

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 091**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 277/46</b>	(2006.01) <b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 417/12</b>	(2006.01) <b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 513/04</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/426</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/427</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/428</b>	(2006.01)	
<b>A61P 3/04</b>	(2006.01)	
<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)	
<b>A61P 9/00</b>	(2006.01)	
<b>A61P 11/00</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2009 E 09775056 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.12.2015 EP 2376462**

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

30 Prioridad:

**16.12.2008 US 122959 P**  
**09.07.2009 US 224202 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.03.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FROST, JENNIFER M.;**  
**LATSHAW, STEVEN P.;**  
**DART, MICHAEL J.;**  
**CARROLL, WILLIAM A.;**  
**PEREZ-MEDRANO, ARTURO;**  
**KOLASA, TEODOZYJ;**  
**PATEL, MEENA;**  
**NELSON, DEREK W.;**  
**LI, TONGMEI;**  
**PEDDI, SRIDHAR;**  
**WANG, XUEQING y**  
**LIU, BO**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 564 091 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

**Tiazoles como ligandos de receptores cannabinoides**

5 Esta solicitud reclama prioridad frente a la Solicitud de Patente de Estados Unidos con Núm. de Serie 61/122,959 presentada el 16 de Diciembre 16 de 2008, y la Solicitud de Patente de Estados Unidos con Núm. de Serie 61/224.202 presentada el 9 de Julio de 2009, que se pueden encontrar ambas en el expediente de la Patente de Estados Unidos Núm. 8.895.592.

**10 Campo técnico y antecedentes**

Los compuestos que son ligandos de receptores cannabinoides, las composiciones que comprenden tales compuestos, y los métodos para tratar afecciones y trastornos utilizando tales compuestos y composiciones, se describen en la presente memoria.

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

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

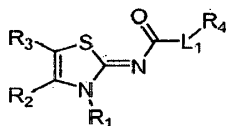
30 El dolor es el síntoma más común de enfermedad y la queja más frecuente con la que los pacientes se presentan a los médicos. El dolor es comúnmente segmentado por la duración (agudo frente a crónico), la intensidad (leve, moderado y grave), y el tipo (nociceptivo frente neuropático). El dolor nociceptivo 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 constante. 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 afecciones musculoesqueléticas (por ejemplo, dolor de espalda), dolor por cáncer, etc.

45 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.

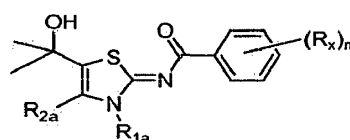
50 La gestión del espectro de etiologías del dolor sigue siendo un importante problema de salud pública y tanto los pacientes como los médicos están buscando estrategias de mejora para gestionar eficazmente el dolor. Las terapias o fármacos disponibles en la actualidad no tratan eficazmente todos los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

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

El documento WO2009067613 (A1) se refiere a ciertos compuestos de las siguientes fórmulas I y II



(I)

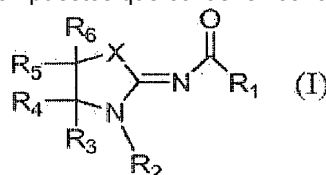


(II)

5

para su uso como ligandos de receptores cannabinoides.

WO2008079687 (A1) se refiere a ciertos compuestos que contienen tiazolidinilideno de fórmula (I)

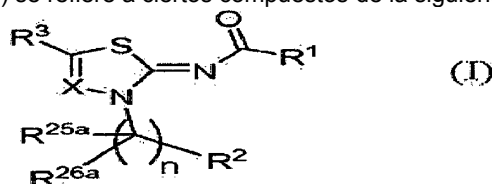


(I)

para su uso como ligandos de receptores cannabinoides.

10 OHTA et al., BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 17, núm. 22, 12 de Octubre 2007 (2007-10-12), páginas 6299-6304, XP022297147 ISSN: 0960-894X describe "N-Alquilidenarilcarboxamidas como agonistas de receptores cannabinoides CB2 nuevos, potentes y selectivos con buena disponibilidad oral".

El documento WO2009114566 (A1) se refiere a ciertos compuestos de la siguiente fórmula (I)

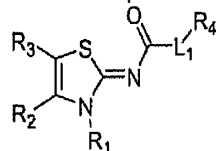


(I)

15

para su uso como ligandos de receptores cannabinoides.

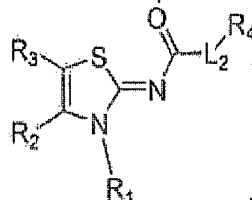
El documento WO2007140385 (A1) se refiere a ciertos compuestos de la siguiente fórmula (I)



(I),

para su uso como ligandos de receptores cannabinoides.

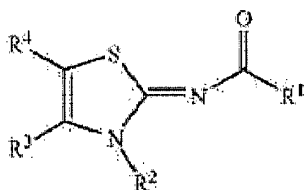
20 El documento WO2007140439 (A1) se refiere a ciertos compuestos de la siguiente fórmula (I)



(I)

para su uso como ligandos de receptores cannabinoides.

El documento WO2008144360 (A1) se refiere a ciertos compuestos de la siguiente fórmula (I)



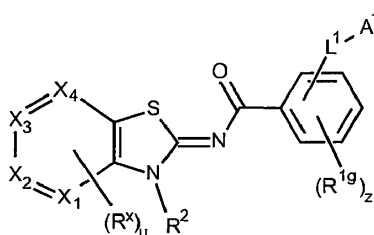
(U)

para su uso como ligandos de receptores cannabinoides.

MANAKA et al., BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 11, núm. 8, 3 de Enero de 2001 (2001-01-03), páginas 1031-1035, XP002565235 DOI: 10,1016/S0960-894X(01)00123-8 se refiere a "2-Acylimino-3H-tiazoline derivatives: A novel template for platelet GPIIb/IIIa receptor antagonists".

### Compendio

La presente invención proporciona, de acuerdo con una primera realización, un compuesto de acuerdo con la fórmula (IA)



(IA)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

$L^1$  es O o  $N(R^{bx})$ ; en donde  $R^{bx}$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxilquilo,  $-C(O)O$ (alquilo), cicloalquilo monocíclico,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}$ -(cicloalquilo monocíclico), o haloalcoxilquilo; y

$A^1$  es  $-G^{1a}-G^{1b}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-G^{1c}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^2$ ,  $-N(R^6)C(O)R^a$ , o  $-N(R^b)(R^c)$ ;

$A^2$  es  $-C(O)R^a$ ,  $-S(O)_2R^d$ ,  $-C(O)N(R^b)(R^c)$ ,  $-C(S)N(R^b)(R^c)$ ,  $-S(O)_2N(R^b)(R^c)$ ,  $-C(=NOR^f)R^a$ ,  $-CN$ ,

$-N(R^c)C(O)R^a$ ,

$-N(R^c)C(O)OR^d$ ,  $-N(R^c)S(O)_2R^d$ ,  $-N(R^c)C(O)N(R^b)(R^c)$ ,  $-N(R^c)S(O)_2N(R^b)(R^c)$ ,  $-N(R^b)(R^c)$ ,  $-O-R^i$ , o  $-O-C(O)$ (alquilo);

$R^a$  y  $R^c$ , en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q2}-A^3$ ,  $G^{1d}$ , o  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q2}-G^{1d}$ ;

$R^b$ , en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxilquilo, cicloalquilo monocíclico,

$-(CR^{1c}R^{1d})_{q2}$ -(cicloalquilo monocíclico), o haloalcoxilquilo;

$R^d$ , en cada aparición, es independientemente alquilo, haloalquilo,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q2}-A^3$ ,  $G^{1d}$ , o  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q2}-G^{1d}$ ;

$R^e$  es hidrógeno, haloalquilo,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q2}-A^3$ ,  $G^{1d}$ , o  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q2}-G^{1d}$ ;

$A^3$  es  $C(O)R^h$ ,  $-S(O)_2R^e$ ,  $-C(O)N(R^h)_2$ ,  $-C(S)N(R^h)_2$ ,  $-S(O)_2N(R^h)_2$ ,  $-C(=NOR^h)R^h$ ,  $-N(R^h)C(O)R^h$ ,

$-N(R^h)C(O)OR^e$ ,

$-N(R^h)S(O)_2R^e$ ,  $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$ ,  $-N(R^h)S(O)_2N(R^h)_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^h$ , o  $-N(R^h)_2$ ;

$G^{1a}$ ,  $G^{1b}$ , y  $G^{1c}$ , en cada aparición, son cada uno independientemente cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

$G^{1d}$ , en cada aparición, es independientemente un heterociclo monocíclico, un heteroarilo monocíclico, un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, o un cicloalqueno monocíclico;

cada uno de los cuales está 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, e hidroxilo;

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

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

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

en donde el cicloalquilo monocíclico, como sustituyente o parte de un sustituyente, de  $R^{bx}$ ,  $R^b$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ , y  $R^h$ , en cada aparición, está insustituido o sustituido independientemente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_4$ , halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$ , y haloalquilo  $C_1-C_4$ ;

$R^2$  es  $C_2$ - $C_{10}$  alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}$ -O-haloalquilo, o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}$ - $G^{2b}$ ;  
 $G^{2b}$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, tien-2-ilo, o tien-3-ilo;  
 en donde  $G^{2b}$  está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados  
 independientemente del grupo que consiste en oxo, alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, y  
 haloalquilo;  
 $R^{1a}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^{2a}$ , y  $R^{2b}$ , en cada aparición, son cada uno 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  $-N(R^h)S(O)_2R^e$ ;  
 $R^{1g}$ , en cada aparición, es cada uno independientemente alquilo  $C_1$ - $C_4$ , alquenilo  $C_2$ - $C_4$ , alquinilo  $C_2$ - $C_4$ ,  
 halógeno, haloalquilo  $C_1$ - $C_4$ ;  
 $q1$  y  $q2$ , en cada aparición, son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4;  
 $q3$ , en cada aparición, es independientemente 1, 2 o 3;  
 $q4$ , en cada aparición, es independientemente 2, 3, 4, o 5;  
 $q5$ , en cada aparición, es independientemente 1, 2, 3, 4, 5, o 6; y  
 $z$  es 0, 1, 2, 3, o 4;  
 uno de  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ , y  $X_4$  es N y los otros son CH;  
 $u$  es 0 y  $R^x$  está ausente;  
 con la condición de que cuando  
 $L^1$  es  $N(R^{bx})$  en donde  $R^{bx}$  es hidrógeno, alquilo, o alcohalquilo; y  
 $R^2$  es  $C_2$ - $C_{10}$  alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}$ -C(O)- $R^a$  en donde  $R^a$  es heterociclo,  
 $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}$ -C(O)N( $R^b$ )( $R^c$ ) en donde  $R^b$  y  $R^c$  son hidrógeno o alquilo,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}$ -CN, o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}$ - $G^{2b}$   
 en donde  $G^{2b}$  es cicloalquilo;  
 $A^1$  no es  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}$ -OH o heterociclo;  
 en donde arilo es fenilo, naftilo, fenilo fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o fenilo fusionado a un  
 cicloalquenilo monocíclico;  
 en donde cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico;  
 en donde un cicloalquilo monocíclico es un sistema anular carbocíclico que contiene de 3 a 8 átomos de  
 carbono, cero heteroátomos y cero enlaces dobles, y puede contener uno o dos puentes de alquileo,  
 consistiendo cada uno en 1, 2, o 3 átomos de carbono, conectando cada uno dos átomos de carbono no  
 adyacentes del sistema anular;  
 en donde un cicloalquilo bicíclico es un cicloalquilo monocíclico fusionado a un anillo de cicloalquilo  
 monocíclico, y puede contener uno o dos puentes de alquileo, consistiendo cada uno en 1, 2, o 3 átomos  
 de carbono, conectando cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular;  
 en donde un cicloalquilo tricíclico es un cicloalquilo bicíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico;  
 en donde el cicloalquenilo es un sistema anular hidrocarbonado de cicloalquenilo monocíclico o bicíclico;  
 en donde un cicloalquenilo monocíclico tiene 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono y cero heteroátomos, con  
 teniendo un sistema anular de 4 miembros un enlace doble, teniendo un sistema anular de 5 ó 6 miembros  
 uno o dos enlaces dobles, y teniendo un sistema anular de 7 u 8 miembros uno, dos o tres enlaces dobles,  
 y puede contener uno o dos puentes de alquileo, consistiendo cada uno en 1, 2 o 3 átomos de carbono,  
 conectando cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular;  
 en donde un cicloalquenilo bicíclico es un cicloalquenilo monocíclico fusionado a un grupo cicloalquilo  
 monocíclico o un cicloalquenilo monocíclico fusionado a un grupo cicloalquenilo monocíclico, y puede  
 contener uno o dos puentes de alquileo, consistiendo cada uno en 1, 2 o 3 átomos de carbono,  
 conectando cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular,  
 en donde heterociclo es un heterociclo monocíclico, un heterociclo bicíclico o un heterociclo tricíclico, y  
 cualquier heteroátomo de N o S en el anillo heterocíclico puede estar oxidado opcionalmente,  
 en donde un heterociclo monocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene al menos un  
 heteroátomo, conteniendo un anillo de 3 o 4 miembros cero o un doble enlace y un heteroátomo,  
 conteniendo un anillo de 5 miembros cero o un enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos, conteniendo  
 un anillo de 6 miembros cero, uno o dos enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos, y conteniendo un  
 anillo de 7 u 8 miembros cero, uno, dos o tres enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos, y puede  
 contener un puente de alquenileno de 2, 3 o 4 átomos de carbono, o uno o dos puentes de alquileo de 1,  
 2, 3 o 4 átomos de carbono, o combinaciones de los mismos, en donde cada puente conecta dos átomos  
 no adyacentes del sistema anular;  
 en donde un heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo fenilo, un heterociclo  
 monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, un heterociclo monocíclico fusionado a un  
 cicloalquenilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico fusionado a un heterociclo monocíclico, y puede  
 contener un puente de alquenileno de 2, 3 o 4 átomos de carbono, o uno o dos puentes de alquileo de 1,  
 2, 3 o 4 átomos de carbono, o combinaciones de los mismos, en donde cada puente conecta dos átomos  
 no adyacentes del sistema anular;  
 en donde un heterociclo tricíclico es un heterociclo bicíclico fusionado a un grupo fenilo, un heterociclo  
 bicíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, un heterociclo bicíclico fusionado a un cicloalquenilo

monocíclico, o un heterociclo bicíclico fusionado a un heterociclo monocíclico;

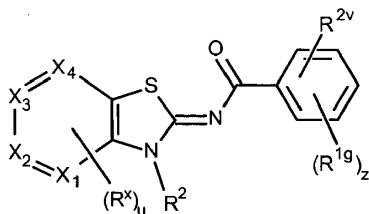
en donde un heteroátomo es un átomo de N, O o S;

en donde heteroarilo es un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico;

en donde un heteroarilo monocíclico es un anillo de 5 o 6 miembros, conteniendo un anillo de 5 miembros un heteroátomo seleccionado entre O o S, o uno, dos, tres o cuatro átomos de N y opcionalmente un átomo de O o uno de S, y conteniendo un anillo de 6 miembros tres enlaces dobles y uno, dos, tres o cuatro átomos de N; y

en donde un heteroarilo bicíclico es un heteroarilo monocíclico fusionado a un fenilo, un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico, un heteroarilo monocíclico fusionado a un heteroarilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un heterociclo monocíclico.

La presente invención proporciona adicionalmente, de acuerdo con una segunda realización, un compuesto de fórmula (III)



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

$R^{2v}$  es halógeno, alquilsulfonato, haloalquilsulfonato, o arilsulfonato en donde el radical arilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos alquilo;

$R^{1g}$ , en cada aparición, es cada uno independientemente alquilo  $C_1-C_4$ , alqueno  $C_2-C_4$ , alquino  $C_2-C_4$ , halógeno, o haloalquilo  $C_1-C_4$ ;

$R^2$  es alquilo  $C_2-C_{10}$ , alqueno, alquino, haloalquilo, o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2a}$ ;

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

en donde cada uno de los anillos representado por  $G^{2a}$  está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, y haloalquilo;

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

$q5$ , en cada aparición, es independientemente 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

$z$  es 0, 1, 2, 3, o 4;

uno de  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ , y  $X_4$  es N y los otros son CH;

$u$  es 0 y  $R^x$  está ausente;

en donde arilo es fenilo, naftilo, fenilo fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o fenilo fusionado a un cicloalqueno monocíclico;

en donde cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico;

en donde un cicloalquilo monocíclico es un sistema anular carbocíclico que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, cero heteroátomos y cero enlaces dobles, y puede contener uno o dos puentes de alqueno, consistiendo cada uno en 1, 2, o 3 átomos de carbono, conectando cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular;

en donde un cicloalquilo bicíclico es un cicloalquilo monocíclico fusionado a un anillo de cicloalquilo monocíclico, y puede contener uno o dos puentes de alqueno, consistiendo cada uno en 1, 2, o 3 átomos de carbono, conectando cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular;

en donde un cicloalquilo tricíclico es un cicloalquilo bicíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico;

en donde el cicloalqueno es un sistema anular hidrocarbonado de cicloalqueno monocíclico o bicíclico;

en donde un cicloalqueno monocíclico tiene 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono y cero heteroátomos, con teniendo un sistema anular de 4 miembros un enlace doble, teniendo un sistema anular de 5 ó 6 miembros uno o dos enlaces dobles, y teniendo un sistema anular de 7 u 8 miembros uno, dos o tres enlaces dobles, y puede contener uno o dos puentes de alqueno, consistiendo cada uno en 1, 2 o 3 átomos de carbono, conectando cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular;

en donde un cicloalqueno bicíclico es un cicloalqueno monocíclico fusionado a un grupo cicloalquilo monocíclico o un cicloalqueno monocíclico fusionado a un grupo cicloalqueno monocíclico, y puede contener uno o dos puentes de alqueno, consistiendo cada uno en 1, 2 o 3 átomos de carbono, conectando cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular,

en donde heterociclo es un heterociclo monocíclico, un heterociclo bicíclico o un heterociclo tricíclico, y

cualquier heteroátomo de N o S en el anillo heterocíclico puede estar oxidado opcionalmente, en donde un heterociclo monocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene al menos un heteroátomo, conteniendo un anillo de 3 o 4 miembros cero o un doble enlace y un heteroátomo, conteniendo un anillo de 5 miembros cero o un enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos, conteniendo un anillo de 6 miembros cero, uno o dos enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos, y conteniendo un anillo de 7 u 8 miembros cero, uno, dos o tres enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos, y puede contener un puente de alqueniilo de 2, 3 o 4 átomos de carbono, o uno o dos puentes de alqueniilo de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, o combinaciones de los mismos, en donde cada puente conecta dos átomos no adyacentes del sistema anular;

en donde un heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo fenilo, un heterociclo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, un heterociclo monocíclico fusionado a un cicloalqueniilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico fusionado a un heterociclo monocíclico, y puede contener un puente de alqueniilo de 2, 3 o 4 átomos de carbono, o uno o dos puentes de alqueniilo de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, o combinaciones de los mismos, en donde cada puente conecta dos átomos no adyacentes del sistema anular;

en donde un heterociclo tricíclico es un heterociclo bicíclico fusionado a un grupo fenilo, un heterociclo bicíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, un heterociclo bicíclico fusionado a un cicloalqueniilo monocíclico, o un heterociclo bicíclico fusionado a un heterociclo monocíclico;

en donde un heteroátomo es un átomo de N, O o S;

en donde heteroarilo es un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico;

en donde un heteroarilo monocíclico es un anillo de 5 o 6 miembros, conteniendo un anillo de 5 miembros un heteroátomo seleccionado entre O o S, o uno, dos, tres o cuatro átomos de N y opcionalmente un átomo de O o uno de S, y conteniendo un anillo de 6 miembros tres enlaces dobles y uno, dos, tres o cuatro átomos de N; y

en donde un heteroarilo bicíclico es un heteroarilo monocíclico fusionado a un fenilo, un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalqueniilo monocíclico, un heteroarilo monocíclico fusionado a un heteroarilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un heterociclo monocíclico.

Preferiblemente, en un aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (III) o una sal, solvato, o sal de solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^{2v}$  es halógeno. En otro aspecto,  $R^{2v}$  es trifluorometanosulfonato o p-toluenosulfonato. Adicionalmente, en otro aspecto,  $R^2$  es haloalquilo, alquilo  $C_2-C_{10}$ , o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2a}$ . En la Fórmula (III), en un aspecto,  $X_2$  es N; y  $X_1$ ,  $X_3$ , y  $X_4$  son CH. En otro aspecto,  $X_4$  es N; y  $X_1$ ,  $X_2$ , y  $X_3$  son CH. Por otra parte, en una realización, la Fórmula (III) incluye compuestos donde:  $X_2$  es N;  $X_1$ ,  $X_3$ , y  $X_4$  son CH;  $R^2$  es haloalquilo, alquilo  $C_2-C_{10}$ , o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2a}$ ; y  $R^{2v}$  es halógeno.

