{1c}R^{1d})_{q2}-CN;

R^{1m}, en cada aparición, es independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R^{1a}, en cada aparición, es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R^{1b}, en cada aparición, es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

G¹ es cicloalquilo, cicloalqueniilo, arilo, heterociclo, o heteroarilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo,

25 -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, are cada uno de independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -(CR^{1a}R^{1b})_{q4}-A³, G^{1d}, o -(CR^{1a}R^{1b})_{q4}-G^{1d};

R^b, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxilquilo, cicloalquilo monocíclico, -(CR^{1c}R^{1d})_{q4}-(cicloalquilo monocíclico), o haloalcoxilquilo;

R^d, en cada aparición, es independientemente alquilo, haloalquilo, -(CR^{1a}R^{1b})_{q4}-A³, G^{1d}, o -(CR^{1a}R^{1b})_{q4}-G^{1d};

35 G^{1d}, en cada aparición, es independientemente un heterociclo monocíclico, un heteroarilo monocíclico, un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, o un cicloalqueniilo monocíclico; sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -N(R^h)₂, -CN, oxo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, halógeno, y -OH;

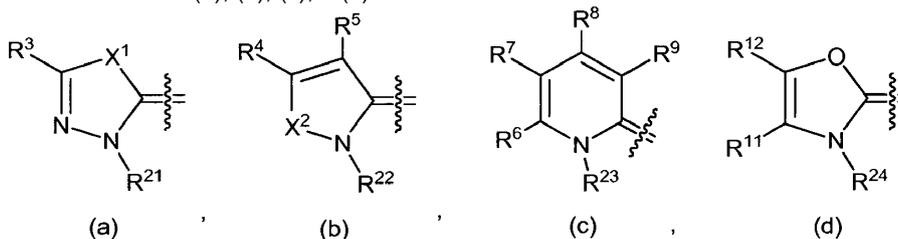
40 cada aparición de A³ es independientemente -C(O)R^h, -S(O)₂R^e, -C(O)N(R^h)₂, -C(S)N(R^h)₂, -S(O)₂N(R^h)₂, -C(=NOR^h)R^h, -N(R^h)C(O)R^h, -N(R^h)C(O)OR^e, -N(R^h)S(O)₂R^e, -N(R^h)C(O)N(R^h)₂, -N(R^h)S(O)₂N(R^h)₂, -CN, -OR^h, o -N(R^h)₂;

R^e, en cada aparición, es independientemente alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo monocíclico, heterociclo monocíclico, o -(CR^{1c}R^{1d})_{q4}-(cicloalquilo monocíclico);

45 R^f, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -(CR^{1c}R^{1d})_{q4}-OR^h, heterociclo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, o -(CR^{1c}R^{1d})_{q4}-(cicloalquilo monocíclico);

R^h, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, heterociclo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, o -(CR^{1c}R^{1d})_{q4}-(cicloalquilo monocíclico);

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



50 R²¹, R²², R²³, y R²⁴ son cada uno independientemente alquilo, alqueniilo, alquinilo, haloalquilo, -(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-OH,

$-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-O$ -alquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-O$ -haloalquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-O-G^{2a}$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-O-(CR^{2c}R^{2d})_{q6}-G^{2a}$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q6}-C(O)-R^a$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q6}-C(O)O(R^a)$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q6}-C(=N-OR^a)R^a$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q6}-SO_2-R^d$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q6}-G^{2b}$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q6}-C(O)N(R^b)(R^c)$, o $-(CR^{2a}R^{2b})_{q6}-CN$;

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

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

G^{2a} y G^{2b} , en cada aparición, están cada uno independientemente insustituídos o sustituidos con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, alquilo, halógeno, -OH, alcoxi, haloalcoxi, y haloalquilo;

10 $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}$, y R^{12} son cada uno independientemente G^3 , hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alquino, $-NO_2$, -CN, halógeno, $-OR^h$, $-N(R^h)_2$, $-C(O)R^h$, $-C(O)O(R^h)$, haloalquilo, $-(CR^{3a}R^{3b})_{q7}-OR^h$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{q7}-N(R^h)_2$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{q7}-C(O)R^h$, o $-(CR^{3a}R^{3b})_{q7}-C(O)O(R^h)$;