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 los métodos descritos en la presente memoria, típicamente como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos relacionados con el subtipo  $CB_2$  de receptores cannabinoides (CB). Más concretamente, los métodos son útiles para tratar afecciones relacionadas con el dolor, tales como, pero no limitadas a, dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor dorsolumbar, dolor postoperatorio, o dolor ocular; trastornos inflamatorios, trastornos inmunológicos, trastornos neurológicos, cánceres del sistema inmunológico, trastornos respiratorios, obesidad, diabetes, trastornos cardiovasculares, o para proporcionar neuroprotección.

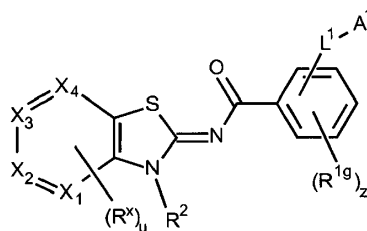
Adicionalmente, en la presente memoria se proporcionan los presentes compuestos o sales, solvatos o sales de solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades o afecciones descritas anteriormente, solos o combinados 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 cáncer, dolor inflamatorio, dolor postoperatorio, dolor ocular, o combinaciones de los mismos.

Los compuestos, composiciones que comprenden los compuestos, sales, solvatos o sales de solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los compuestos para su uso en el tratamiento o prevención de afecciones y trastornos mediante la administración de los compuestos o sus composiciones, se describen adicionalmente en la presente memoria.

Estos y otros objetivos se describen adicionalmente en los siguientes párrafos. No se debe considerar que estos objetivos limitan en alcance de la invención.

### Descripción detallada

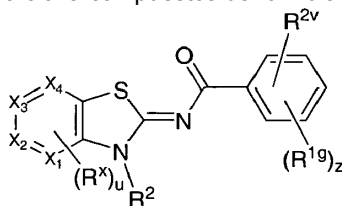
Se describen compuestos de fórmula (IA)



(IA)

en donde  $A^1$ ,  $L^1$ ,  $R^{1g}$ ,  $R^2$ ,  $X_1$ - $X_4$ ,  $R^x$  y  $u$  y  $z$  se definen como antes en el Compendio y en la Descripción Detallada. Adicionalmente, la invención también proporciona compuestos de fórmula (III)

5



(III);

o también se describen una sal, solvato, o sal de solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos. En esta fórmula (III),  $R^{2v}$ ,  $R^{1g}$ ,  $R^2$ ,  $R^x$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $u$  y  $z$  se definen como antes en el Compendio y más abajo en la Descripción Detallada descritas. También se describen composiciones que comprenden tales compuestos y los compuestos mencionados para su uso en el tratamiento de afecciones y trastornos que utilizan tales compuestos y composiciones.

10

En diversas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener variables que pueden aparecer más de una vez en cualquier sustituyente o en las fórmulas en la presente memoria. La definición de una variable en cada caso 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.

15

#### a. Definiciones

20

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:

25

El término "alqueniilo" 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 enlace doble carbono-carbono. El término "alqueniilo  $C_2$ - $C_4$ " significa un grupo alqueniilo que contiene 2-4 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de alqueniilo incluyen buta-2,3-dienilo, etenilo, 2-propeniilo, 2-metil-2-propeniilo, 3-butenilo, 4-penteniilo, 5-hexeniilo, 2-hepteniilo, 2-metil-1-hepteniilo, y 3-deceniilo.

30

El término "alqueniilo" significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de de 2 a 4 átomos de carbono y contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alqueniilo incluyen, pero no se limitan a,  $-CH=CH-$  y  $-CH_2CH=CH-$ .

35

El término "alcoxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. El término "alcoxi  $C_1$ - $C_4$ " según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo  $C_1$ - $C_4$ , como se define en la presente memoria, anclado 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, tert-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.

40

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 alquileo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos no limitantes de alcoxialquilo incluyen terc-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo, y metoximetilo.

45

El término "alquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada,



- 5 saturada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturado que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo "alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturado que contiene de 2 a 10 átomos de carbono. Por ejemplo "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los Ejemplos 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, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo.
- 10 El término "alquileo" significa un grupo divalente derivado de una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, saturada de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 1 a 4 átomos de carbono. Los Ejemplos de alquileo incluyen, pero no se limitan a, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, y -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-.
- 15 El término "alquinilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El término "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>" significa un grupo alquinilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no están limitados a, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, y 1-butinilo.
- 20 El término "arilo" según se utiliza en la presente memoria, significa fenilo o un arilo bicíclico. El arilo bicíclico es naftilo, o un fenilo fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un fenilo fusionado a un cicloalqueno monocíclico. Los ejemplos no limitantes de los grupos arilo incluyen dihidroindenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo, y tetrahidronaftalenilo. Los grupos arilo y el arilo bicíclico están anclados al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono sustituible contenido en el sistema anular bicíclico.
- 25 El término "cicloalquilo" o "cicloalcano" según se utiliza en la presente memoria, significa un cicloalquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico. El cicloalquilo monocíclico es un sistema anular carbocíclico que contiene de tres a ocho átomos de carbono, cero heteroátomos y cero enlaces dobles. Los ejemplos de sistemas anulares monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. El cicloalquilo bicíclico es un cicloalquilo monocíclico fusionado a un anillo de cicloalquilo monocíclico. Los cicloalquilos tricíclicos se ejemplifican mediante un cicloalquilo bicíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico. El anillo de cicloalquilo monocíclico o bicíclico puede contener uno o dos puentes de alquileo, consistiendo cada uno en uno, dos, o tres átomos de carbono, conectando cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular. Los ejemplos no limitantes de tales sistemas anulares de cicloalquilo de tipo puente incluyen biciclo[3,1,1]heptano, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,2]octano, biciclo[3,2,2]nonano, biciclo[3,3,1]nonano, biciclo[4,2,1]nonano, triciclo[3,3,1,0<sup>3,7</sup>]nonano (octahidro-2,5-metanopentaleno o noradamantano), y triciclo[3,3,1,1<sup>3,7</sup>]decano (adamantano). Los cicloalquilos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos están anclados al radical molecular de origen a través de cualquier átomo sustituible contenido en el sistema anular.
- 30 El término "cicloalqueno" o "cicloalqueno" según se utiliza en la presente memoria, significa un sistema anular hidrocarbonado monocíclico o bicíclico. El cicloalqueno monocíclico tiene cuatro, cinco, seis, siete u ocho átomos de carbono y cero heteroátomos. Los sistemas anulares de cuatro miembros tienen un enlace doble, los sistemas anulares de cinco miembros tienen uno o dos enlaces dobles, y los sistemas anulares de siete u ocho miembros tienen uno, dos, o tres enlaces dobles. Los ejemplos representativos de grupos cicloalqueno monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y ciclooctenilo. El cicloalqueno bicíclico es un cicloalqueno monocíclico fusionado a un grupo cicloalquilo monocíclico, o un cicloalqueno monocíclico fusionado a un grupo cicloalqueno monocíclico. El anillo de cicloalqueno monocíclico o bicíclico puede contener uno o dos puentes de alquileo, consistiendo cada uno en uno, dos, o tres átomos de carbono, conectando cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular. Los ejemplos representativos de los grupos cicloalqueno bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, 4,5,6,7-tetrahidro-3aH-indeno, octahidronaftalenilo, y 1,6-dihidro-pentaleno. El cicloalqueno monocíclico y bicíclico se pueden anclar al radical molecular de origen a través de cualquier átomo sustituible contenido en los sistemas anulares.
- 35 El término "halo" o "halógeno" según se utiliza en la presente memoria, significa Cl, Br, I, o F.
- 40 El término "haloalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno son remplazados por halógeno. El término "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" significa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, como se define en la presente memoria, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno son remplazados por halógeno. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, 2-cloro-3-fluoropentilo, trifluorobutilo (tal como, pero no limitado a, 4,4,4-trifluorobutilo), y trifluoropropilo (tal como, pero no limitado a, 3,3,3-trifluoropropilo).
- 45 El término "haloalcoxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se define en la presente memoria, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno son remplazados por

halógeno. El término "haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, como se define en la presente memoria, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno son remplazados por halógeno. Los ejemplos no limitantes de haloalcoxi incluyen 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometoxi, y difluorometoxi.

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 "heterociclo" o "heterocíclico" según se utiliza en la presente memoria, significa un heterociclo monocíclico, un heterociclo bicíclico, o un heterociclo tricíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de tres, cuatro, cinco, seis, siete, un ocho miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N, y S. El anillo de tres o cuatro miembros contiene cero o un enlace doble, y un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N, y S. El anillo de cinco miembros contiene cero o un enlace doble y uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. El anillo de seis miembros contiene cero, uno, o dos dobles enlaces y uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. Los ejemplos no limitantes de heterociclos monocíclicos incluyen azetidino (incluyendo, pero no limitado a, azetidín-2-ilo), azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiano, 1,3-ditiano, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolino, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxetano (incluyendo, pero no limitado a, oxetan-2-ilo), piperazino, piperidinilo, pirano, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo (incluyendo, pero no limitado a, pirrolidín-1-ilo, pirrolidín-2-ilo, pirrolidín-3-ilo), tetrahidrofuranilo (incluyendo, pero no limitado a, tetrahidrofuran-3-ilo), tetrahidropirano, tetrahidrotieno, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiiazolinilo, tiiazolidinilo, tiomorfolino, 1,1-dioxidiotiomorfolino (tiomorfolinósulfona), tiopirano, y tritiano. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo fenilo, o un heterociclo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo monocíclico fusionado a un heterociclo monocíclico. Los ejemplos no limitantes de heterociclos bicíclicos incluyen benzopirano, benzotiopirano, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotieno, y 2,3-dihidro-1H-indolilo.

30 Los heterociclos tricíclicos se ilustran mediante un heterociclo bicíclico fusionado a un grupo fenilo, o un heterociclo bicíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo bicíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo bicíclico fusionado a un heterociclo monocíclico. Los heterociclos monocíclicos y los bicíclicos pueden contener un puente de alquileo de dos, tres, o cuatro átomos de carbono, o uno o dos puentes de alquileo de 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono, o combinaciones de los mismos, en donde cada puente conecta dos átomos no adyacentes del sistema anular. Los ejemplos no limitantes de tales heterociclos de tipo puente incluyen octahidro-2,5-epoxipentaleno, azabiciclo[2,2,1]heptilo (incluyendo 2-azabiciclo[2,2,1]hept-2-ilo), hexahidro-2H-2,5-metanociclopenta[b]furan, hexahidro-1H-1,4-metanociclopenta[c]furan, aza-adamantano (1-azatriciclo[3,3,1,1<sup>3,7</sup>]decano), y oxa-adamantano (2-oxatriciclo[3,3,1,1<sup>3,7</sup>]decano). Los heterociclos monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos están conectados al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido en los anillos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre en los anillos de heterociclos se pueden oxidar opcionalmente y los átomos de nitrógeno se pueden cuaternizar opcionalmente.

45 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 cinco o seis miembros. El anillo de cinco miembros contiene dos dobles enlaces. El anillo de cinco miembros puede contener un heteroátomo seleccionado entre O o S; o uno, dos, tres, o cuatro átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno o uno de azufre. El anillo de seis miembros contiene tres enlaces dobles y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, furano (incluyendo, pero no limitado a, furan-2-ilo), imidazolilo (incluyendo, pero no limitado a, 1H-imidazol-1-ilo), isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, 1,3-oxazolilo, piridinilo (p. ej. piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo), piridazino, pirimidino, pirazino, pirazolilo, pirrolo, tetrazolilo, tiadiazolilo, 1,3-tiazolilo, tienilo (incluyendo, pero no limitado a, tien-2-ilo, tien-3-ilo), triazolilo, y triazinilo. El heteroarilo bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico fusionado a un fenilo, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un heteroarilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un heterociclo monocíclico. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen benzofuranilo, benzotieno, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzoxadiazolilo, 6,7-dihidro-1,3-benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridimidazolilo, quinolinilo, tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, y 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-ilo. 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 en los sistemas anulares.

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

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

El término "oxo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo =O.

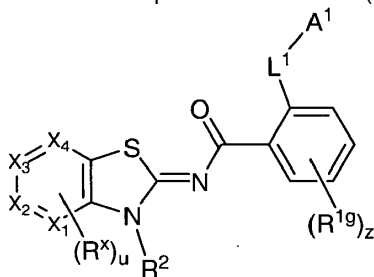
5

b. Compuestos

Los compuestos de fórmula (IA) son los descritos anteriormente.

10 En ciertas realizaciones, la funcionalidad  $-L^1-A^1$  se sitúa en el átomo de carbono en orto del anillo de fenilo.

Las últimas realizaciones se refieren a los compuestos de fórmula (IIA)



(IIA).

15 Dentro del grupo de compuestos de fórmula (IA) o (IIA), uno de  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ , y  $X_4$  es N y los otros son CH, u es 0, y  $R^x$  está ausente;  $R^2$ ,  $R^{1g}$ , z, y  $A^1$  se describen como en el Compendio y en las realizaciones de más abajo. En ciertas realizaciones de compuestos de fórmula (IA) o (IIA),  $X_2$  es N y  $X_1$ ,  $X_3$ , y  $X_4$  son CH. En ciertas realizaciones,  $X_4$  es N y  $X_1$ ,  $X_2$ , y  $X_3$  son CH.

20 En ciertos grupos de compuestos de fórmula (IA), o (IIA),  $A^1$  es  $-G^{1a}-G^{1b}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-G^{1c}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^2$ ,  $-N(R^b)C(O)R^a$  o  $-N(R^b)(R^c)$ ; en donde  $A^2$ ,  $G^{1a}$ ,  $G^{1b}$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^a$ ,  $q1$ , y  $G^{1c}$  se describen como en el Compendio y en las realizaciones de más abajo.

25 En ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula (I), (II), (IA), y (IIA),  $A^1$  es  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-G^{1c}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^2$ , o  $-N(R^b)(R^c)$ . En otras realizaciones más,  $A^1$  es  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-G^{1c}$  o  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^2$ . En ciertas realizaciones,  $A^1$  es  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^2$  o  $-N(R^b)(R^c)$ .  $G^{1a}$ ,  $G^{1b}$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $A^2$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $q1$ , y  $G^{1c}$  se describen como en el Compendio y en las realizaciones de más abajo.

30 Ciertas realizaciones se refieren a un grupo de compuestos de fórmula (IA), o (IIA) en donde  $A^1$  es  $-G^{1a}-G^{1b}$ , y  $G^{1a}$  y  $G^{1b}$  se describen como en el Compendio y en realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo,  $G^{1a}$  es un cicloalquilo monocíclico y  $G^{1b}$  es un heterociclo monocíclico o un heteroarilo monocíclico; o  $G^{1a}$  es un heterociclo monocíclico o un heteroarilo monocíclico y  $G^{1b}$  es un cicloalquilo monocíclico, un heterociclo monocíclico o un heteroarilo monocíclico.

35 Ciertas realizaciones se refieren a un grupo de compuestos de fórmula (IA), o (IIA) en donde  $A^1$  es  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-G^{1c}$ ; y  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $q1$ , y  $G^{1c}$  se describen como en el Compendio y en realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo,  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$  tal como, pero no limitado a, metilo. En ciertas realizaciones,  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son hidrógeno.  $q1$ , por ejemplo, es 1 o 2,  $G^{1c}$ , por ejemplo, es arilo (p. ej. fenilo), heterociclo (p. ej. heterociclo monocíclico tal como, pero no limitado a, azetidino, pirrolidino; piperidino; tetrahydrofurano; morfolino; piperazino; oxetano), o heteroarilo (p. ej. heteroarilo monocíclico tal como, pero no limitado a, imidazolo, piridino, pirazino, oxazolilo, tiazolilo, furano) como se describe en el Compendio y en la presente memoria más adelante.

45 Ciertas realizaciones se refieren a un grupo de compuestos de fórmula (IA), o (IIA) en donde  $A^1$  es  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^2$ , y  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $q1$ , y  $A^2$  se describen como en el Compendio y en realizaciones de la presente memoria.  $A^2$ , por ejemplo, es  $-C(O)N(R^b)(R^c)$ ,  $-N(R^c)C(O)R^a$ ,  $-O-R^j$ , o  $-O-C(O)$ (alquilo). En ciertas realizaciones,  $A^2$  es  $-O-R^j$ .  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^j$ , y  $R^a$  se describen como en el Compendio y en la presente memoria.  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^b$ , y  $R^c$  son, por ejemplo, cada uno independientemente hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$  (p. ej. metilo).  $R^a$ , por ejemplo, es alquilo  $C_1-C_4$  (p. ej. metilo).  $q1$ , por ejemplo, es 1, 2, o 3,  $R^j$ , por ejemplo, es hidrógeno o  $C_1-C_4$  haloalquilo. En ciertas realizaciones,  $R^j$  es hidrógeno.

50 Ciertas realizaciones se refieren a un grupo de compuestos de fórmula (IA), o (IIA) en donde  $A^1$  es  $-N(R^b)C(O)R^a$ , y  $R^a$  y  $R^b$  se describen como en el Compendio y en la presente memoria. Por ejemplo,  $R^b$  es

hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (p. ej. metilo). R<sup>a</sup>, por ejemplo, es G<sup>1d</sup> (p. ej. heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido tal como, pero no limitado a, sustituido opcionalmente piridinilo).

Ciertas realizaciones se refieren a un grupo de compuestos de fórmula (IA), o (IIA) en donde A<sup>1</sup> es -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), y R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se describen como en el Compendio y en la presente memoria. Por ejemplo, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (p. ej. isopropilo, terc-butilo). En ciertas realizaciones, A<sup>1</sup> es -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>) en donde R<sup>b</sup> es hidrógeno y R<sup>c</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (p. ej. isopropilo, terc-butilo).

L<sup>1</sup> tiene los valores mostrados en el Compendio. Por ejemplo, ciertas realizaciones se refieren a un grupo de compuestos de fórmula (IA), o (IIA) en donde L<sup>1</sup> es O o N(R<sup>bx</sup>) y R<sup>bx</sup> se define como en el Compendio y en realizaciones de la presente memoria. Ciertas realizaciones más se refieren a aquellos en donde L<sup>1</sup> es O. Realizaciones adicionales se refieren a aquellos en donde L<sup>1</sup> es N(R<sup>bx</sup>) y R<sup>bx</sup> se define como en el Compendio y en realizaciones de la presente memoria. Ciertas clases de compuestos de fórmula (IA), o (IIA) son aquellos en donde L<sup>1</sup> es N(R<sup>bx</sup>) y R<sup>bx</sup> es hidrógeno, alquilo (p. ej. metilo), o -C(O)O(alquilo). En ciertas realizaciones, L<sup>1</sup> es NH.

R<sup>2</sup> tiene los valores descritos generalmente en el Compendio. Ciertas realizaciones se refieren a un grupo de compuestos de fórmula (IA), o (IIA) en donde R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej. alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> tal como pero no limitado a, isobutilo, n-butilo, n-propilo), alqueno (p. ej. but-2,3-dienilo), alquino (p. ej. but-3-inilo), haloalquilo (p. ej. 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo), -(CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)<sub>q4</sub>-O-haloalquilo, o -(CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)<sub>q5</sub>-G<sup>2b</sup>. En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej. isobutilo, n-butilo, n-propilo, pero no limitados a los mismos), haloalquilo (p. ej. 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo), o -(CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)<sub>q5</sub>-G<sup>2b</sup>. En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej. isobutilo, n-butilo, n-propilo, pero no limitados a los mismos) o haloalquilo (p. ej. 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo). En otras realizaciones, R<sup>2</sup> es -(CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)<sub>q5</sub>-G<sup>2b</sup>. En otras realizaciones más, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej. isobutilo, n-butilo, n-propilo, pero no limitados a los mismos) o -(CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)<sub>q5</sub>-G<sup>2b</sup>. En todas estas realizaciones, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, q4, q5, y G<sup>2b</sup> se describen como en el Compendio y en la presente memoria. Por ejemplo, G<sup>2b</sup> es un anillo monocíclico sustituido opcionalmente monocíclico seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalqueno, tien-2-ilo, y tien-3-ilo. En ciertas realizaciones, G<sup>2b</sup> es un cicloalquilo monocíclico sustituido opcionalmente (p. ej. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, pero no limitados a los mismos). Cada uno de estos anillos de G<sup>2b</sup> está insustituido o sustituido independientemente como se describe en el Compendio y en la presente memoria. Por ejemplo, cada uno puede estar insustituido o sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados entre alquilo tal como, pero no limitado a, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (p. ej. metilo), halógeno (p. ej. F), haloalquilo, oxo, hidroxilo, alcoxi (incluyendo, pero no limitado a OCH<sub>3</sub>), y haloalcoxi. R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, por ejemplo, son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (p. ej. metilo). En ciertas realizaciones, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son hidrógeno. q4, por ejemplo, es 2 o 3, q5, por ejemplo, es 1, 2, o 3. En ciertas realizaciones que tienen R<sup>2</sup> es -(CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)<sub>q5</sub>-G<sup>2b</sup>, en ese caso R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son hidrógeno y q5 es 1.

R<sup>1g</sup> y z tienen los valores que se han descrito generalmente en el Compendio. En ciertas realizaciones de compuestos de fórmula (IA) o (IIA), R<sup>1g</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, o -OR<sup>f</sup> en donde R<sup>f</sup> se describe como en el Compendio y en la presente memoria. En ciertas realizaciones, R<sup>1g</sup> es halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (p. ej. trifluorometilo), o -CN. En ciertas realizaciones, z es 0, 1, o 2. En otras realizaciones más, z es 0 o 1.

Se aprecia que la presente invención contempla compuestos de (IA), y (IIA) con combinaciones de las realizaciones anteriores, incluyendo realizaciones concretas, más concretas y preferidas.

Otro aspecto se refiere a un grupo de compuestos de fórmula (IA) o (IIA) en donde uno de X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, y X<sub>4</sub> es N, y los otros son CH, A<sup>1</sup> es -G<sup>1a</sup>-G<sup>1b</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-G<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-A<sup>2</sup>, -N(R<sup>b</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, o -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>); y R<sup>x</sup>, u, z, G<sup>1a</sup>, G<sup>1b</sup>, G<sup>1c</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, q1, y A<sup>2</sup>, se describen generalmente como en el Compendio y como en las realizaciones descritas en la presente memoria anteriormente. Por ejemplo, u es 0 o 1. En ciertas realizaciones A<sup>1</sup> es -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-G<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-A<sup>2</sup> o -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>). En otras realizaciones más, A<sup>1</sup> es -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-G<sup>1c</sup> o -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-A<sup>2</sup>. En ciertas realizaciones, A<sup>1</sup> es -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-A<sup>2</sup> o -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>). En ciertas realizaciones, A<sup>1</sup> es -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-G<sup>1c</sup>. En otras realizaciones más, A<sup>1</sup> es -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-A<sup>2</sup>. En ciertas realizaciones, A<sup>1</sup> es -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>). G<sup>1c</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, q1, q6, A<sup>2</sup>, y R<sup>h</sup> se describen generalmente como en el Compendio y en las realizaciones descritas en la presente memoria anteriormente.

Otro aspecto se refiere a un grupo de compuestos de fórmula (IA) o (IIA) en donde X<sub>2</sub> es N, X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub>, y X<sub>4</sub> son CH, A<sup>1</sup> es -G<sup>1a</sup>-G<sup>1b</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-G<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-A<sup>2</sup>, -N(R<sup>b</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, o -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>); y R<sup>x</sup>, u, z, G<sup>1a</sup>, G<sup>1b</sup>, G<sup>1c</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, q1, y A<sup>2</sup>, se describen generalmente como en el Compendio y como en las realizaciones descritas en la presente memoria anteriormente. Por ejemplo, u es 0 o 1. En ciertas realizaciones, A<sup>1</sup> es -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-G<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-A<sup>2</sup> o -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>). En otras realizaciones más, A<sup>1</sup> es -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-G<sup>1c</sup> o -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-A<sup>2</sup>. En ciertas realizaciones, A<sup>1</sup> es -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-A<sup>2</sup> o -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>). En ciertas realizaciones, A<sup>1</sup> es -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-G<sup>1c</sup>. En otras realizaciones más, A<sup>1</sup> es -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-A<sup>2</sup>. En ciertas realizaciones, A<sup>1</sup> es -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>). G<sup>1c</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, q1, q6, A<sup>2</sup>, y R<sup>h</sup> se describen generalmente como en el Compendio y en las realizaciones descritas en la presente memoria anteriormente.

Otro aspecto se refiere a un grupo de compuestos de fórmula (IA) o (IIA) en donde  $X_4$  es N,  $X_1$ ,  $X_2$ , y  $X_3$  son CH,  $A^1$  es  $-G^{1a}-G^{1b}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-G^{1c}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^2$ ,  $-N(R^b)C(O)R^a$ , o  $-N(R^b)(R^c)$ ; y  $R^x$ , u, z,  $G^{1a}$ ,  $G^{1b}$ ,  $G^{1c}$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $q1$ , y  $A^2$ , se describen generalmente como en el Compendio y como en las realizaciones descritas en la presente memoria anteriormente. Por ejemplo, u es 0 o 1. En ciertas realizaciones,  $A^1$  es  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-G^{1c}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^2$ , o  $-N(R^b)(R^c)$ . En ciertas realizaciones,  $A^1$  es  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-G^{1c}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^2$ , o  $-N(R^b)(R^c)$ . En otras realizaciones más,  $A^1$  es  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-G^{1c}$  o  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^2$ . En ciertas realizaciones,  $A^1$  es  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^2$  o  $-N(R^b)(R^c)$ . En ciertas realizaciones,  $A^1$  es  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-G^{1c}$ . En otras realizaciones más,  $A^1$  es  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^2$ . En ciertas realizaciones,  $A^1$  es  $-N(R^b)(R^c)$ .  $G^{1c}$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $q1$ ,  $q6$ ,  $A^2$ , y  $R^h$  se describen generalmente como en el Compendio y en las realizaciones descritas en la presente memoria anteriormente.

Dentro de cada grupo de compuestos de fórmula (IA) o (IIA) como se ha descrito en los párrafos precedentes,  $L^1$ , z,  $R^{1g}$ , y  $R^2$  se describen como en el Compendio y las realizaciones en la presente memoria.

De este modo, dentro de cada grupo de compuestos de fórmula (IA) o (IIA) como se ha descrito en la presente memoria anteriormente, los ejemplos de un subgrupo incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $R^2$  es alquilo  $C_2-C_{10}$  (p. ej. alquilo  $C_3-C_4$  tal como, pero no limitado a, isobutilo, n-butilo, n-propilo), alqueniilo (p. ej. but-2,3-dieniilo), alquinilo (p. ej. but-3-iniilo), haloalquilo (p. ej. 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo),  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -haloalquilo, o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$  en donde  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $q4$ ,  $q5$ , y  $G^{2b}$  se describen como en el Compendio y las realizaciones en la presente memoria.

Otros ejemplos de un subgrupo incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $R^2$  es alquilo  $C_2-C_{10}$  (p. ej. alquilo  $C_3-C_4$  tal como, pero no limitado a, isobutilo, n-butilo, n-propilo), haloalquilo (p. ej. 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo), o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$  en donde  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $q5$ , y  $G^{2b}$  se describen como en el Compendio y las realizaciones en la presente memoria.

Otros ejemplos más de un subgrupo incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $R^2$  es alquilo  $C_2-C_{10}$  (p. ej. alquilo  $C_3-C_4$  tal como, pero no limitado a, isobutilo, n-butilo, n-propilo) o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$  en donde  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $q5$ , y  $G^{2b}$  se describen como en el Compendio y las realizaciones en la presente memoria.

Otros ejemplos más de un subgrupo incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $R^2$  es alquilo  $C_2-C_{10}$  (p. ej. alquilo  $C_3-C_4$  tal como, pero no limitado a, isobutilo, n-butilo, n-propilo) o haloalquilo (p. ej. 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo).

Los ejemplos adicionales de un subgrupo incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $R^2$  es  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$ , y  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $q5$ , y  $G^{2b}$  se describen como en el Compendio y las realizaciones en la presente memoria.

Otros ejemplos adicionales de un subgrupo incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $R^2$  es  $-(CH_2)-G^{2b}$  y  $G^{2b}$  se describe generalmente como en el Compendio y en las realizaciones en la presente memoria.

Para cada uno de los grupos y subgrupos de compuestos anteriores descritos,  $G^{2b}$ , por ejemplo, es un anillo monocíclico sustituido opcionalmente seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalqueniilo, tien-2-ilo, y tien-3-ilo. En ciertas realizaciones,  $G^{2b}$  es un cicloalquilo monocíclico sustituido opcionalmente (p. ej. ciclopropilo, ciclobutilo, pero no limitado a los mismos). Cada uno de estos anillos ilustrativos de  $G^{2b}$  está insustituido o sustituido independientemente como se describe en el Compendio. Por ejemplo, cada uno puede estar insustituido o sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados entre alquilo tal como, pero no limitado a,  $C_1-C_4$  (p. ej. metilo), halógeno (p. ej. F), haloalquilo, oxo, hidroxilo, alcoxi (incluyendo, pero no limitado a  $OCH_3$ ), y haloalcoxi.  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  son, por ejemplo, hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$  (p. ej. metilo).

Dentro de cada grupo y subgrupo de compuestos descritos en la presente memoria anteriormente,  $R^{1g}$  y z tienen los valores descritos generalmente en el Compendio y en realizaciones de la presente memoria anteriormente. En ciertas realizaciones,  $R^{1g}$  es alquilo  $C_1-C_4$ , alqueniilo  $C_2-C_4$ , alquinilo  $C_2-C_4$ , halógeno, haloalquilo  $C_1-C_4$ ,  $-CN$ , o  $-OR^f$  en donde  $R^f$  se describe como en el Compendio, y z es 0, 1, o 2. En ciertas realizaciones,  $R^{1g}$  es halógeno, haloalquilo  $C_1-C_4$  (p. ej. trifluorometilo), o  $-CN$ , y z es 0 o 1.

Dentro de cada grupo y subgrupo de los compuestos de fórmula (IA), o (IIA) descritos en la presente memoria anteriormente,  $L^1$  tiene los valores descritos generalmente en el Compendio y en realizaciones de la presente memoria anteriormente. En ciertas realizaciones,  $L^1$  es  $N(R^{bx})$  u O en donde  $R^{bx}$  es como se describe en el Compendio y en realizaciones de la presente memoria anteriormente. En ciertas realizaciones,  $L^1$  es O. En otras realizaciones,  $L^1$  es  $N(R^{bx})$  en donde  $R^{bx}$  se describe como en el Compendio y en realizaciones de la presente memoria anteriormente.

Los compuestos ilustrativos de fórmula (IA) o (IIA) incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $L^1$  es  $N(R^{bx})$ ;  $R^{bx}$  es hidrógeno o alquilo;  $A^1$  es  $N(R^b)C(O)R^a$ , y  $R^2$  es haloalquilo, alquilo  $C_2-C_{10}$ , o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$ .

Otros compuestos ilustrativos de fórmula (IA) o (IIA) incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $L^1$  es O;  $A^1$  es  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-G^{1c}$  o  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-A^2$ ; y  $R^2$  es haloalquilo, alquilo  $C_2-C_{10}$ , o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$ .

5 Adicionalmente, los ejemplos de compuestos de fórmula (IA) o (IIA) incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $L^1$  es O;  $A^1$  es  $-N(R^b)(R^c)$ ; y  $R^2$  es haloalquilo, alquilo  $C_2-C_{10}$  o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$ .

Para cada uno de los compuestos de fórmula (IA) o (IIA) descritos en los dos párrafos anteriores, un subgrupo incluye aquellos en donde uno de  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ , y  $X_4$  es N, y los otros son CH. Otro subgrupo incluye aquellos en donde  $X_2$  es N, y  $X_1$ ,  $X_3$ , y  $X_4$  son CH. Otro subgrupo más incluye aquellos en donde  $X_4$  es N, y  $X_1$ ,  $X_2$ , y  $X_3$  son CH.

$G^3$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $q1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $q5$ ,  $G^{2b}$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^x$ ,  $u$ ,  $R^{1g}$ ,  $z$ , y  $A^2$  se definen como en el Compendio y en realizaciones de la presente memoria anteriormente.

15 Los compuestos incluyen, pero no se limitan a:

N-[(2Z)-3-butil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-5-(trifluorometil)benzamida;  
 N-[(2Z)-3-butil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida;  
 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-3-butil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 2-[2-(acetilamino)etoxi]-N-[(2Z)-3-butil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 20 N-[(2Z)-3-(ciclobutilmetil)[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida;  
 2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[(2Z)-3-(4,4,4-trifluorobutil)[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 N-[(2Z)-3-butil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-2-[[2(R)-2-hidroxiopropil]oxi]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 25 N-[(2Z)-3-butil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-2-[[2(S)-2-hidroxiopropil]oxi]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 N-[(2Z)-3-butil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-2-[[2(S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 N-[(2Z)-1-butil[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida; y  
 N-[(2Z)-1-butil[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-iliden]-2-[[2(S)-2-hidroxiopropil]oxi]-5-(trifluorometil)benzamida.

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

La presente solicitud contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos y estos están específicamente incluidos dentro del alcance de esta solicitud. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros, y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales se pueden preparar sintéticamente a partir de sustancias de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o quirales o mediante preparación de mezclas racémicas seguido de resolución, que es bien conocida por los expertos normales en la técnica. Estos métodos de resolución se ilustran mediante (1) anclaje de una mezcla de enantiómeros a un agente auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros mediante recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del agente auxiliar o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales.

Pueden existir isómeros geométricos en los presentes compuestos. Se contemplan 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 heterocíclico. Los sustituyentes alrededor del doble enlace carbono-carbono o un enlace carbono-nitrógeno se designan por ser de configuración Z o E y los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o un heterociclo se designan por ser de configuración cis o trans.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden exhibir el fenómeno de tautomería.

Por lo tanto, los dibujos de las fórmulas dentro de esta memoria descriptiva pueden representar solo 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 de las fórmulas.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma marcada o enriquecida con isótopos que contienen uno o más átomos que tienen una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico más abundantemente encontrado en la naturaleza. Los isótopos pueden ser isótopos radiactivos o no radiactivos. Los isótopos de átomos tales como hidrógeno, carbono, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo incluyen, pero no se limitan a,

$^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ , y  $^{125}\text{I}$ . Los compuestos que contienen otros isótopos de estos y/u otros átomos están dentro del alcance de esta invención.

En otra realización, los compuestos marcados con isótopos contienen isótopos de deuterio ( $^2\text{H}$ ), tritio ( $^3\text{H}$ ) o  $^{14}\text{C}$ . Los compuestos marcados con isótopos de esta invención se pueden preparar por medio de métodos generales bien conocidos por los expertos que tienen conocimiento práctico normal en la técnica. Tales compuestos marcados con isótopos se pueden preparar convenientemente llevando a cabo los procedimientos descritos en las secciones de Ejemplos y Esquemas sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente asequible por un reactivo no marcado. En algunos casos, los compuestos pueden ser tratados con reactivos marcados con isótopos para el intercambio de un átomo normal por su isótopo, por ejemplo, se puede intercambiar hidrógeno por deuterio mediante la acción de un ácido deuterico 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., en *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; las Patentes de los Estados Unidos Núms. 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; y las Publicaciones de Solicitudes de Patente de los Estados Unidos Núms. 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; y 20090082471.

Los compuestos marcados con isótopos de la invención se pueden utilizar como patrones para determinar la eficacia de los ligandos de CB<sub>2</sub> en análisis de unión. Los compuestos que contienen isótopos se han utilizado en la investigación farmacéutica para investigar el destino metabólico en vivo de los compuestos mediante la evaluación del mecanismo de acción y la ruta metabólica del compuesto de origen no marcado isotópicamente (Blake et al. *J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975)). Tales estudios metabólicos son importantes en el diseño de fármacos terapéuticos eficaces, seguros, ya sea debido al compuesto activo *in vivo* administrado al paciente o 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).

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 CB<sub>2</sub>. 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, a aproximadamente 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 y Harling O Eds. 1994, Advanced Medical Publishing, Madison Wis. págs. 125-134; *Diabetes Metab.* 23:251 (1997)).

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

#### (i) Métodos *in vitro*:

Análisis de unión de radioligandos a CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>:

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

Se cultivaron células HEK293 que expresaban establemente receptores CB<sub>2</sub> humanos hasta que se formó una monocapa confluyente. Brevemente, las células se recogieron y se homogeneizaron en tampón TE (Tris-HCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, y EDTA 1 mM) utilizando un Polytron 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, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, y EDTA 1 mM y sacarosa al 10%) y se congeló a -78°C hasta su uso. Se iniciaron las reacciones de unión por saturación mediante la adición de preparación de membrana (concentración de proteína de 5 µg/pocillo para CB<sub>2</sub> humano) a los pocillos de una placa de pocillo profundo que contenía [<sup>3</sup>H]CP-55940 (120 Ci/mmol, un agonista no selectivo de CB asequible comercialmente de Tocris) en tampón de análisis (Tris 50 mM, EDTA 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, y BSA libre de ácido graso de 0,5 mg/mL, pH 7,4). Después de 90 min de incubación a 30°C, 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 [H]CP-55940 que oscilaban de 0,01 a 8 nM. Los experimentos de competición se llevaron a cabo con [<sup>3</sup>H]CP-55940 0,5 nM y cinco concentraciones (0,01 nM a 10 µM) de ligandos de desplazamiento. La adición de CP-55940 10 µM sin marcar (Tocris, Ellisville, MO) se utilizó para evaluar la unión no específica.

Se cultivaron células HEK293 que expresaban establemente receptores CB<sub>2</sub> de rata hasta que se formó una monocapa confluyente. Brevemente, las células se recogieron y se homogeneizaron en tampón TE (Tris-HCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, y EDTA 1 mM) utilizando un Polytron con impulsos de 2 X 10 segundos en presencia de inhibidores de proteasa, seguido de centrifugación a 45,000X g durante 20 minutos. El sedimento de membrana final se volvió a homogeneizar en tampón de almacenamiento (Tris-HCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, y EDTA 1 mM y 10% de sacarosa) y se congeló a -78°C hasta su uso. Se iniciaron las reacciones de unión por saturación mediante la adición de preparación de membrana (concentración de proteína de 20 µg/pocillo para CB<sub>2</sub> de rata) en los pocillos de una placa de pocillo profundo que contenía [<sup>3</sup>H]CP-55940 (120 Ci/mmol, un agonista no selectivo de CB asequible comercialmente de Tocris) en tampón de análisis (Tris 50 mM, EDTA 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, y BSA libre de ácido graso de 0,5 mg/mL, pH 7,4). Después de 45 min de incubación a 30°C, la reacción de unión se terminó mediante la adición de 300 µL/pocillo de tampón de análisis frío seguido de filtración rápida a vacío a través de placas de filtro GF/C UniFilter-96 (empapadas previamente en BSA de 1 mg/mL durante 2 horas). La actividad unida se contó en un TopCount utilizando Microscint-20. Los experimentos de saturación se llevaron a cabo con doce concentraciones de [<sup>3</sup>H]CP-55940 que oscilaban de 0,01 a 8 nM. Los experimentos de competición se llevaron a cabo con [<sup>3</sup>H]CP-55940 0,5 nM y cinco concentraciones ligandos de desplazamiento seleccionadas del intervalo de 0,01 nM a 10 µM. La adición de CP-55940 10 µM sin marcar (Tocris, Ellisville, MO) se utilizó para evaluar la unión no específica.

Ciertos compuestos sometidos a ensayo con el análisis anterior tuvieron constantes de disociación en equilibrio (K<sub>i</sub>) de menos de aproximadamente 1000 nM, por ejemplo, menos de aproximadamente 400 nM, o menos de aproximadamente 200 nM, o menos de aproximadamente 100 nM.

Se adquirieron membranas con CB<sub>1</sub> humanos de HEK293 de Perkin Elmer. La unión se inició mediante la adición de las membranas (8-12 µg por pocillo) a los pocillos (placa DeepWell de 96 pocillos Scienceware, VWR, West Chester, PA) que contenían [<sup>3</sup>H]CP-55940 (120 Ci/mmoles, Perkin Elmer, Boston, MA) y un volumen suficiente de tampón de análisis (Tris 50 mM, EDTA 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, y 0,5 mg/mL BSA libre de ácido graso, 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% para al menos 3 horas), seguido de cinco lavados con tampón de ensayo frío. La actividad unida se contó en el TopCount utilizando Microscint-20 (ambos de Perkin Elmer, Boston, MA). Los experimentos de competición se llevaron a cabo con [<sup>3</sup>H]CP-55940 1 nM y cinco concentraciones (1 nM a 10 µM) de ligandos de desplazamiento. La adición de CP-55940 10 µM sin marcar (Tocris, Ellisville, MO) se utilizó para evaluar la unión no específica. Los compuestos sometidos a ensayo exhibieron una afinidad de unión aproximadamente 10x-1000x más débil para los receptores CB<sub>1</sub> que para CB<sub>2</sub>. Estos resultados muestran que los compuestos sometidos a ensayo se unen preferiblemente a los receptores CB<sub>2</sub>, por lo tanto son ligandos selectivos para el receptor CB<sub>2</sub>.