15 G^3 , en cada aparición, es independientemente cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclo o heteroarilo, cada uno de los cuales está independientemente insustituído o sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 , halógeno, haloalquilo C_1-C_4 , $=N-CN$, $=N-OR^h$, -CN, oxo, $-OR^h$, $-OC(O)R^h$, $-OC(O)N(R^h)_2$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2N(R^h)_2$, $-C(O)R^h$, $-C(O)OR^h$, $-C(O)N(R^h)_2$, $-N(R^h)_2$, $-N(R^h)C(O)R^h$, $-N(R^h)S(O)_2R^e$, $-N(R^h)C(O)O(R^e)$, y $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$;

20 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 ;

25 X^1 y X^2 son cada uno independientemente O, S, o $N(R^{10})$ en donde R^{10} es alquilo, alcohalquilo, haloalcohalquilo, o haloalquilo;

q_1 y q_5 , en cada aparición, son cada uno independientemente 2, 3, o 4;

q_2, q_3, q_4, q_6 , y q_7 , en cada aparición, son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, 5, o 6; y

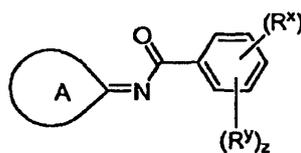
30 el cicloalquilo monocíclico y el heterociclo monocíclico, como sustituyente o como parte de un sustituyente, de R^b, R^e, R^f , y R^h , están cada uno independientemente insustituídos o sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, alquilo 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 G^1 es arilo, R^{21}, R^{22}, R^{23} , y R^{24} son cada uno independientemente $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-O-G^{2a}$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-O-(CR^{2c}R^{2d})_{q6}-G^{2a}$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q6}-C(O)-R^a$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q6}-C(=N-OR^a)R^a$, o $-(CR^{2a}R^{2b})_{q6}-SO_2-R^d$.

35 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato, sal de un solvato, o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptables en donde R^1 es heteroarilo.

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

40



(I-i)

en donde z es 0, 1, 2, 3, o 4, el anillo A, R^x , y R^y son los expuestos en la reivindicación 1.

45 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 R^x es $-O-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-N(R^{1m})_2$.

5. 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

50 R^x es $-O-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-N(R^{1m})_2$, y el Anillo A tiene la fórmula (a).

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

55 R^x es $-O-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-N(R^{1m})_2$, y el Anillo A tiene la fórmula (b).

7. 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
 R^x es $-O-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-N(R^{1m})_2$,
 el anillo A tiene la fórmula (b), y
 X^2 es $N(R^{10})$.
8. 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
 R^x es $-O-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-N(R^{1m})_2$,
 el anillo A tiene la fórmula (b),
 X^2 es $N(R^{10})$, y
 R^{22} es alquilo, haloalquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-OH$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -alquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -haloalquilo, o $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$.
9. 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 R^x es $-O-G^1$.
10. 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
 R^x es $-O-G^1$,
 y el anillo A tiene la fórmula (a).
11. 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
 R^x es $-O-G^1$,
 y el anillo A tiene la fórmula (b).
12. 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
 R^x es $-O-G^1$,
 el anillo A tiene la fórmula (b), y
 X^2 es $N(R^{10})$.
13. 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
 R^x es $-O-G^1$,
 el anillo A tiene la fórmula (b),
 X^2 es $N(R^{10})$, y
 R^{22} es alquilo, haloalquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-OH$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -alquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -haloalquilo, o $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$.
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato, sal de un solvato, o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde el anillo A tiene la fórmula (c), R^6 y R^9 son hidrógeno, R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , y R^{23} es, alquilo haloalquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}$, $-OH-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -alquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -haloalquilo, o $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$.
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, en donde el anillo A tiene la fórmula (d), R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo, y R^{24} es alquilo, haloalquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-OH$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -alquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -haloalquilo, o $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$.
16. 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 entre el grupo que consiste en
 2-[2-(terc-butilamino)etoxi]-N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[(1-terc-butilazetidín-3-il)oxi]-N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[(1-terc-butilazetidín-3-il)oxi]-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[2-(terc-butilamino)etoxi]-N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[2-(terc-butilamino)etoxi]-N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida; y
 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-5-(trifluorometil)benzamida.

17. 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 o sal de un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, combinado con un portador farmacéuticamente aceptable.
- 5 18. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal, solvato o sal de un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, para su uso en un método para tratar el dolor en un mamífero que necesite tal tratamiento.
- 10 19. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal, solvato o sal de un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, para su uso en un método para tratar 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 lo necesite.
- 15 20. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal, solvato o sal de un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, para su uso en un método para proporcionar neuroprotección en un mamífero que necesite tal tratamiento.