Métodos *in vitro* -- Análisis funcionales de ciclasa de CB<sub>2</sub> y CB<sub>1</sub>:

Los análisis funcionales de ciclasa se realizaron utilizando el kit de ensayo de HitHunter cAMP™ de DiscoverX (Fremont, CA) de acuerdo con el protocolo del proveedor. Brevemente, las células HEK que expresaban los receptores CB<sub>2</sub> o CB<sub>1</sub> (de rata o humanos) se desprendieron utilizando tampón de disociación celular (Invitrogen, Carlsbad, CA), se dispersaron y se colocaron en suspensión a 10,000 células por pocillo en placas de 96 pocillos antes del análisis. Las suspensiones celulares se incubaron a 37°C durante 20 min con concentraciones variables de ligandos de ensayo y control positivo de CP 55940 10 µM en presencia de una concentración fija de forskolina (18 µM para CB<sub>2</sub> de rata y 37 µM para CB<sub>1</sub> de rata) en solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (Invitrogen, Carlsbad, CA) con un suplemento de albúmina de suero bovino (concentración final 0,01%). Las reacciones se terminaron mediante la adición de tampón de lisis y la luminiscencia se detectó siguiendo el procedimiento de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los valores de CE<sub>50</sub> se calcularon utilizando un ajuste de curva de dosis-respuesta sigmoidea de Prism (GraphPad). Los compuestos sometidos a ensayo son de aproximadamente 100 veces a aproximadamente >10,000 veces más potentes en la activación de los receptores CB<sub>2</sub> de rata frente a CB<sub>1</sub> de rata en los análisis de ciclasa descritos.



Tabla 1

Ejemplo	unión a CB <sub>2</sub> humano (K <sub>i</sub> , nM)	unión a CB <sub>2</sub> de rata (K <sub>i</sub> , nM)	ciclasa CB <sub>2</sub> de rata (CE <sub>50</sub> , nM)
1	27	19	0,75
2	3,1	1,1	0,070
3	7,4	8,7	1,9
4	9,0	5,2	0,23
5	39	18	1,2
6	96	39	
7	32	12	1,3
8	5,0	2,4	0,058
9	9,2	7,7	0,97
10	296	243	
11	95	32	0,41
12	37	26	3,5
13	111	81	
14	44	13	0,36
15	9,9	1,1	
16	96	5,2	
17	53	1,1	
18	16	1,4	0,19
19	0,73	0,15	0,13
20	35	48	
21	5,4	9,3	0,58
22	62	73	
23	6,7	0,95	
24	30	35	
25	1,5	3,6	0,11
26	2,5	7,4	
27	8,4	10	
28	75	63	
29	2,0	2,5	1,4
30	15	0,75	
31	17	1,7	
32	0,82	1,2	
33	34	35	
34	129	48	
35	15	28	
36	1,4	2,1	
37	1,6	0,77	
38	1,1	2,3	

## 5 ii) Datos in vivo

## Animales

10 Se utilizan ratas macho adultas Sprague-Dawley (250-300 g de peso corporal, Charles River Laboratories, Portage, MI). El manejo de los animales y los protocolos experimentales están aprobados por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales (IACUC) en Abbott Laboratories. Para todos los procedimientos quirúrgicos, los animales se mantuvieron bajo anestesia con isoflurano (4-5% para inducir, 1-3% para mantener) y los sitios de incisión se esterilizan utilizando una disolución de povidona yodada al 10% antes y después de las cirugías.

## 15 Modelo de incisión de dolor postoperatorio

Se puede producir un modelo de incisión en la piel del dolor postoperatorio utilizando los procedimientos descritos por Brennan et al., 1996, en Pain, 64, 493. Todas las ratas se anestesian con isoflurano suministrado a través de un cono nasal. Se realiza una incisión la pata trasera derecha siguiendo procedimientos de esterilización. La cara plantar de la pata trasera izquierda se coloca a través de un orificio en un apósito de plástico estéril. Se realiza una incisión longitudinal de 1 cm a través de la piel y la fascia de la cara plantar de la pata trasera, a partir de 0,5 cm desde el borde proximal del talón y extendiéndose hacia los dedos de los pies, el músculo plantar se eleva y se realiza una incisión longitudinalmente dejando el origen muscular y puntos de inserción intactos. La piel se cierra con dos puntos de sutura (nailon 5-0). Después de la cirugía, se permite que los animales se recuperen durante 2 horas, momento en el cual se evalúa la alodinia táctil como se ha descrito a continuación. Para evaluar los efectos anti-nociceptivos, a los animales se les administra ip vehículo o compuesto de ensayo 90 minutos después de la incisión en la piel. La alodinia táctil se evalúa 30 minutos después de la administración del compuesto.

30 La alodinia táctil se puede medir utilizando filamentos de von Frey calibrados (Stoelting, Wood Dale, IL) como describen Chaplan, S.R., F.W. Bach, J.M. Pogrel, J.M. Chung y T.L. Yaksh, 1994, Quantitative assessment of tactile allodinia in the rat paw, J. Neurosci. Methods, 53,55. Las ratas se pueden colocar en una jaula de plástico individual invertida (20 x 12,5 x 20 cm) en la parte superior de una rejilla de malla de alambre suspendida, y se aclimatan a las cámaras de ensayo durante 20 minutos. Los filamentos de von Frey se aplican perpendicularmente desde debajo de la jaula a través de aberturas en el piso de malla de alambre directamente a una zona dentro de 1-3 mm (inmediatamente adyacente) de la incisión, y a continuación se mantienen en esta posición durante aproximadamente 8 segundos con suficiente fuerza para causar una ligera curva en el filamento. Las respuestas positivas incluyen una retirada brusca de la pata trasera del estímulo, o comportamiento de estremecimiento inmediatamente después de la eliminación del estímulo. Se puede determinar un umbral de retirada de 50% utilizando un procedimiento de arriba-abajo (Dixon, W.J., 1980, Efficient analysis of experimental observations, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 20, 441).

## Modelo de ligadura nervio espinal de dolor neuropático

45 Se utilizó un modelo de dolor neuropático inducido por ligadura del nervio espinal (modelo SNL) como describen originalmente Kim y Chung (Kim, S. H. y J. M. Chung, 1992, Pain 50, 355) para someter a ensayo los compuestos. Los nervios espinales L5 y L6 izquierdos de la rata se aislaron adyacentes a la columna vertebral y se ligaron estrechamente con una sutura distal de seda 5-0 para la GRD, y se tuvo cuidado de evitar lesiones del nervio espinal L4. Las ratas con operación simulada se sometieron al mismo procedimiento, pero sin ligadura del nervio. Se permitió que todos los animales se recuperaran durante al menos una semana y no más de tres semanas antes de la evaluación de la alodinia táctil.

La alodinia táctil se midió utilizando filamentos de von Frey calibrados (Stoelting, Wood Dale, IL) como describen Chaplan, S.R., F.W. Bach, J.M. Pogrel, J.M. Chung y T.L. Yaksh, 1994, Quantitative assessment of tactile allodinia in the rat paw, J. Neurosci. Methods, 53, 55. Las ratas se colocaron en contenedores de plástico individuales invertidos (20 x 12,5 x 20 cm) en la parte superior de una rejilla de malla de alambre suspendida, y se aclimataron a las cámaras de ensayo durante 20 minutos. Los filamentos de von Frey se presentaron de forma perpendicular a la superficie plantar de la pata trasera seleccionada, y a continuación se mantuvieron en esta posición durante aproximadamente 8 segundos con la fuerza suficiente para causar una ligera curva en el filamento. Las respuestas positivas incluían una retirada brusca de la pata trasera del estímulo, o comportamiento de estremecimiento inmediatamente después de la eliminación del estímulo. Se determinó un umbral de retirada de 50% utilizando un procedimiento de arriba-abajo (Dixon, WJ, 1980, Efficient analysis of experimental observations, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 20, 441). Solo se utilizaron ratas con una puntuación umbral de partida menos de 4,25 g en este estudio, y se excluyeron los animales que demostraron déficit motor. También se evaluaron los umbrales de

alodinia táctil en varios grupos de control, incluyendo los animales no sometidos a tratamiento previo, con operación simulada, e infundidos con una solución salina, así como en las patas contralaterales de ratas con lesión del nervio. Los compuestos sometidos a ensayo mostraron un cambio estadísticamente significativo en la latencia de retirada de la pata frente a un vehículo salino a menos de aproximadamente 300 micromoles/kg, por ejemplo, a menos de aproximadamente 100 micromoles/kg.

Hipersensibilidad mecánica secundaria inducida por capsaicina:

Se permitió que las ratas se aclimataran a la sala de estudio durante 1 hora. A continuación se restringieron brevemente, y se administró capsaicina a 10 µg en 10 µl de vehículo (etanol al 10% y 2-hidroxipropilciclodextrina) mediante inyección intraplantar en el centro de la pata trasera derecha. Se midió la hiperalgesia mecánica secundaria en el talón a distancia del sitio de inyección a los 180 min después de la capsaicina (Joshi et al 2006, Neuroscience 143, 587-596). Los compuestos se administraron (i.p. o p.o.) 30 min antes del ensayo (150 minutos después de la capsaicina).

La alodinia táctil se midió como se ha descrito anteriormente. Los compuestos sometidos a ensayo mostraron un cambio estadísticamente significativo en la latencia de retirada de la pata frente a un vehículo salino a menos de aproximadamente 300 micromoles/kg, por ejemplo, a menos de aproximadamente 100 micromoles/kg.

Modelo de dolor osteoartítico en la articulación de la rodilla inducido por yodoacetato de sodio

Se indujo osteoartritis en la articulación de la rodilla unilateral en las ratas por medio de una sola inyección intraarticular (i.a.) de yodoacetato sodio (3 mg en 0,05 mL de solución salina isotónica estéril) en la cavidad articular de la rodilla derecha bajo anestesia ligera con isoflurano utilizando una aguja 26G. La dosis del yodoacetato de sodio fue seleccionada (3 mg/inyección i.a.) basándose en los resultados obtenidos a partir de estudios preliminares en los que se observó a esta dosis un comportamiento óptimo frente al dolor. La evaluación del comportamiento frente al dolor de la fuerza de agarre del miembro posterior se llevó a cabo mediante el registro de la fuerza de compresión máxima ejercida sobre la configuración del calibrador de tensión de las extremidades posteriores, en un sistema de medición de la fuerza de agarre disponible en el mercado (Columbus Instruments, Columbus, OH). Los datos de la fuerza de agarre se convirtieron en la fuerza de compresión máxima acumulativa de las extremidades posteriores (CFmax) (fuerza en gramos)/kg de peso corporal para cada animal. Se determinaron los efectos analgésicos de los compuestos de ensayo 20 días después de la inyección i.a. de yodoacetato de sodio. A cada grupo de control de vehículo para cada compuesto que se estaba sometiendo a ensayo se le asignó 0%, mientras que al grupo no sometido a tratamiento previo emparejado por edad se le asignó 100% (normal). A continuación el % de efecto para cada grupo de dosificación se expresó como % de retorno a la normalidad en comparación con el grupo no sometido a tratamiento previo. Los compuestos se administraron por vía oral (p.o.) o intraperitoneal (i.p.). La evaluación de los efectos analgésicos de los compuestos de ensayo se realiza típicamente en cualquier momento entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 5 horas después de la administración oral. La evaluación de los efectos analgésicos de los compuestos de ensayo se realiza típicamente en cualquier momento entre aproximadamente 0,5 horas y aproximadamente 2 horas después de la administración i.p.. La selección de los puntos temporales preferidos para la medición de los efectos analgésicos de los compuestos de ensayo se basó en la consideración de las características farmacocinéticas individuales de los compuestos de ensayo en la rata. Se prefirieron los puntos temporales que se sabía que proporcionarían o se esperaba que proporcionarían mayores concentraciones plasmáticas de los compuestos de ensayo sobre aquellos que se sabía o esperaba que proporcionarían concentraciones más bajas. La evaluación de los efectos analgésicos de los compuestos de ensayo se puede realizar después de una sola dosis o tras la administración repetida de los compuestos de ensayo en donde la frecuencia de la dosificación es de 1 a 2 veces al día. La duración de dicha dosificación repetida diariamente puede durar todo momento superior a un día. Una duración típica de la administración diaria repetida es de aproximadamente 5 días a aproximadamente 12 días.

Los compuestos sometidos a ensayo mostraron un cambio estadísticamente significativo en la fuerza de agarre de la extremidad posterior frente a un vehículo salino a menos de aproximadamente 300 µmoles/kg en el modelo de dolor osteoartítico inducido por yodoacetato después de una sola dosis, por ejemplo, a menos de aproximadamente 50 micromoles/kg en el modelo inducido por yodoacetato de dolor osteoartítico después de una sola dosis. Un compuesto sometido a ensayo también mostró un cambio estadísticamente significativo en la fuerza de agarre de la extremidad posterior frente a un vehículo salino a menos de aproximadamente 30 µmoles/kg en el modelo de dolor osteoartítico inducido por yodoacetato después de la administración diaria repetida durante 5 a 12 días, por ejemplo, a menos de aproximadamente 5 micromoles/kg en el modelo de dolor osteoartítico inducido por yodoacetato después de la administración diaria repetida durante 5 a 12 días.

Modelo de dolor neuropático por lesión de constricción crónica

Se produjo un modelo de dolor neuropático inducido por lesión de constricción crónica (ICC) en ratas siguiendo el método de Bennett y Xie (Pain, 1988, 33:87). Después de los procedimientos de esterilización y anestésicos, se

realizó una incisión de 1,5 cm dorsal a la pelvis, y el bíceps femoral y el glúteo superficial (lado derecho) se separaron. El nervio ciático común derecho se expuso/aisló, y se ligó sin apretar por medio de 4 ligaduras de Gut crómico (5-0) con <1 mm de separación utilizando pinzas hemostáticas y fórceps. La herida se suturó (la capa de músculo se cerró con suturas absorbibles 6,0, y la piel se cerró con grapas para heridas o pegamento tisular. Se permitió que los animales se recuperaran en una placa de calentamiento y se devolvieron a sus jaulas (lecho blando) cuando fueron capaces de caminar por su cuenta. La ligadura poco apretada del nervio ciático en ratas dará lugar a la aparición de dolor neuropático en dos semanas. Los compuestos se sometieron a ensayo en los animales dos o tres semanas después de la cirugía.

En los experimentos de estimulación táctil, la alodinia táctil se midió utilizando filamentos de von Frey calibrados (Stoelting, Wood Dale, IL) como se describió previamente. Las ratas se colocaron en contenedores de plástico individuales invertidos (20 x 12,5 x 20 cm) en la parte superior de una rejilla de malla de alambre suspendida, y se aclimataron a las cámaras de ensayo durante 20 min. Los filamentos de von Frey con diferentes fuerzas de flexión (empezando por la más baja primero y aumentando a continuación progresivamente) se presentaron de forma perpendicular a la superficie plantar de la pata trasera seleccionada, y a continuación se mantuvieron en esta posición durante aproximadamente 8 segundos con la fuerza suficiente para causar una ligera curva en el filamento. Las respuestas positivas incluían una retirada brusca de la pata trasera del estímulo, o comportamiento de estremecimiento inmediatamente después de la eliminación del estímulo. Los compuestos sometidos a ensayo en el modelo ICC de dolor neuropático mostraron un cambio estadísticamente significativo en la latencia de retirada de la pata frente a un vehículo salino a menos de aproximadamente 300 micromoles/kg, por ejemplo, a menos de aproximadamente 100 micromoles/kg.

#### d. Compuestos para su uso de los métodos de tratamiento

Una realización proporciona los presentes compuestos para su uso en métodos para tratar el dolor (por ejemplo, dolor inflamatorio, dolor crónico, dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolos osteoartítico, dolor postoperatorio, dolor por cáncer, dolor dorsolumbar, dolor ocular) en un mamífero (incluyendo un ser humano) que necesite tal tratamiento. Los métodos comprenden administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos como se ha descrito en la presente memoria, o sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, solos o combinados con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. El método comprende adicionalmente la administración de presentes compuestos en forma de una dosis única. El método también comprende la administración repetida o crónica de los presentes compuestos durante un período de días, semanas, meses, o mayor. En ciertas realizaciones, el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos como se ha descrito en la presente memoria, o una sal, solvato, o una sal de un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, combinados con uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), u otros analgésicos (por ejemplo, acetaminofeno, opioides), o combinaciones de los mismos.

Otras realizaciones proporcionan los presentes compuestos para su uso en métodos para el tratamiento de trastornos seleccionados del grupo que consiste en trastornos inflamatorios, trastornos inmunológicos, trastornos neurológicos, cánceres del sistema inmunológico, trastornos respiratorios, y trastornos cardiovasculares en un mamífero que necesite tal tratamiento. El método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos descritos en la presente memoria o sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, solos o combinados con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

Otra realización más se refiere a los presentes compuestos para su uso en métodos para proporcionar neuroprotección en un mamífero que necesite tal tratamiento. Estos métodos comprenden administrar al mamífero cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más compuestos descritos en la presente memoria o sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, solos o combinados con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

Otra realización proporciona un método para aumentar la eficacia o potencia terapéutica de los compuestos descritos en la presente memoria proporcionando los presentes compuestos para su uso en la administración repetida o crónica a lo largo de un período de días, semanas o meses.

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

(Ibrahim, M. M., et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 2003, 100, 10529-10533). El agonista parcial selectivo de CB<sub>2</sub> GW405833, también conocido como L768242, es eficaz en modelos de roedores de dolor neuropático, incisional, e inflamatorio tanto crónico como agudo (Valenzano, K. J., et al, Neuropharmacology, 2005, 48, 658-672 y Clayton, N., et al., Pain, 2002, 96, 253-260).

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

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

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

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

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

El aumento de los niveles de expresión del receptor CB<sub>2</sub> epitelial se observa en el tejido humano con enfermedad inflamatoria intestinal (Wright, K., et al., Gastroenterology, 2005, 129, 437-453). La activación de los receptores CB<sub>2</sub> restableció el tránsito gastrointestinal normal después de inducir en ratas inflamación endotóxica (Matison, R., et al., Br. J. Pharmacol. 2004, 142, 1247- 1254). La activación del receptor CB<sub>2</sub> en una línea celular epitelial colónica

humana inhibió la liberación de interleuquina-8 (IL-8) inducida por TNF- $\alpha$  (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 intestinal (Warhurst, A. C, et al., Gut, 1998, 42, 208-213). Así, la administración de moduladores de receptores CB<sub>2</sub> puede representar un nuevo enfoque para el tratamiento de la inflamación y los trastornos del tracto gastrointestinal incluyendo pero no limitados a la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome del intestino irritable, la diarrea secretora, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

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

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

Hay una contribución genética sustancial a la densidad de la masa ósea y el gen del receptor CB<sub>2</sub> está asociado a la osteoporosis humana (Karsak, M., et al, Human Molecular Genetics, 2005, 14(22), 3389 a 3396). Los osteoclastos y osteoblastos son en gran parte responsables de mantener la estructura y la función de la médula a través de un proceso denominado remodelación, que implica la resorción y la síntesis de hueso (Boyle, W. J., et al., Nature, 2003, 423, 337-342). Se ha detectado la expresión del receptor CB<sub>2</sub> en osteoclastos y células precursoras osteoblásticas, y la administración de un agonista de CB<sub>2</sub> a ratones causó un aumento dependiente de la dosis de la formación ósea (Grotenhermen, F. y Muller-Vahl, K., Expert Opin. Pharmacoter., 2003, 4(12), 2367-2371). Se ha demostrado que los agonistas inversos de cannabinoides, incluyendo el agonista inverso SR144528 selectivo de CB<sub>2</sub>, inhiben la actividad de los osteoclastos y revierten la pérdida ósea inducida por ovariectomía en ratones, que es un modelo para la osteoporosis post-menopáusica (Ralston, S. H., et al., Nature Medicine, 2005, 11, 774-779). Por lo tanto, los moduladores de CB<sub>2</sub> pueden ser útiles para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis, la osteoartritis, y los trastornos óseos.

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

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

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

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas se pueden variar para obtener una cantidad del compuesto o de los compuestos activos que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composiciones y modo de administración concretos. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto concreto, la ruta de administración, la duración del tratamiento, la gravedad de la afección que se vaya a tratar y el estado y el historial médico previo del paciente que esté siendo tratado. Sin embargo, se encuentra en el conocimiento práctico de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado. En el tratamiento de ciertas afecciones médicas, se puede requerir la administración repetida o crónica de los ingredientes activos para lograr la respuesta terapéutica deseada. "Administración repetida o crónica" se refiere a la administración de las composiciones descritas en la presente memoria todos los días (es decir, cada día) o intermitentemente (es decir, no cada día) durante un período de días, semanas, meses o más tiempo. En particular, se prevé que el uso en el tratamiento de afecciones dolorosas crónicas requiere tal administración repetida o crónica de las composiciones descritas en la presente memoria. Los compuestos pueden volverse 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 presentes 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 su uso en el tratamiento de 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 decidido 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 la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados combinados o de forma coincidente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, se encuentra dentro del conocimiento práctico de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logra el efecto deseado.

Los compuestos se pueden utilizar para su administración solos, o combinados con uno o más de otros compuestos descritos en la presente memoria (es decir, administrar conjuntamente) con uno o más agentes farmacéuticos adicionales. Por ejemplo, se pueden utilizar para la administración uno o más compuestos, o sales, solvatos o sales de solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos combinados con uno o más analgésicos (p. ej., acetaminofeno, opioide tal como morfina), o con uno o más fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), o combinaciones de los mismos. Los ejemplos no limitantes de los AINE 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. El uso en 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 utilizar juntos uno o más compuestos descritos en la presente memoria y uno o más agentes farmacéuticos adicionales para la administración al paciente, 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 utilizar cada agente para su administración en formulaciones de dosificación oral separadas.

Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, los compuestos de la invención y uno o más agentes farmacéuticos adicionales se pueden administrarse esencialmente al mismo tiempo (p. ej., simultáneamente) o en tiempos escalonados por separado (p. ej., secuencialmente).

La dosis diaria total de los compuestos para su uso en la administración a un ser humano u otro animal oscila de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 0,03 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. Si se desea, la dosis diaria eficaz se puede dividir en múltiples dosis para los 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

La presente invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos descritos en la presente memoria, o sales, solvatos, o sales de solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, formulados junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos.

5 Otro aspecto proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más 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), o combinados con uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), o una combinación de los mismos, formulados con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

10 Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse a seres humanos y otros mamíferos por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (p. ej. en forma de polvos, pomadas o gotas), bucal o en forma de una pulverización oral o nasal. El término "parenteralmente" según se utiliza en la presente memoria, se refiere a modos de administración que incluyen inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, 15 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 20 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 25 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, 30 agentes desmoldantes, 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 su 35 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 oleato de etilo) 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 40 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 45 sórbico fenol y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio 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 50 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.

55 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 concreto 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 60 depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.



Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o mediante incorporación de 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.

5 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 de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o  
expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como  
10 carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; c) humectantes tales como glicerol;  
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  
15 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 de sodio y mezclas de  
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  
20 dura utilizando portadores tales como lactosa o galactosa así como polietilenglicoles de alto peso molecular y  
similares.

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  
25 técnica de la formulación farmacéutica. Éstos pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también  
pueden ser de una composición tal que liberen el ingrediente o los ingredientes activos solamente, o  
preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de  
las composiciones de inclusión que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

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

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

40 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.

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

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

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

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.

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 soluciones también se contemplan dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos se pueden utilizar 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 toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas y similares, y están conmensuradas con una razón beneficio/riesgo razonable.

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 de la invención 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, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato (isotionato), lactato, malato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmitoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Asimismo, los grupos alcalinos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como, pero no limitados a, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como, pero no limitados a, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. Se obtienen de ese modo productos solubles o dispersables en agua o aceite. Los ejemplos de los ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico.

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.

Los compuestos pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas, incluyendo formas hidratadas, tales como hemihidratos. En general, las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua y etanol entre otros son equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la invención.

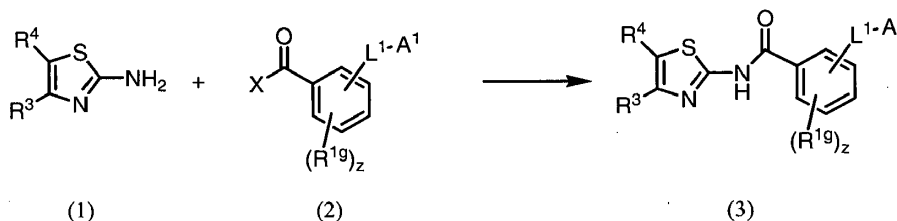
#### f. Síntesis general

Los compuestos descritos en la presente memoria cuando se preparan mediante procedimientos sintéticos o mediante procedimientos metabólicos están incluidos dentro del alcance de esta solicitud. La preparación de los compuestos mediante procedimientos metabólicos incluye los que se producen en el cuerpo humano o animal (*in vivo*) o procedimientos que se producen en *vitro*.

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 descritos en la presente memoria en donde los grupos A<sup>1</sup>, L<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>19</sup>, y z tienen los significados mostrados en la sección del compendio a no ser que se indique de otro modo, se pueden sintetizar como se muestra en los Esquemas 1-6.

Las abreviaturas que se han utilizado en las descripciones de los Esquemas y los Ejemplos que siguen son: DMF para N,N-dimetilformamida, DMSO para dimetilsulfóxido, EtOAc para acetato de etilo, EtOH para etanol, Et<sub>3</sub>N para trietilamina, KO<sup>t</sup>-Bu para t-butóxido de potasio, MeOH para metanol, y THF para tetrahidrofurano.

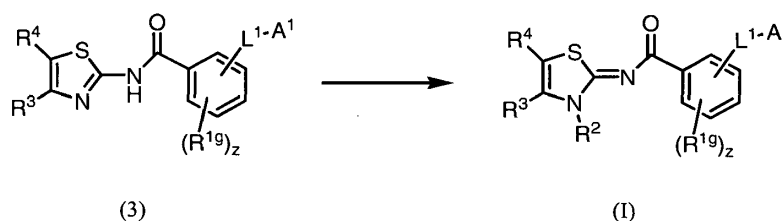
Esquema 1



5 Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de fórmula (1) que contienen un grupo amina cuando se tratan con compuestos de fórmula (2), en donde X es cloro o -OH en condiciones de acoplamiento conocidas por un experto en la técnica, proporcionan los compuestos de fórmula (3). Las condiciones típicas para la reacción de los compuestos de fórmula (2) en donde X es cloro y los compuestos de fórmula (1) incluyen, pero no se limitan a agitar una mezcla de aproximadamente equimolar de los compuestos en un disolvente tal como, pero no limitado a, cloroformo, diclorometano, THF, o una mezcla de los mismos, en presencia de una base tal como, pero no limitada a, diisopropiletilamina, a una temperatura que oscila de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C durante aproximadamente 8-24 horas. Las condiciones de acoplamiento de ácido de los compuestos de fórmula (2) en donde X es -OH y los compuestos de fórmula (1), incluyen de agitar una mezcla aproximadamente equimolar de los compuestos en un disolvente tal como, pero no limitado a, THF, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, piridina, cloroformo, o una mezcla de los mismos, con un reactivo de acoplamiento, opcionalmente junto con un agente auxiliar de acoplamiento, y en presencia o ausencia de una base. Las reacciones típicas se pueden llevar a cabo a temperatura que oscilan de aproximadamente 0°C a aproximadamente 65°C o se pueden llevar a cabo en un reactor de microondas para facilitar el acoplamiento. Los ejemplos de reactivos de acoplamiento incluyen, pero no se limitan a, cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPC<sub>1</sub>), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diciclohexilcarbodiimida soportada en polímero (PS-DCC), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), y anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico. Los ejemplos no limitantes de los agentes auxiliares de acoplamiento incluyen 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT). Los ejemplos adecuados de bases incluyen, pero no se limitan a, N-metilmorfolina y diisopropiletilamina.

25

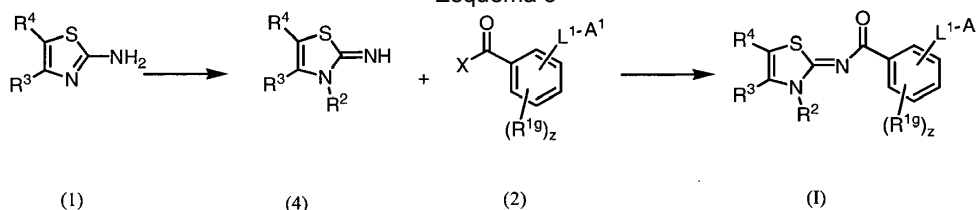
Esquema 2



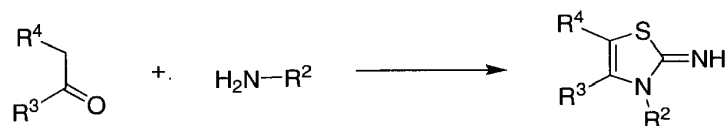
30 Como se muestra en el Esquema 2, los compuestos de fórmula (3) se pueden convertir en compuestos de fórmula general (I), que se muestra con fines comparativos. Las condiciones típicas incluyen, pero no se limitan a, el tratamiento de compuestos de fórmula (3) con hidruro de sodio en DMF a una temperatura que oscila de aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura ambiente, seguido de la adición de reactivos tales como R<sup>2</sup>-Y en donde Y es cloro, bromo, yodo, mesilato o triflato. Alternativamente, la reacción de (3) con otras bases tales como hidróxido de potasio o terc-butóxido potásico en una mezcla de THF y DMF, seguido de tratamiento con R<sup>2</sup>-Y también proporcionarán compuestos de fórmula general (I). Los compuestos (3) también se pueden convertir en compuestos de fórmula general (I), que se muestran con fines comparativos, utilizando condiciones de transferencia de fase, por ejemplo, sometiendo a reflujo el compuesto (3) con compuestos de fórmula R<sup>2</sup>-Y en tolueno en presencia de una base como carbonato de potasio y un agente de transferencia de fase tal como, pero no limitado a, yoduro de tetrabutilamonio, hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, yoduro de tetraetilamonio y similares.

40

Esquema 3



Alternativamente, los compuestos de fórmula general (1), mostrados con fines comparativos, también se pueden preparar de acuerdo con los métodos esbozados en el Esquema 3. Los compuestos de fórmula (1) cuando se tratan con hidruro de sodio en DMF a aproximadamente 0°C, seguido de la adición de reactivos tales como R<sup>2</sup>-Y en donde Y es cloro, bromo, yodo, tosilato, mesilato, o triflato proporcionan los compuestos de fórmula (4). Alternativamente, los compuestos de fórmula (1) pueden ser calentados en forma pura o en presencia de una cantidad mínima de disolvente para facilitar la mezcla, con compuestos de fórmula R<sup>2</sup>-Y para obtener los compuestos de fórmula (4). Los compuestos de fórmula (4) se pueden aislar en forma de una sal o una base libre. El tratamiento de los compuestos de fórmula (4) con compuestos de fórmula (2), en donde X es cloro u -OH, en condiciones de acoplamiento como se esboza en el Esquema 1 genera compuestos de fórmula (1), que se muestran con fines comparativos.



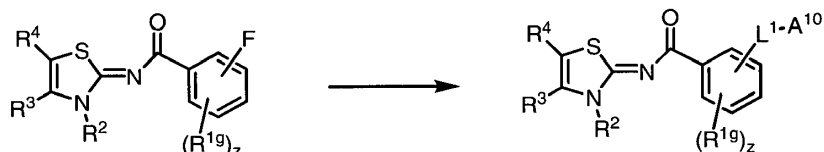
Esquema 4 (5)

(6)

(4)

Los compuestos de fórmula (4) se pueden preparar de acuerdo con la secuencia esbozada en el Esquema 4. Los compuestos de carbonilo (5) se pueden hacer reaccionar a aproximadamente temperatura ambiente con compuestos amino (6) en un disolvente tal como, pero no limitado a, acetonitrilo, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, o mezcla de los mismos, durante aproximadamente 1 a 24 horas en presencia de un agente deshidratante tal como, pero no limitado a, tamices moleculares de 4 Å, seguido de la adición de tiocianato de potasio y yodo con calentamiento a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 4 a 24 horas para proporcionar los compuestos (4).

Esquema 5

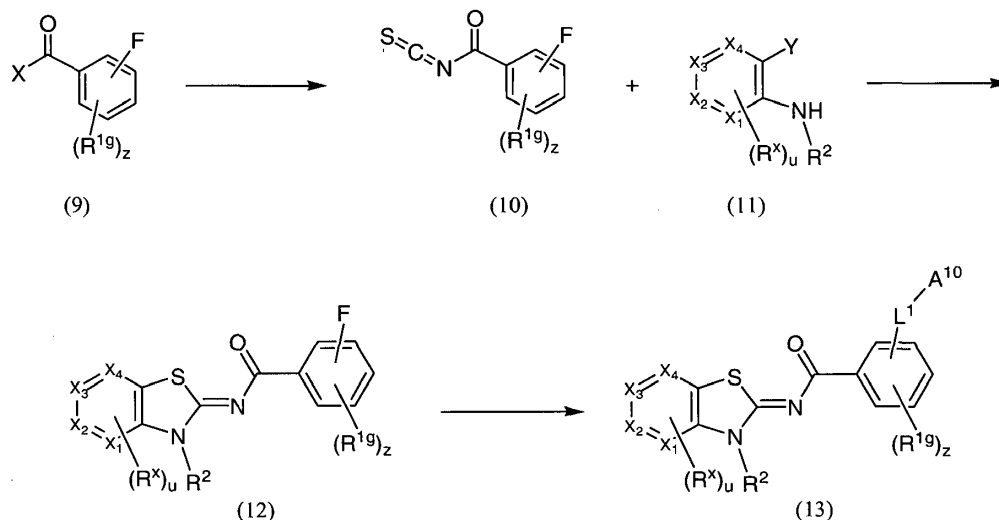


(7)

(8)

Los compuestos de fórmula (7) se pueden preparar de acuerdo con los métodos ilustrados en el Esquema 1-4. Los compuestos de fórmula (8) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (7) mediante reacción con un alcohol o amina apropiados de fórmula HL<sup>1</sup>-A<sup>10</sup> en donde L<sup>1</sup> es O, N(H), o N(alquilo) con una base tal como, pero no limitada a, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio o hidruro de sodio en un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida; en donde A<sup>10</sup> es A<sup>1</sup> o un derivado de A<sup>1</sup> que contiene un grupo protector adecuado unido a un grupo funcional presente en A<sup>1</sup>. Para los grupos A<sup>10</sup> que contiene un grupo protector, tales grupos se pueden eliminar utilizando mecanismos químicos que son bien conocidos por los expertos en la técnica; ejemplos de los cuales se pueden encontrar en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (3<sup>a</sup> ed.), John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Después de la eliminación de cualquier grupo protector, las moléculas pueden transformarse adicionalmente en compuestos de la invención usando técnicas químicas convencionales bien conocidas para los expertos en la técnica, tales como alquilación, acilación, aminación reductiva, sulfonilación, oxidación, reducción y similares.

Esquema 6



5 Los compuestos de fórmula (13) en donde A<sup>10</sup> se define como antes se pueden preparar de acuerdo con la  
 10 secuencia esbozada en el Esquema 6, Los compuestos de fórmula (9) en donde X es cloro u -OH en condiciones de  
 acoplamiento conocidas por un experto en la técnica puede ser tratado con tiocianato de potasio para proporcionar  
 compuestos de fórmula (10). Los compuestos de fórmula (10) en donde Y es Cl, Br o I se pueden tratar con los  
 15 compuestos de fórmula (11) (preparados, por ejemplo, mediante alquilación o aminación reductiva de  
 heteroarilaminas disponibles en el mercado en condiciones conocidas para un experto en la técnica) para  
 proporcionar compuestos de fórmula (12). Utilizando condiciones de reacción como las descritas en el Esquema 5,  
 los compuestos de fórmula (13) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (12).

15 Ciertos compuestos de fórmula (1) se encuentran disponibles a partir de fuentes comerciales o se pueden preparar  
 de acuerdo con los métodos descritos en las siguientes referencias: Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related  
 Elements, 181(7), 1665-1673 (2006); Revista de Chimie, 56(6), 659-662 (2005); Actes du Colloque Franco-Roumain  
 de Chimie Appliquee, 3<sup>e</sup>, Bacau, Romania, Sept. 22-26, 117-120 (2004); Revista de Chimie, 55 (11), 889-893 (2004);  
 Ger. Offen. 3533331; Monatshefte Fuer Chemie, 119(3), 333-9 (1988); Heterocycles, 26(3), 689-97(1987).

20 Se apreciará que los esquemas de síntesis y los ejemplos específicos que se ilustran en la sección de ejemplos son  
 ilustrativos y no se deben interpretar como una limitación del alcance de la invención tal como se define en las  
 reivindicaciones adjuntas. Todas las alternativas, modificaciones y equivalentes de los métodos de síntesis y  
 ejemplos específicos se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones.

25 Las condiciones de reacción y tiempos de reacción óptimos para cada etapa individual pueden variar dependiendo  
 de los reactivos 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 mediante la eliminación  
 30 del disolvente del residuo y purificadas adicionalmente de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la  
 técnica tales como, pero no limitadas a, cristalización, destilación, extracción, trituración y cromatografía. A menos  
 que se indique lo contrario, las sustancias de partida y los reactivos están disponibles comercialmente o pueden ser  
 preparados por un experto en la técnica a partir de sustancias disponibles comercialmente utilizando métodos  
 descritos en la bibliografía química.

35 Las experimentaciones de rutina, incluyendo la manipulación apropiada de las condiciones de reacción, los reactivos  
 y la secuencia de la ruta sintética, la protección de cualquier funcionalidad química que puede no ser compatible con  
 las condiciones de reacción, y la desprotección en un punto adecuado en la secuencia de reacción del método se  
 incluyen en 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  
 40 técnica; ejemplos de los cuales se pueden encontrar en T. Greene y P. Wuts, Protecting Groups in Chemical  
 Synthesis (3<sup>a</sup> ed.), John Wiley & Sons, Nueva York (1999). La síntesis de los compuestos de la invención puede  
 llevarse a cabo por métodos análogos a los descritos en los esquemas sintéticos descritos anteriormente y en los  
 ejemplos específicos.

45 Las sustancias de partida, si no están disponibles comercialmente, pueden prepararse mediante procedimientos  
 seleccionados de técnicas de química orgánica convencionales, técnicas que son análogas a la síntesis de

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

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

10 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 usando un isómero geométrico puro como sustancia de partida, o mediante resolución de una mezcla de los isómeros geométricos del compuesto o intermedios utilizando un procedimiento convencional tal como separación cromatográfica.

## 15 g. Ejemplos

### Ejemplo 1 (comparativo)

20 5-bromo-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-isobutil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxilbenzamida

### Ejemplo 1A

5-terc-butil-3-isobutiltiazol-2(3H)-imina

25 Una mezcla de 3,3-dimetilbutanal (14,5 mL, 115 mmoles), 2-metilpropan-1-amina (10,5 mL, 105 mmoles) y 10 g de tamices moleculares de 4 Å (cuentas de malla 8-12) en acetonitrilo (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La sustancia se filtró a través de Celite con acetonitrilo (50 mL adicionales) a continuación se añadió tiocianato de potasio (13,5 g, 139 mmoles) al producto filtrado y la mezcla se templó a 50°C. Se añadió yodo (53,1 g, 209 mmoles) y la mezcla se agitó a 50°C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se agitó con metabisulfito de sodio (200 mL de una solución acuosa al 20%) durante 1 h momento en el cual se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a continuación CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (21,5 g, 101 mmoles, rendimiento de 97%). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 213 (M+H)<sup>+</sup>.

### 35 Ejemplo 1B

cloruro de 5-bromo-2-fluorobenzoilo

40 Una mezcla de ácido 5-bromo-2-fluorobenzoico (1,1 g, 5,2 mmoles) en SOCl<sub>2</sub> (11,8 g, 99 mmoles) se templó a 90°C y se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con tolueno (5 mL) y se concentró a presión reducida. Esta dilución con tolueno y concentración se repitió dos veces más para eliminar el SOCl<sub>2</sub> en exceso. El cloruro de ácido bruto se mantuvo sin purificación o caracterización.

### 45 Ejemplo 1C

5-bromo-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(2-metilpropil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-fluorobenzamida

50 A una solución del producto del Ejemplo 1A (1,5 g, 4,9 mmoles) en THF (30 mL) se le añadió trietilamina (2,1 mL, 14,8 mmoles) seguido del Ejemplo 1B (-5,19 mmoles). Esta mezcla se templó a 50°C y se dejó agitando durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se sofocó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (10 mL) y se diluyó con EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos al 60% en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, 4,4 mmoles, rendimiento de 90%). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 413, 415 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 1D

60 5-bromo-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-isobutil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi}benzamida

A una solución de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (0,46 mL, 3,9 mmoles) en THF (10 mL) a temperatura ambiente se le añadió KO<sup>t</sup>-Bu (5,8 mL, 5,8 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min a continuación el producto del Ejemplo 1C (0,80 g, 1,9 mmoles) en 10 mL THF se añadió a través de una cánula. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente a continuación se sofocó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (10 mL) y

se diluyó con EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La sustancia bruta se purificó a través de cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos al 50%/EtOAc a continuación EtOAc al 100% a continuación EtOAc:CH<sub>3</sub>OH:Et<sub>3</sub>N 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (0,75 g, 1,5 mmoles, rendimiento de 78%). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 508, 510 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 1E

(S,Z)-5-bromo-N-(5-terc-butil-3-isobutiltiazol-2(3H)-iliden)-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)benzamida ácido *p*-toluenosulfónico

A una solución del producto del Ejemplo 1D (0,40 g, 0,79 mmoles) en 3 mL de EtOAc se le añadió monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (0,15 g, 0,79 mmoles) en 1 mL de EtOAc gota a gota. No se formó precipitado de manera que la sustancia se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,39 g, 0,57 mmoles, rendimiento de 72%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0,98 (dd, J=6,5, 2,6 Hz, 6 H), 1,40 (s, 9 H), 2,06 - 2,20 (m, 3 H), 2,26 - 2,41 (m, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 3,24 - 3,35 (m, 2 H), 3,76 - 3,90 (m, 2 H), 4,04 - 4,23 (m, 2 H), 4,33 - 4,47 (m, 2 H), 7,14 (d, J=9,1 Hz, 1 H), 7,20 - 7,25 (m, 3 H), 7,61 (dd, J=8,7, 2,4 Hz, 1 H), 7,70 (d, J=8,3 Hz, 2 H), 8,16 (d, J=2,4 Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 508, 510 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S•C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>: C, 54,70; H, 6,22; N, 6,17. Encontrado: C, 54,86; H, 6,46; N, 6,16.

## Ejemplo 2 (comparativo)

2-(2-amino-2-oxoetoxi)-N-[(2Z)-3-butyl-5-terc-butyl-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-clorobenzamida

## Ejemplo 2A

5-terc-butiltiazol-2-amina

A un matraz equipado con una trampa Dean-Stark se le añadió 3,3-dimetilbutanal (Aldrich, 5,0 g, 50 mmoles), pirrolidina (Aldrich, 4,4 mL, 52 mmoles) y monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (10 mg) en ciclohexano (70 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, el agua se eliminó y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (20 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadieron azufre (Aldrich, 1,6 g, 50 mmoles) y una solución de cianamida (Aldrich, 2,1 g, 50 mmoles) en metanol (5 mL). Se dejó que la mezcla de reacción se templara a temperatura ambiente, se agitó durante 12 horas, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, metanol al 2% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el compuesto del título. EM (ESI<sup>+</sup>) m/z 157 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 2B

cloruro de 5-cloro-2-metoxibenzoilo

Una mezcla del ácido 5-cloro-2-metoxibenzoico (0,94 g, 5,0 mmoles) y SOCl<sub>2</sub> (10 mL) se templó a reflujo y se dejó agitando durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se diluyó con 10 mL de tolueno. Esta sustancia se concentró de nuevo a presión reducida y se diluyó de nuevo con 10 mL de tolueno. Esta concentración y dilución se repitió de nuevo y la sustancia bruta se mantuvo sin purificación o caracterización adicional.

## Ejemplo 2C

N-(5-terc-butiltiazol-2-il)-5-cloro-2-metoxibenzamida

A una solución del Ejemplo 2A (0,94 g, 6,0 mmoles) en tetrahidrofuran (40 mL) se le añadieron el Ejemplo 2B (1,23 g, 6,0 mmoles), trietilamina (2,4 mL, 18 mmoles), y 4-dimetilaminopiridina (7,5 mg, 0,06 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 14 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un Analogix® Intelliflash280™ (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo al 0-100% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. EM (ESI<sup>+</sup>) m/z 325 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 2D

N-[(2Z)-3-butyl-5-terc-butyl-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-cloro-2-metoxibenzamida

Una mezcla del Ejemplo 2C (650 mg, 2 mmoles), 1-yodobutano (920 mg, 5 mmoles), carbonato de potasio (653 mg, 4 mmoles), yoduro de tetrabutilamonio (20 mg, 0,05 mmoles), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (20 mg, 0,06 mmoles) y yoduro de tetraetilamonio (20 mg, 0,07 mmoles) en tolueno anhidro (60 mL) se sometió a reflujo durante 15 h. La mezcla se lavó a continuación con agua, salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc-Hexano 1:1) para proporcionar 650 mg del compuesto del título. EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 381 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 2E

10 N-[(2Z)-3-butyl-5-*tert*-butyl-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-cloro-2-metoxibencenocarbotioamida

A una solución del Ejemplo 2D (1,4 g, 3,7 mmoles) en tolueno (50 mL) se le añadió reactivo de Lawesson (1,6 g, 4 mmoles) y la mezcla se sometió a reflujo a 80°C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución al 10% de NaHCO<sub>3</sub>, se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (2:1 Hexano-EtOAc) proporcionó el compuesto del título. EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 397 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 2F

20 N-[(2Z)-3-butyl-5-*tert*-butyl-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-cloro-2-hidroxibencenocarbotioamida

A una solución del Ejemplo 2E (212 mg, 0,534 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) a 0°C se le añadió BBr<sub>3</sub> 1M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,6 mL, 1,6 mmoles) y se dejó que la reacción se templara a temperatura ambiente durante 3h. Se añadió bicarbonato de sodio saturado, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 383 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 2G

30 2-(2-[(2Z)-3-butyl-5-*tert*-butyl-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]carbamotioil)-4-clorofenoxi)acetamida

El producto del Ejemplo 2F (202 mg, 0,53 mmoles) y carbonato de potasio (148 mg, 1,1 mmoles) se disolvieron en DMF (10 mL) y la mezcla resultante se trató con 2-bromoacetamida (74 mg, 1 mmoles) durante 72 h a 50°C. La mezcla se vertió a continuación en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano-EtOAc 1:2) para proporcionar 60 mg del compuesto del título. EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 440 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 2H

40 2-(2-amino-2-oxoetoxi)-N-[(2Z)-3-butyl-5-*tert*-butyl-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-clorobenzamida

El producto del Ejemplo 2G (55 mg, 0,12 mmoles) se disolvió en dioxano (30 mL) y la solución se trató con acetato mercúrico (40 mg, 0,126 mmoles) y se calentó a reflujo durante 48 h. La mezcla se concentró a continuación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano-EtOAc 1:1) para proporcionar 38 mg del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,93 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,20 - 1,41 (m, 11 H), 1,68 - 1,84 (m, 2 H), 4,13 - 4,21 (m, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 7,20 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,50 (dd, J=8,8, 3,1 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,92 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 424 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 3 (comparativo)

50 N-[(2Z)-5-*tert*-butyl-3-isobutyl-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-(2-furilmetoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

## Ejemplo 3A

55 N-[(2Z)-5-*tert*-butyl-3-(2-metilpropil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del Ejemplo 1A (1,6 g, 7,5 mmoles) en 15 mL de tetrahidrofurano se le añadió cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo (1,8 g, 7,5 mmoles) seguido de trietilamina (3,2 mL, 22,6 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (2x), salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo de 0% a 30% en hexano de 600 mL para proporcionar el compuesto del título. (1,7 g, 4,2 mmoles, rendimiento de 56%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,99 (d, J=6,4 Hz, 6 H), 1,37 (s, 9 H), 2,24 - 2,38 (m, 1 H), 4,02 (d, J=7,5 Hz, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 1 H), 7,61 - 7,69 (m, 1 H), 8,47 (dd, J=7,0, 2,5 Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 403,2 (M+H)<sup>+</sup>.



## Ejemplo 3B

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-isobutil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-(2-furilmetoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

5 A una solución de furan-2-ilmetanol (0,7 g, 0,7 mmoles) en tetrahidrofurano se le añadió *t*-butóxido de potasio (0,7 mL, 1M en THF) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió el Ejemplo 3A (0,13 g, 0,31 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl saturado (0,5 mL), la mezcla se diluyó con acetato de etilo (50mL), se lavó con agua (2x), salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo de 0% a 30% en hexano de 600 mL a continuación isocrático de 300 mL para proporcionar el compuesto del título. (0,12 g, 0,25 mmoles, rendimiento de 80%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,95 (d, J=6,8 Hz, 6 H), 1,35 (s, 9 H), 2,13 - 2,40 (m, 1 H), 3,95 (d, J=7,5 Hz, 2 H), 5,21 (s, 2 H), 6,34 (dd, J=3,2, 1,9 Hz, 1 H), 6,41 - 6,45 (m, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 7,14 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J=1,7, 0,7 Hz, 1 H), 7,53 - 7,62 (m, 1 H), 8,29 (d, J=2,4 Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 481,2 (M+H)<sup>+</sup>.  
15 Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 59,99; H, 5,66; N, 5,83. Encontrado: C, 60,04; H, 5,77; N, 5,81.

## Ejemplo 4 (comparativo)

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-isobutil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-cloro-2-(oxetan-2-ilmetoxi)benzamida

20 Ejemplo 4A

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(2-metilpropil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-cloro-2-fluorobenzamida

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3A sustituyendo cloruro de 5-cloro-2-fluorobenzoilo por cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo. (1,7 g, 4,6 mmoles, rendimiento de 65%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,98 (d, J=6,74 Hz, 6 H), 1,36 (s, 9 H), 2,19 - 2,39 (m, 1 H), 4,01 (d, J=7,14 Hz, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 7,05 (dd, J=10,31, 8,72 Hz, 1 H), 7,35 (ddd, J=8,73, 3,97, 2,78 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J=6,74, 2,78 Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 369,2 (M+H)<sup>+</sup>.  
30

## Ejemplo 4B

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-isobutil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-cloro-2-(oxetan-2-ilmetoxi)benzamida

35 A una solución de oxetan-2-ilmetanol (66 mg, 0,7 mmoles) en 0,5 mL de tetrahidrofurano se le añadió *t*-butóxido de potasio (0,7 mL, 1M en THF) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió el Ejemplo 4A (125 mg, 0,34 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl saturado (0,5 mL), la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (2x), salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo de 0% a 50% en hexano de 600 mL a continuación isocrático de 300 mL para proporcionar el compuesto del título. (130 mg, 0,30 mmoles, rendimiento de 88%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,97 (d, J=6,7 Hz, 6 H), 1,35 (s, 9 H), 2,20 - 2,34 (m, 1 H), 2,68 - 2,84 (m, 2 H), 3,98 (m, 2 H), 4,23 (m, 2 H), 4,64 (t, J=7,7 Hz, 2 H), 5,12 (m, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 7,01 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J=8,7, 2,8 Hz, 1 H), 7,90 (d, J=2,8 Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 437,2 (M+H)<sup>+</sup>.  
40 Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 60,47; H, 6,69; N, 6,41. Encontrado: C, 60,61; H, 6,92; N, 6,32.

45 Ejemplo 5 (comparativo)

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-isobutil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi-5-(trifluorometil)benzamida

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3B sustituyendo (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol por furan-2-ilmetanol. (120 mg, 0,24 mmoles, rendimiento de 78%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,97 (d, J=6,7 Hz, 6 H), 1,36 (s, 9 H), 1,65 - 1,80 (m, 3 H), 1,98 - 2,13 (m, 1 H), 2,22 - 2,36 (m, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 2,74 - 2,85 (m, 1 H), 3,01 - 3,12 (m, 1 H), 3,89 - 4,00 (m, 3 H), 4,14 (dd, J=9,1, 5,6 Hz, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 7,02 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 7,58 (ddd, J=8,7, 2,4, 0,8 Hz, 1 H), 8,19 (d, J=2,0 Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 498,3 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 60,34; H, 6,89; N, 8,44. Encontrado: C, 60,36; H, 6,93; N, 8,21.  
55

## Ejemplo 6 (comparativo)

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-isobutil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3B sustituyendo 2-(1H-imidazol-1-il)etanol por furan-2-ilmetanol. (120 mg, 0,24 mmoles, rendimiento de 78%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,98 (d, J=6,7 Hz, 6 H) 1,38 (s, 9 H) 2,22 - 2,36 (m, 1 H) 3,98 (d, J=7,5 Hz, 2 H) 4,29 - 4,35 (m, 2 H) 4,39 - 4,45 (m, 2 H) 6,63 (s, 1 H) 6,88 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,58 (dd, J=8,1, 2,2 Hz, 1 H) 7,67 (s, 1 H)

8,29 (d,  $J=2,4$  Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  495,2 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: C, 58,28; H, 5,91; N, 11,33. Encontrado: C, 58,39; H, 5,97; N, 10,98.

Ejemplo 7 (comparativo)

5 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-isobutil-1,3-tiazol-2(3H)-ilideno-1-2-(2-pirrolidin-1-iletóxi)-5-(trifluorometil)benzamida

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3B sustituyendo 2-(pirrolidin-1-il)etanol por furan-2-ilmetanol. (120 mg, 0,24 mmoles, rendimiento de 65%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 0,97 (d,  $J=6,8$  Hz, 6 H) 1,36 (s, 9 H) 1,70 - 1,90 (m, 4 H) 2,17 - 2,44 (m, 1 H) 2,58 - 2,82 (m, 4 H) 2,95 - 3,14 (m, 2 H) 3,97 (d,  $J=7,1$  Hz, 2 H) 4,29 (t,  $J=6,4$  Hz, 2 H) 6,60 (s, 1 H) 7,05 (d,  $J=8,5$  Hz, 1 H) 7,59 (dd,  $J=8,8, 2,4$  Hz, 1 H) 8,23 (d,  $J=2,4$  Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  498,2 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S•0,7 H<sub>2</sub>O: C, 58,94; H, 6,99; N, 8,25. Encontrado: C, 58,95; H, 6,64; N, 8,00.

15 Ejemplo 8 (comparativo)

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-isobutil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetóxi)-5-(trifluorometil)benzamida

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3B sustituyendo (tetrahidrofuran-3-il)metanol por furan-2-ilmetanol. (120 mg, 0,25 mmoles, rendimiento de 80%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 0,97 (d,  $J=6,8$  Hz, 6 H) 1,36 (s, 9 H) 1,70-1,87 (m, 1 H) 2,01 - 2,18 (m, 1 H) 2,20 - 2,38 (m, 1 H) 2,73 - 2,96 (m, 1 H) 3,68 - 3,82 (m, 2 H) 3,83 - 3,93 (m, 2 H) 3,97 (d,  $J=7,5$  Hz, 2 H) 4,00 - 4,12 (m, 2 H) 6,60 (s, 1 H) 7,01 (d,  $J=8,5$  Hz, 1 H) 7,54 - 7,64 (m, 1 H) 8,21 (d,  $J=2,4$  Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  485,2 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 59,49; H, 6,45; N, 5,78. Encontrado: C, 59,60; H, 6,59; N, 5,57.

25 Ejemplo 9 (comparativo)

N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metóxi)-5-(trifluorometil)benzamida

30 Ejemplo 9A

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

35 Una mezcla de 5-terc-butiltiazol-2-amina (1,93 g, 12,3 mmoles) y trietilamina (3,44 mL, 2,46 mmoles) en diclorometano (50 mL) se trató con cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo (Alfa, 1,87 mL, 12,3 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó utilizando un Analogix® Intelliflash280™ (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo al 0-50% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (3 g, rendimiento de 71%). EM (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  347 (M+H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 9B

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

45 Una mezcla del Ejemplo 9A (380 mg, 1 mmoles), 4-bromobutano (226 mg, 1,6 mmoles), carbonato de potasio (303 mg, 2,0 mmoles), yoduro de tetrabutilamonio (15 mg, 0,04 mmoles), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (15 mg, 0,04 mmoles) y yoduro de tetraetilamonio (15 mg, 0,06 mmoles) en tolueno anhidro (50 mL) se sometió a reflujo durante 15 h. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente, se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante utilizando un Analogix® Intelliflash 280™ (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo al 0-60% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, rendimiento de 50%).

Ejemplo 9C

55 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metóxi)-5-(trifluorometil)benzamida

60 Una solución de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (109 mg, 0,94 mmoles) en THF (5 mL) se trató con una solución 1 M de t-butoxido de potasio (0,95 mL, 0,944 mmoles) y se agitó durante 15 min. Se añadió una solución del Ejemplo 9B (190 mg, 0,47 mmoles) a la mezcla de reacción y se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se sofocó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se concentró a vacío, EtOAc y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó utilizando un Analogix® Intelliflash 280™ (SiO<sub>2</sub>, metanol al 0-15% en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (175 mg, rendimiento de 75%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0,91 (t,  $J=7,3$  Hz, 3 H), 1,17 - 1,42 (m, 11 H), 1,49 - 1,83 (m, 5 H), 1,82 - 2,03 (m, 1 H), 2,17 (q,  $J=8,7$  Hz, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 2,54 - 2,67 (m, 1 H), 2,83 - 3,01 (m, 1 H), 3,92 - 4,10 (m, 2 H), 4,14 (t,  $J=7,3$  Hz, 2 H), 7,28 (d,  $J=8,8$  Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,72 (dd,  $J=9,0, 2,2$  Hz, 1 H), 7,95 (d,  $J=2,0$  Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  498 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado

para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 60,34; H, 6,99; N, 8,44. Encontrado: C, 60,27; H, 7,09; N, 8,40.

Ejemplo 10 (comparativo)

5 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-isobutil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]benzamida

Una solución del producto del Ejemplo 1D (0,36 g, 0,71 mmoles) en acetato de etilo (10 mL) se desgasificó tres veces con un retrolavado de N<sub>2</sub> cada vez. Se añadió Pd/C (0,015 g, 0,14 mmoles), la mezcla se desgasificó de nuevo con un retrolavado de N<sub>2</sub>, a continuación la mezcla se colocó en una atmósfera de hidrógeno (balón). La mezcla se agito a temperatura ambiente durante 70 h, a continuación se desgasificó tres veces con un retrolavado de N<sub>2</sub>. La sustancia se filtró a través de Celite y el producto filtrado se concentró a presión reducida. La sustancia bruta se purificó a través de HPLC (la HPLC se realizó en un sistema de HPLC Hitachi de la serie 7000 en condiciones alcalinas (gradiente al 10→90% de CH<sub>3</sub>CN en tampón (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con NH<sub>4</sub>OH) a lo largo de 15 min) en una columna Waters Xterra RP18, 5 m, 250 X 4,6 mm (1 mL/min)). para proporcionar el compuesto del título (0,23 g, 0,54 mmoles, rendimiento de 76%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,95 (d, J=6,8 Hz, 6 H), 1,35 (s, 9 H), 1,63 - 1,84 (m, 3 H), 2,01 - 2,08 (m, 1 H), 2,22 - 2,35 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,69 - 2,82 (m, 1 H), 2,99 - 3,15 (m, 1 H), 3,07 (nada, 1 H), 3,88 - 3,94 (m, 1 H), 3,96 (d, J=7,5 Hz, 2 H), 6,56 (s, 1 H), 6,93 - 7,00 (m, 2 H), 7,30 - 7,39 (m, 1 H), 7,87 (dd, J=8,1, 1,7 Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 430 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 67,10; H, 8,21; N, 9,78; Encontrado: C, 66,86; H, 8,10; N, 9,82.

20 Ejemplo 11 (comparativo)

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

25 Ejemplo 11A

1-((5-terc-butil-2-iminotiazol-3(2H)-il)metil)ciclobutanol

30 Una mezcla de 1-(aminometil)ciclobutanol (preparado a partir de ciclobutanona como se describe en el documento WO 2006/100208) (7,2 g, 71 mmoles), 3,3-dimetilbutanal (9,8 mL, 78 mmoles), Se procesaron tamices moleculares de 4 Å (10 g, cuentas de malla 8-12), tiocianato de potasio (9,2 g, 95 mmoles) y yodo (18 g, 71 mmoles) en acetonitrilo (100 mL) como se describe en el Ejemplo 1A para proporcionar el compuesto del título (5,5 g, 23 mmoles, rendimiento de 32%). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 241 (M+H)<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 11B

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

40 A una solución del producto del Ejemplo 11A (0,56 g, 2,3 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió trietilamina (0,98 mL, 7,0 mmoles) seguido de cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo (0,35 mL, 2,3 mmoles). Esta mezcla se templó a 50°C y se dejó agitando durante 2 h, a continuación se agito a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla se sofocó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (10 mL) y se diluyó con EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos al 60% en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0,46 g, 1,1 mmoles, rendimiento de 46%). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 431 (M+H)<sup>+</sup>.

50 Ejemplo 11C

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

55 A una solución de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (0,14 mL, 1,2 mmoles) en THF (5 mL) a temperatura ambiente se le añadió KO<sup>t</sup>-Bu/THF 1,0 M (1,8 mL, 1,8 mmoles). La mezcla se agito a temperatura ambiente durante 20 min a continuación se añadió el producto del Ejemplo 11B (0,26 g, 0,60 mmoles) en 5 mL THF a través de una cánula. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente a continuación se sofocó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (5 mL) y se diluyó con EtOAc (5 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La sustancia bruta se purificó a través de cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos al 50%/EtOAc a continuación EtOAc al 100% a continuación EtOAc/MeOH/Et<sub>3</sub>N 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título que cristalizó después de reposar en EtOAc y hexanos (~1:1) (0,25 g, 0,48 mmoles, rendimiento de 76%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,37 (s, 9 H), 1,50 - 1,65 (m, 2 H), 1,64 - 1,88 (m, 4 H), 1,99 - 2,16 (m, 4 H), 2,21 - 2,35 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,77 - 2,88 (m, 1 H), 3,02 - 3,14 (m, 1 H), 3,97 (dd, J=9,3, 6,5 Hz, 1 H), 4,10 - 4,19 (m, 1 H), 4,35 (s, 2 H),

5,72 (s, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 7,02 (d,  $J=8,7$  Hz, 1 H), 7,58 (dd,  $J=9,1$ , 2,4 Hz, 1 H), 8,07 (d,  $J=2,0$  Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  526 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C, 59,41; H, 6,52; N, 7,99; Encontrado: C, 59,42; H, 6,52; N, 7,85.

5 Ejemplo 12 (comparativo)

N-[(2Z)-5-*terc*-butil-3-isobutil-1,3-tiazol-2(3H)-ilidenol-2-[[2(S)-1-metilazetidín-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 12A

10

N-[(2Z)-5-*terc*-butil-3-(2-metilpropil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del producto del Ejemplo 1A (2,1 g, 6,8 mmoles) en THF (30 mL) se le añadió trietilamina (2,85 mL, 20,5 mmoles) seguido de cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo (1,1 mL, 7,2 mmoles). Esta mezcla se templó a 50°C y se dejó agitando durante 16 h. La mezcla se sofocó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (5 mL) y se diluyó con EtOAc (5 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos al 60% en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (2,4 g, 6,0 mmoles, rendimiento de 87%). EM (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  403 (M+H)<sup>+</sup>.

15

Ejemplo 12B

(2S)-2-[[2-[[2(Z)-5-*terc*-butil-3-(2-metilpropil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]carbamoil]-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

25

A una solución de (S)-2-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (asequible de Ace Synthesis, 0,55 g, 2,9 mmoles) en THF (10 mL) a temperatura ambiente se le añadió KO<sup>t</sup>-Bu (0,66 g, 5,9 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min a continuación el producto del Ejemplo 12A (0,79 g, 2,0 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación se sofocó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (5 mL) y se diluyó con EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron a través de cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos al 50%/EtOAc) para proporcionar el compuesto de título todavía impuro (1,4 g) que se mantuvo sin purificación adicional. EM (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  570 (M+H)<sup>+</sup>.

30

35 Ejemplo 12C

N-[(2Z)-5-*terc*-butil-3-isobutil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[[2(S)-1-metilazetidín-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

Una solución del producto del Ejemplo 12B (0,45 g, 0,79 mmoles) en formaldehído (2 mL, 72,6 mmoles) y ácido fórmico (4 mL, 104 mmoles) se templó a 100°C y se dejó agitando durante 2 h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se purificó a través de cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 100% a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH:NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,1). La amina libre se disolvió en EtOAc (1 mL) y se añadió ácido *p*-toluenosulfónico-H<sub>2</sub>O (1 eq) en EtOAc (1 mL). La sal de ácido *p*-toluenosulfónico del compuesto del título (0,25 g, 0,38 mmoles, rendimiento de 48%) se aisló a través de filtración. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 0,98 (dd,  $J=6,6$ , 2,2 Hz, 6 H), 1,39 (s, 9 H), 2,27 - 2,34 (m, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 2,55 - 2,76 (m, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 3,98 - 4,18 (m, 3 H), 4,26 - 4,37 (m, 1 H), 4,50 (d,  $J=3,4$  Hz, 2 H), 4,73 - 4,80 (m, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 3 H), 7,34 (d,  $J=8,8$  Hz, 1 H), 7,67 - 7,73 (m, 2 H), 7,79 (dd,  $J=8,8$ , 2,0 Hz, 1 H), 8,39 (d,  $J=2,0$  Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  484 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S•C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S•0,2H<sub>2</sub>O: C, 56,47; H, 6,18; N, 6,37; Encontrado: C, 56,19; H, 6,28; N, 6,38.

45

50 Ejemplo 13 (comparativo)

N-[(2Z)-5-*terc*-butil-3-isobutil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[[3(S)-1-metilpirrolidín-3-il]oxi]-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución de (S)-1-metil-3-pirrolidínol (0,15 mL, 1,491 mmoles) en THF (10 mL) a temperatura ambiente se le añadió KO<sup>t</sup>-Bu (0,25 g, 2,2 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, a continuación se añadió el producto del Ejemplo 12A (0,3 g, 0,75 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, a continuación se sofocó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (5 mL) y se diluyó con EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron a través de cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos al 50%/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0,24 g, 0,50 mmoles, rendimiento de 67%). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 0,97 (d,  $J=6,3$  Hz, 6 H), 1,36 (s, 9 H), 2,00 - 2,13 (m, 1 H), 2,24 - 2,42 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,54 - 2,66 (m, 1 H), 2,70 (t,  $J=8,1$  Hz, 1 H), 2,78 (dd,  $J=10,3$ , 4,0 Hz, 1 H), 3,04 (dd,  $J=10,3$ , 5,9 Hz, 1 H), 3,98 (d,  $J=7,1$  Hz, 2 H), 4,88 - 5,00 (m, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,91 (d,  $J=8,7$  Hz, 1 H), 7,57 (dd,  $J=8,7$ , 2,4 Hz,

55

60

1 H), 8,23 (d,  $J=2,4$  Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  484 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 59,61; H, 6,67; N, 8,69; Encontrado: C, 59,23; H, 6,72; N, 8,59.

Ejemplo 14 (comparativo)

2-[(2S)-azetidín-2-ilmetoxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-isobutil-1,3-tiazol-2(3H)-ilidenol-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del producto del Ejemplo 12B (0,33 g, 0,58 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (2 mL, 26 mmoles). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, a continuación se concentró a presión reducida y se purificó a través de cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 9:1:0,1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH:NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,1). La sustancia se disolvió en hexanos/EtOAc (1 mL/2 mL) y se añadió un equivalente de monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico en 1 mL EtOAc. Los sólidos precipitaron inmediatamente y la sal de ácido *p*-toluenosulfónico del compuesto del título se aisló a través de filtración (0,13 g, 0,20 mmoles, rendimiento de 35%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 0,99 (dd,  $J=6,8, 2,4$  Hz, 6 H), 1,39 (s, 9 H), 2,24 - 2,34 (m, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 2,58 - 2,80 (m, 2 H), 4,04 - 4,20 (m, 4 H), 4,35 - 4,42 (m, 1 H), 4,49 - 4,56 (m, 1 H), 4,86 - 4,95 (m, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 3 H), 7,34 (d,  $J=8,5$  Hz, 1 H), 7,68 - 7,71 (m, 2 H), 7,79 (dd,  $J=8,6, 1,9$  Hz, 1 H), 8,38 (d,  $J=2,4$  Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  470 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S•1,5 C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S•1,2H<sub>2</sub>O: Calc: C, 53,69; H, 5,97; N, 5,61; Encontrado: 53,38; H, 6,13; N, 5,91.

Ejemplo 15 (comparativo)

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-isobutil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-cloro-2-(ciclopropiloxi)benzamida

Ejemplo 15A

ácido 5-cloro-2-ciclopropoxibenzoico

Se obtuvo 5-cloro-2-ciclopropoxibenzoato de metilo a partir de 5-clorosalicilato de metilo como describen Maligres, P. E. et al. (J. Org. Chem., 2002, 67, 1093-1101). El éster metílico se hidrolizó con KOH acuoso al 40% en EtOH.

Ejemplo 15B

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-isobutil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-cloro-2-(ciclopropiloxi)benzamida

A una solución del Ejemplo 15A (0,65 g, 3,1 mmoles) en diclorometano (1 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (4,6 mL, 2M en diclorometano), seguido de 20  $\mu$ L de dimetilformamida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con tolueno y se evaporó dos veces. El residuo (0,7 g, 3,1 mmoles) se disolvió en THF (5 mL), se añadió el Ejemplo 1A (0,65 g, 3,1 mmoles) seguido de trietilamina (1,3 mL, 9,2 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadieron 100 mL de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía utilizando un gradiente de hexano a acetato de etilo al 50% en hexano de 500 mL a continuación isocrático de 300 mL para proporcionar el compuesto del título. (0,89 g, 2,2 mmoles, rendimiento de 71%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 0,75 - 0,82 (m, 2 H), 0,82 - 0,91 (m, 2 H), 0,97 (d,  $J=6,78$  Hz, 6 H), 1,34 (s, 9 H), 2,19 - 2,39 (m, 1 H), 3,71 - 3,84 (m, 1 H), 3,97 (d,  $J=7,46$  Hz, 2 H), 6,58 (s, 1 H), 7,27 - 7,39 (m, 2 H), 7,90 - 7,97 (m, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  407,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 16 (comparativo)

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-isobutil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-ciano-2-(ciclobutiloxi)benzamida

Ejemplo 16A

3-bromo-4-ciclobutoxibenzonitrilo

Se mezclaron bromociclobutano (2,7 g, 20,2 mmoles), 3-bromo-4-hidroxibenzonitrilo (2,0 g, 10,1 mmoles), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,8 g, 20,2 mmoles) en 5 mL de dimetilformamida y se hicieron reaccionar 60°C durante 72 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía (SiO<sub>2</sub>) utilizando un gradiente de hexano a acetato de etilo al 30% en hexano de 500 mL para proporcionar el compuesto del título. (2,2 g, 8,7 mmoles, rendimiento de 86%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1,69 - 1,82 (m, 1 H), 1,87 - 2,00 (m, 1 H), 2,21 - 2,35 (m, 2 H), 2,45 - 2,57 (m, 2 H), 4,69 - 4,79 (m, 1 H), 6,76 (d,  $J=8,48$  Hz, 1 H), 7,53 (dd,  $J=8,48, 2,03$  Hz, 1 H), 7,82 (d,  $J=2,03$  Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  251,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 16B

## 5-ciano-2-ciclobutoxibenzoato de metilo

5 Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,178 g, 0,218 mmoles) al Ejemplo 16A (2,2 g, 8,73 mmoles) en MeOH (20 mL) seguido de trietilamina (2,4 mL, 17,45 mmoles). La mezcla se presurizó con monóxido de carbono (4,08 atm), y se agitó durante 3 horas a 100°C. La mezcla se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en hexano:acetato de etilo (1:1) y se filtró a través de un tapón de sílice. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. (1,7g, 7,4 mmoles, rendimiento de 84%). RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,67 - 1,82 (m, 1 H), 1,86 - 1,99 (m, 1 H), 2,20 - 2,34 (m, 2 H), 2,45 - 2,56 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,71 - 4,81 (m, 1 H), 6,85 (d, J=8,73 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J=8,72, 2,38 Hz, 1 H), 8,09 (d, J=2,38 Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 232,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 16C

## 15 ácido 5-ciano-2-ciclobutoxibenzoico

20 El Ejemplo 16B (0,45 g, 1,2 mmoles) se disolvió en 6 mL de EtOH y se añadieron 3 mL de LiOH 2N y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se diluyó con 5 mL de HCl 2 N, se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con  $MgSO_4$ , y el disolvente se eliminó a presión reducida. (0,3 g, 1,4 mmoles, rendimiento de 71%). RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,77 - 1,90 (m, 1 H), 1,96 - 2,09 (m, 1 H), 2,27 - 2,41 (m, 2 H), 2,55 - 2,66 (m, 2 H), 4,94 (m, 1 H), 6,97 (d, J=8,73 Hz, 1 H), 7,79 (dd, J=8,73, 2,38 Hz, 1 H), 8,47 (d, J=1,98 Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 218,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 16D

25 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-isobutil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-ciano-2-(ciclobutiloxi)benzamida

30 Se añadió cloruro de oxalilo (1,7 mL, 2M en diclorometano) a una solución del Ejemplo 16C (0,25 g, 1,2 mmoles) en 2 mL de diclorometano seguido de adición de 10  $\mu$ L de dimetilformamida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con tolueno y se evaporó dos veces. El residuo (0,27 g, 1,1 mmoles) se disolvió en 2 mL de THF, se añadió el Ejemplo 1A (0,24 g, 1,1 mmoles) seguido de trietilamina (0,5 mL, 3,4 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó con  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía ( $SiO_2$ ) utilizando un gradiente de hexano a acetato de etilo al 50% en hexano de 600 mL para proporcionar el compuesto del título. (0,29 g, 0,71 mmoles, rendimiento de 72%). RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 0,98 (d, J=6,74 Hz, 6 H), 1,36 (s, 9 H), 1,63 - 1,76 (m, 1 H), 1,81 - 1,94 (m, 1 H), 2,23 - 2,38 (m, 3 H), 2,43 - 2,55 (m, 2 H), 3,99 (d, J=7,54 Hz, 2 H), 4,71 - 4,82 (m, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,83 (d, J=8,72 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J=8,53, 2,18 Hz, 1 H), 8,26 (d, J=2,38 Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 412,2 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para  $C_{23}H_{29}N_3O_2S$ : C, 67,12; H, 7,10; N, 10,21. Encontrado: C, 66,95; H, 7,42; N, 10,10.

## Ejemplo 17 (comparativo)

## N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(3,3,3-trifluoropropil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-ciano-2-(ciclobutiloxi)benzamida

## 45 Ejemplo 17A

## 5-terc-butil-3-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-2(3H)-imina

50 Una mezcla de 3,3-dimetilbutanal (0,64 g, 6,0 mmoles), hidrocloreto de 3,3,3-trifluoropropan-1-amina (Oakwood) (0,9 g, 6,0 mmoles), 2 g de tamices moleculares de 4Å (cuentas de malla 8-12), y trietilamina (0,84 mL, 6,0 mmoles) en 9 mL de acetonitrilo seco se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con 8 mL de acetonitrilo. Se añadió tiocianato de potasio (0,78 g, 8,0 mmoles) y la mezcla se templó a 50°C. Se añadió yodo (1,5 g, 6,0 mmoles) y la reacción se agitó a 50°C durante 6 horas. A la mezcla se le añadieron 10 mL de  $Na_2S_2O_5$  20%, y se continuó agitando durante 30 minutos. La capa orgánica se separó, se secó con  $Na_2SO_4$ , se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido resultante se utilizó sin purificación adicional. RMN  $H^1$  (500 MHz, ACETONITRILLO-D<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1,30 (s, 9 H), 2,72 - 2,84 (m, 2 H), 4,28 (t, J=6,87 Hz, 2 H), 6,92 (s, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 253,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 17B

## 60 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(3,3,3-trifluoropropil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-ciano-2-(ciclobutiloxi)benzamida

Se añadió cloruro de oxalilo (1,7 mL, diclorometano 2M) al Ejemplo 16C (0,25 g, 1,2 mmoles) disuelto en 2 mL de diclorometano seguido de 10  $\mu$ L de dimetilformamida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El

disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con tolueno y se evaporó dos veces. El residuo (0,27 g, 1,1 mmoles) se disolvió en 2 mL de THF, se añadió Ejemplo 17A (0,29g, 1,1 mmoles) seguido de trietilamina (0,5 mL, 3,4 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía (SiO<sub>2</sub>) utilizando un gradiente de hexanos a acetato de etilo al 40% en hexanos de 500 mL a continuación isocrático de 600 mL para proporcionar el compuesto del título. (0,22 g, 0,49 mmoles, rendimiento de 43%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,35 (s, 9 H), 2,70 - 2,89 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,36 (t, J=6,94 Hz, 2 H), 6,62 (s, 1 H), 6,92 (d, J=8,73 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J=8,72, 2,78 Hz, 1 H), 7,98 (d, J=2,78 Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 421,1 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S·0,6 H<sub>2</sub>O: C, 57,19; H, 5,49; N, 9,09. Encontrado: C, 57,19; H, 5,34; N, 9,01.

## Ejemplo 18 (comparativo)

2-[2-((Z)-5-terc-butil-3-isobutil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]amino)carbonil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acetato de etilo

Se añadió *t*-butóxido de potasio (1,2 mL, 1M en THF) a acetato de 2-hidroxietilo (0,23 g, 1,3 mmoles) disuelto en 1,2 mL de THF y la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió el Ejemplo 3A (0,25 g, 0,6 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió EtOAc (50 mL) seguido de 2 mL de NH<sub>4</sub>Cl saturado, esta mezcla se diluyó con agua, se transfirió a un embudo separador y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía (SiO<sub>2</sub>) utilizando un gradiente de hexano a EtOAc al 60% en hexano de 750 mL a continuación isocrático de 300 mL para proporcionar el compuesto del título. (0,07g, 0,14 mmoles, rendimiento de 23%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,98 (d, J=6,44 Hz, 6 H), 1,36 (s, 9 H), 2,07 (s, 3 H), 2,22 - 2,36 (m, 1 H), 3,98 (d, J=7,12 Hz, 2 H), 4,32 - 4,37 (m, 2 H), 4,44 - 4,49 (m, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 7,07 (d, J=8,48 Hz, 1 H), 7,58 - 7,63 (m, 1 H), 8,27 (d, J=2,37 Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 487,2 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 56,78; H, 6,01; N, 5,76. Encontrado: C, 56,85; H, 6,07; N, 5,66.

## Ejemplo 19 (comparativo)

N-[(Z)-5-terc-butil-3-isobutil-13-tiazol-2(3H)-iliden]-2-(2-hidroxietoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se aisló a partir del Ejemplo 18 como un producto secundario. (0,03 g, 0,05 mmoles, rendimiento de 8%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,98 (d, J=6,78 Hz, 6 H) 1,36 (s, 9 H) 2,21 - 2,35 (m, 1 H) 3,91 (s, 2 H) 4,01 (d, J=7,46 Hz, 2 H) 4,32 - 4,36 (m, 2 H) 5,26 (s, 1 H) 6,63 (s, 1 H) 7,11 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 7,63 (dd, J=8,82, 2,03 Hz, 1 H) 8,31 (d, J=2,37 Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 445,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 20

N-[(Z)-3-butyl[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

## Ejemplo 20A

2-fluoro-N-(tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida

Una mezcla de tiazolo[4,5-c]piridin-2-amina (Milestone Pharm Tech USA Inc.) (1,35 g, 8,93 mmoles), ácido 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoico (2,23 g, 10,72 mmoles) y trietilamina (2,71 g, 26,8 mmoles) en THF (30 mL) se trató gota a gota con anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (50% en acetato de etilo) (6,82 g, 10,72 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O y hexano para proporcionar el compuesto del título (2,2 g, 72%) en forma de un sólido de color pardo. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,66 (t, J=9,46 Hz, 1 H) 8,07 (m, 1 H) 8,12 (d, J=4,88 Hz, 1 H) 8,26 (dd, J=6,10, 2,14 Hz, 1 H) 8,44 (d, J=5,49 Hz, 1 H) 9,07 (s, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 342 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 20B

N-[(Z)-3-butyl[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

Una mezcla del producto del Ejemplo 20A (240 mg, 0,70 mmoles), carbonato de potasio (195 mg, 1,41 mmoles), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (7,2 mg, 0,02 mmoles), yoduro de tetrabutilamonio (7,8 mg, 0,02 mmoles), yoduro de tetraetilamonio (5,4 mg, 0,02 mmoles) y 1-yodobutano (241 μL, 2,11 mmoles) en tolueno (30 mL) se sometió a reflujo durante 12 hrs. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un Analogix® Intelliflash 280 (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo al 0-50% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (89 mg, 32%). EM (ESI<sup>+</sup>) m/z 398 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 20C

5 N-[(2Z)-3-butil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

El 3-metilbutano-1,3-diol (42 mg, 0,4 mmoles) en THF (1 mL) se trató con NaH (60%) (16 mg, 0,4 mmoles) a temperatura ambiente durante 20 min. A la mezcla anterior, que se enfrió a 0-5°C, se le añadió el producto del Ejemplo 20B (80 mg, 0,2 mmoles) en THF (1 mL). Al cabo de 20 min. la mezcla de reacción se sofocó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un Analogix® Intelliflash 280™ (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo al 0-100% en hexanos) para proporcionar 87 mg (90%) del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,04 (t, J=7,32 Hz, 3 H) 1,36 (s, 6 H) 1,47 - 1,55 (m, 2 H) 1,88 - 1,96 (m, 2 H) 2,13 (t, J=5,80 Hz, 2 H) 4,35 (t, J=5,80 Hz, 2 H) 4,54 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 5,12 (s ancho, 1 H) 7,11 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 7,61 (d, J=5,19 Hz, 1 H) 7,74 (dd, J=8,54, 2,14 Hz, 1 H) 8,49 (d, J=5,19 Hz, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 8,72 (s, 1 H); EM (ESI<sup>+</sup>) m/z 482 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 21

20 N-[(2Z)-3-butil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

## Ejemplo 21A

2-metilpropano-1,2-diol

25 A la suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (95%) (2,03 g, 50,8 mmoles) en THF (50 mL) se le añadió gota a gota 2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo (3 g, 25,4 mmoles) en THF (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 hrs, se sofocó cuidadosamente con agua (2,5 mL), a continuación NaOH al 15% (2,5 mL) y seguido de agua (7,5 mL). El precipitado se filtró a través de Celite, y se lavó con THF (20 mL). El producto filtrado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un Analogix® Intelliflash 280™ (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo al 0-100% en hexanos) para proporcionar 1,56 g (68%) del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,03 (s, 6 H) 3,13 (d, J=5,83 Hz, 2 H) 4,05 (s, 1 H) 4,45 (t, J=5,83 Hz, 1 H).

## Ejemplo 21B

35 N-[(2Z)-3-butil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

El producto del Ejemplo 21A (91mg, 1,01 mmoles) en THF (2 mL) se trató con NaH (60%) (40,3 mg, 1,01 mmoles) a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla anterior se le añadió el producto del Ejemplo 20B (200 mg, 0,5 mmoles) en THF (2 mL). Al cabo de 4 hrs, la mezcla de reacción se sofocó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un Analogix® Intelliflash280™ (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo al 0-100% en hexanos) para proporcionar 82,4 mg (35%) del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,04 (t, J=7,63 Hz, 3 H) 1,38 (s, 6 H) 1,48 - 1,55 (m, 2 H) 1,89 - 1,97 (m, 2 H) 4,03 (s, 2 H) 4,54 (t, J=7,32 Hz, 2 H) 4,62 (s ancho, 1 H) 7,08 (d, J=8,85 Hz, 1 H) 7,66 (d, J=4,58 Hz, 1 H) 7,70 (dd, J=8,54, 2,14 Hz, 1 H) 8,51 (d, J=5,19 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,74 (s, 1 H); EM (ESI<sup>+</sup>) m/z 468 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 22

50 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-3-butil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 21B, sustituyendo N-terc-butilhidroxilamina por el Ejemplo 21A. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,04 (t, J=7,32 Hz, 3 H) 1,24 (s, 6 H) 1,48 - 1,55 (m, 2 H) 1,88 - 1,96 (m, 2 H) 4,53 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 5,76 (s ancho, 1 H) 7,63 - 7,65 (m, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,86 (d, J=8,85 Hz, 1 H) 8,49 (d, J=3,05 Hz, 1 H) 8,50 (d, J=5,19 Hz, 1 H) 8,71 (s, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 467 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 23 (comparativo)

60 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

El acetato de N-(terc-butil)hidroxilamina asequible comercialmente en éter dietílico se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró a vacío para producir N-(terc-butil)hidroxilamina en forma de un sólido de color blanco. Una solución de N-(terc-butil)hidroxilamina (300 mg, 2 mmoles) en THF (8 mL) se trató con una



5 solución 1 M de t-butoxido de potasio (1,5 mL, 1,5 mmoles) y se agitó durante 15 min. El Ejemplo 9B (400 mg, 1 mmoles) se le añadió a la mezcla de reacción y se agitó a 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se sofocó con agua, se concentró a vacío, se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó utilizando un Analogix® Intelliflash280™ (SiO<sub>2</sub>, 0-EtOAc al 100% en hexano) para proporcionar el compuesto del título (250 mg, rendimiento de 54%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,91 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,04 - 1,19 (m, 9 H), 1,21 - 1,42 (m, 11 H), 1,65 - 1,88 (m, 2 H), 4,17 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=15,9 Hz, 2 H), 7,63 - 7,85 (m, 2 H), 8,05 (d, J=2,4 Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 472 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 58,58; H, 6,84; N, 8,91. Encontrado: C, 58,68; H, 6,96; N, 8,77.

10 Ejemplo 24 (comparativo)

N-[(2Z)-3-(ciclopropilmetil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-ilidenol-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

15 Ejemplo 24A

(S)-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzonitrilo

20 A una solución de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzonitrilo (8,0 g, 42,3 mmoles, Aldrich) en tetrahidrofurano (50 mL) se le añadieron hidruro de sodio (1,9 g, 46,5 mmoles) y (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (5,5 mL, 46,5 mmoles, Aldrich). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla de reacción se sofocó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (30 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 12,0 g (100%) del compuesto del título. LCEM (APCI<sup>+</sup>) m/z 285 (M+H)<sup>+</sup>.

25

Ejemplo 24B

ácido (S)-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzoico

30 A una solución del Ejemplo 24A (12,0 g, 42 mmoles) en etanol (50 mL) se le añadieron 15 mL de agua y a continuación se templó a 40°C. Después se añadió hidróxido de sodio al 50% (7,8 mL, 148 mmoles) a la mezcla de reacción anterior seguido de peróxido de hidrógeno al 50% (7,3 mL, 127 mmoles), que se añadió en 4 porciones, cada porción con una diferencia de una hora. La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 4 más horas. La reacción se controló mediante CL/EM. Después de que casi todo el nitrilo se convirtiera en la amida, se añadió hidróxido de sodio (6,7 mL, 127 mmoles) seguido de 10 mL de agua. Después de agitar a 80°C durante 12 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el etanol y se diluyó con 100 mL de agua. La solución resultante se lavó (2 X 25 mL) con éter dietílico. La solución acuosa se neutralizó a pH 7 con HCl 6N y se concentró a presión reducida hasta sequedad. El residuo se suspendió en diclorometano (100 mL), la solución se calentó a 60°C y se filtró; este procedimiento se repitió 3 veces. Los productos filtrados combinados se concentraron a presión reducida y se formó el azeotropo con tolueno para proporcionar 10,2 g (80%) del compuesto del título. EM (ESI<sup>+</sup>) m/z 304 (M+H)<sup>+</sup>.

35

40

Ejemplo 24C

45 N-[(2Z)-3-(ciclopropilmetil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

50 Una mezcla de 4,5-dimetiltiazol-2-amina (0,30 g, 2,3 mmoles, Aldrich) y (bromometil)ciclopropano (0,63 g, 4,7 mmoles, Aldrich) se calentó a 85°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trituró con éter para obtener el intermedio bruto, sal hidrobromuro de (ciclopropilmetil)-4,5-dimetiltiazol-2(3H)-imina. A una solución del intermedio anterior en tetrahidrofurano (10 mL) se le añadieron el Ejemplo 24B (0,71, 2,3 mmoles), hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodimida (0,54, 2,8 mmoles, Aldrich), 1-hidroxibenzotriazol (0,43 g, 2,8 mmoles, Aldrich) y trietilamina (1,0 mL, 7,0 mmoles, Aldrich). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 h, se enfrió y a continuación se sofocó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (10 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un Analogix® Intelliflash 280™ (SiO<sub>2</sub>, trietilamina al 5-100%/MeOH/EtOAc (0,1/1/10) en hexanos) para proporcionar 160 mg del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,32 - 0,69 (m, 4 H), 1,14 - 1,40 (m, 1 H), 1,48 - 1,75 (m, 3 H), 1,78 - 2,00 (m, 1 H), 2,07 - 2,22 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,53 - 2,64 (m, 1 H), 2,86 - 2,97 (m, 1 H), 3,92 - 4,07 (m, 2 H), 4,11 (d, J=7,1 Hz, 2 H), 7,28 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 7,72 (dd, J=8,7, 2,4 Hz, 1 H), 7,92 (d, J=2,4 Hz, 1 H); EM (ESI<sup>+</sup>) m/z 468 (M+H)<sup>+</sup>.

60

Ejemplo 25

2-[2-(acetilamino)etoxi]-N-[(2Z)-3-butil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

5 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 21B, sustituyendo N-(2-hidroxi)etilacetamida por el Ejemplo 21A. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,05 (t,  $J=7,48$  Hz, 3 H) 1,49 - 1,58 (m, 2 H) 1,87 - 2,02 (m, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 3,75 (q,  $J=4,98$  Hz, 2 H) 4,28 (t,  $J=5,03$  Hz, 2 H) 4,47 - 4,74 (m, 2 H) 7,13 (d,  $J=8,54$  Hz, 1 H) 7,73 (dd,  $J=8,85, 2,44$  Hz, 2 H) 7,95 (s, 1 H) 8,54 (d,  $J=2,44$  Hz, 2 H) 8,78 (s, 1 H); EM (DCI/ $NH_3$ ) m/z 481 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 26

10 N-[(2Z)-3-(ciclobutilmetil)[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 26A

15 (Z)-N-(3-(ciclobutilmetil)tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 20B, sustituyendo (bromometil)ciclobutano por 1-yodobutano. EM (DCI/ $NH_3$ ) m/z 410 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 26B

20 N-[(2Z)-3-(ciclobutilmetil)[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

25 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 21B, sustituyendo el Ejemplo 26A por el Ejemplo 20B. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,38 (s, 6 H) 1,95 - 2,04 (m, 4 H) 2,09 - 2,19 (m, 2 H) 2,93 - 3,06 (m, 1 H) 4,04 (s, 2 H) 4,61 (d,  $J=7,32$  Hz, 2 H) 7,08 (d,  $J=8,54$  Hz, 1 H) 7,67 - 7,74 (m, 2 H) 8,51 (d, 1 H) 8,55 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,74 (s, 1 H); EM (ESI) m/z 480 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 27

30 2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[(2Z)-3-(4,4,4-trifluorobutil)[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 27A

35 (Z)-2-fluoro-N-(3-(4,4,4-trifluorobutil)tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 20B, sustituyendo 4-bromo-1,1,1-trifluorobutano por 1-yodobutano. EM (DCI/ $NH_3$ ) m/z 452 (M+H) $^+$ .

40 Ejemplo 27B

2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[(2Z)-3-(4,4,4-trifluorobutil)[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 21B, sustituyendo el Ejemplo 27A por el Ejemplo 20B. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,38 (s, 6 H) 2,18 - 2,27 (m, 2 H) 2,32 (dd,  $J=10,07, 7,93$  Hz, 2 H) 4,03 (s, 2 H) 4,48 (t, 1 H) 4,62 (t,  $J=7,32$  Hz, 2 H) 7,08 (d,  $J=8,85$  Hz, 1 H) 7,63 - 7,77 (m, 2 H) 8,46 (d,  $J=1,83$  Hz, 1 H) 8,55 (d,  $J=4,88$  Hz, 1 H) 8,73 (s, 1 H); EM (ESI) m/z 522 (M+H) $^+$ .

50 Ejemplo 28

N-[(2Z)-3-butil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-2-[(2R)-2-hidroxiopropil]oxi]-5-(trifluorometil)benzamida

55 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 20C, sustituyendo (R)-propano-1,2-diol por 3-metilbutano-1,3-diol. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,31 (d,  $J=6,41$  Hz, 3 H) 1,44 - 1,59 (m, 3 H) 1,86 - 2,01 (m, 2 H) 3,89 (t,  $J=8,70$  Hz, 1 H) 4,26 - 4,40 (m, 2 H) 4,54 - 4,63 (m, 4 H) 7,13 (d,  $J=8,54$  Hz, 1 H) 7,70 - 7,82 (m, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,55 (s, 2 H) 8,99 (s, 1 H); EM (DCI/ $NH_3$ ) m/z 454 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 29

60 N-[(2Z)-3-butil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-2-hidroxiopropil]oxi]-5-(trifluorometil)benzamida

El (S)-propano-1,2-diol (52 mg, 0,68 mmoles) en THF (1 mL) se trató con NaH (dispersión al 60%; 27 mg, 0,68 mmoles) a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió una solución del

Ejemplo 20B (90 mg, 0,23 mmoles) en THF (1 mL). Se dejó que la mezcla se templara a temperatura ambiente, y se agitó durante 4 horas. La mezcla se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un Analogix® Intelliflash 280™ (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo al 0-100% en hexanos) para proporcionar 19 mg (19%) del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,04 (t, J=7,48 Hz, 3 H) 1,28 (d, J=6,41 Hz, 3 H) 1,47 - 1,59 (m, 2 H) 1,88 - 1,98 (m, 2 H) 3,87 (t, J=8,85 Hz, 1 H) 4,21 - 4,31 (m, 1 H) 4,35 (dd, J=9,15, 2,75 Hz, 1 H) 4,51 - 4,59 (m, 2 H) 7,12 (d, J=8,85 Hz, 1 H) 7,72 (dd, J=8,54, 2,14 Hz, 2 H) 8,51 (d, J=1,83 Hz, 2 H) 8,75 (s, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 454 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 30 (comparativo)

2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-but-3-inil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 30A

15

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-but-3-inil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

Una mezcla de p-toluenosulfonato de 3-(but-3-inil)-5-terc-butiltiazol-2(3H)-imina (preparado como se describe en el documento US20080242654) (2,6 g, 6,83 mmoles) y cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo (1,55 g, 6,83 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (30 mL) se trató gota a gota a 0°C con trietilamina (1,91 mL, 1,38 mmoles). Se dejó que la mezcla se templara a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La mezcla se lavó a continuación con agua, salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y se eluyó con hexano-EtOAc (2:1) para proporcionar 2,5 g del compuesto del título. EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 399 (M+H)<sup>+</sup>.

25

Ejemplo 30B

2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-but-3-inil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

A una mezcla del producto del Ejemplo 30A (200 mg, 0,5 mmoles) y N-terc-butilhidroxilamina (45 mg, 0,5 mmoles) en THF (20 mL) se le añadió una solución 1 N de terc-butóxido de potasio en THF (0,5 mL, 0,5 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió ácido acético para ajustar la acidez a pH 5 y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se trató con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto en acetato se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y se eluyó con hexanos-Et<sub>2</sub>O (17:3) para proporcionar 140 mg del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,12 (s, 9 H), 1,32 (s, 9 H), 2,66 - 2,79 (m, 2 H), 2,90 (t, J=2,5 Hz, 1 H), 4,30 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 7,31 (d, J=24,1 Hz, 2 H), 7,64 - 7,82 (m, 2 H), 8,00 (d, J=2,4 Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 468 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 59,08 H, 6,04 N, 8,99. Encontrado: C, 59,09 H, 6,04 N, 8,85.

35

Ejemplo 31 (comparativo)

40

N-[(2Z)-3-buta-2,3-dienil-5-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(terc-butilamino)oxi]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se obtuvo como un producto de reacción secundario a partir del Ejemplo 30B. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,12 (s, 9 H), 1,29 - 1,35 (m, 9 H), 4,75 - 4,85 (m, 2 H), 4,87 - 4,96 (m, 2 H), 5,51 (t, J=6,6 Hz, 1 H), 7,25 - 7,32 (m, 2 H), 7,66 - 7,83 (m, 2 H), 8,06 (d, J=2,0 Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 468 (M+H)<sup>+</sup>.

45

Ejemplo 32 (comparativo)

N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

50

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 21B, sustituyendo el Ejemplo 9B por el Ejemplo 20B. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,99 (t, J=7,32 Hz, 3 H) 1,34 (s, 6 H) 1,35 (s, 9 H) 1,36 - 1,46 (m, 2 H) 1,74 - 1,88 (m, 2 H) 4,03 (s, 2 H) 4,19 (t, J=7,17 Hz, 2 H) 6,65 (s, 1 H) 7,04 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 7,61 (d, J=7,93 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H); EM (ESI) m/z 473 (M+H)<sup>+</sup>.

55

Ejemplo 33

N-[(2Z)-3-butil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

60

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 21B, sustituyendo (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol por el Ejemplo 21A. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,03 (t, J=7,32 Hz, 3 H) 1,44 - 1,57 (m, 2 H) 1,79 (d,

$J=6,10$  Hz, 2 H) 1,88 - 1,94 (m, 3 H) 2,05 - 2,21 (m, 1 H) 2,30 - 2,40 (m, 1 H) 2,55 (s, 3 H) 2,77 - 2,98 (m, 1 H) 3,14 (s, 1 H) 4,04 (dd,  $J=8,54, 5,80$  Hz, 1 H) 4,18 (s, 1 H) 4,43 - 4,63 (m, 2 H) 7,08 (d,  $J=8,85$  Hz, 1 H) 7,58 - 7,76 (m, 2 H) 8,41 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,50 (d,  $J=5,19$  Hz, 1 H) 8,71 (s, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 493 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 34 (comparativo)

(2Z)-3-butil-[[2-[(terc-butilamino)oxi]-5-(trifluorometil)benzoil]imino]-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

10 Ejemplo 34A

5-isopropil-2-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

15 Una mezcla de 2-amino-5-isopropiltiazol-4-carboxilato de metilo asequible comercialmente (1 g, 4,99 mmoles) y cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo (1,31 g, 5 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (25 mL) se trató gota a gota a 0°C con trietilamina (0,84 mL, 6 mmoles). Se dejó que la mezcla se templara a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La mezcla se lavó a continuación con agua, salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y se eluyó con hexanos-EtOAc (1:1) para proporcionar 1,8 g del compuesto del título. EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 391 (M+H)<sup>+</sup>.

20

Ejemplo 34B

(2Z)-3-butil-2-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]imino]-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

25 Una mezcla del Ejemplo 34A (1,59 g, 4,07 mmoles), carbonato de potasio (1,26 g, 8,15 mmoles), 1-yodobutano (2,25 g, 12,22 mmoles), yoduro de tetrabutilamonio (15 mg, 0,04 mmoles), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (15 mg, 0,04 mmoles) y yoduro de tetraetilamonio (15 mg, 0,05 mmoles) en tolueno (40 mL) y dioxano (10 mL) se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y se eluyó con hexanos-EtOAc (2:1) para proporcionar 1,3 g del compuesto del título. EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 447 (M+H)<sup>+</sup>.

30

Ejemplo 34C

35 (2Z)-3-butil-2-[[2-[(terc-butilamino)oxi]-5-(trifluorometil)benzoil]imino]-5-isopropil-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A una mezcla del Ejemplo 34B (290 mg, 0,65 mmoles) y N-terc-butilhidroxilamina (87 mg, 0,97 mmoles) en THF (15 mL) se le añadió una solución 1 N de terc-butóxido de potasio en THF (0,8 mL, 0,8 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió ácido acético para ajustar la acidez a pH 5 y a continuación la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se trató con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y se eluyó con hexanos-Et<sub>2</sub>O (2:1) para proporcionar 35 mg del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,91 (t,  $J=7,3$  Hz, 3 H), 1,13 (s, 9 H), 1,21 - 1,37 (m, 8 H), 1,67 - 1,79 (m, 2 H), 3,60 - 3,71 (m, 1 H), 3,90 - 3,95 (m, 3 H), 4,34 - 4,45 (m, 2 H), 7,32 (s, 1 H), 7,70 - 7,85 (m, 2 H), 8,18 (d,  $J=2,0$  Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 516 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: C, 55,91 H, 6,26 N, 8,15. Encontrado: C, 56,16 H, 6,29 N, 7,96.

45

Ejemplo 35

N-[(2Z)-1-butil[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

50

Ejemplo 35A

2-fluoro-N-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida

55 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 20A, sustituyendo tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina por tiazolo[4,5-c]piridin-2-amina. EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 342 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 35B

(Z)-N-(1-butiltiazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-iliden)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

60

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 20B, sustituyendo el Ejemplo 35A por el Ejemplo 20A. EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 398 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 35C

5 N-[(2Z)-1-butil[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 21B, sustituyendo el Ejemplo 35B por el Ejemplo 20B. RMN  $H^1$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,94 (t,  $J=7,32$  Hz, 3 H) 1,25 (s, 6 H) 1,34 - 1,46 (m, 2 H) 1,72 - 1,85 (m, 2 H) 3,91 (s, 2 H) 4,49 (t,  $J=7,32$  Hz, 2 H) 4,66 (s, 1 H) 7,35 (d,  $J=8,85$  Hz, 1 H) 7,59 (dd,  $J=8,24$ , 4,88 Hz, 1 H) 7,84 (dd,  $J=8,70$ , 2,29 Hz, 1 H) 8,12 - 8,21 (m, 1 H) 8,29 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 8,47 - 8,55 (m, 1 H); EM (DCI/ $NH_3$ ) m/z 468 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 36

15 N-[(2Z)-1-butil[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-iliden]-2-[(2S)-2-hidroxiopropil]oxi]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 20C, sustituyendo (S)-propano-1,2-diol por 3-metilbutano-1,3-diol y sustituyendo el Ejemplo 35B por el Ejemplo 20B. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,03 (t,  $J=7,48$  Hz, 3 H) 1,28 (d,  $J=6,41$  Hz, 3 H) 1,42 - 1,53 (m, 2 H) 1,78 - 1,96 (m, 2 H) 3,87 (t,  $J=9,00$  Hz, 1 H) 4,22 - 4,32 (m, 1 H) 4,35 (dd,  $J=9,15$ , 2,75 Hz, 1 H) 4,41 - 4,52 (m, 2 H) 4,85 (s, 1 H) 7,11 (d,  $J=8,54$  Hz, 1 H) 7,39 (dd,  $J=8,24$ , 4,88 Hz, 1 H) 7,55 - 7,64 (m, 1 H) 7,70 (dd,  $J=8,70$ , 2,29 Hz, 1 H) 8,41 - 8,63 (m, 2 H); EM (DCI/ $NH_3$ ) m/z 454 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 37 (comparativo)

25 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[2-(piridin-3-ilcarbonil)hidrazino]-5-(trifluorometil)benzamida

A un vial de 20 mL se le añadieron el Ejemplo 9B (241 mg, 0,600 mmoles), carbonato de potasio sólido (Aldrich, 166 mg, 1,20 mmoles), y piridina (6 mL). Se añadió nicotinohidrazida sólida (Aldrich, 165 mg, 1,20 mmoles) y la suspensión resultante se agitó a 80°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró mediante un evaporador rotativo para producir un aceite de color pardo. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 10-25% en hexanos) proporcionó 93,0 mg (30%) del compuesto del título. RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,90 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 1,29-1,37 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,74-1,84 (m, 2H), 4,23 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 7,13 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,65 (dd,  $J = 8,7$ , 2,4 Hz, 1H), 7,85 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 8,53 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,80 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 10,7 (s, 1H), 11,1 (s, 1H). EM (ESI+) m/z 520 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 38 (comparativo)

40 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-(2-isonicotinoilhidrazino)-5-(trifluorometil)benzamida

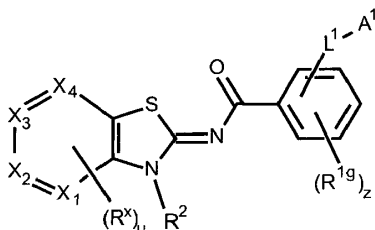
El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 37, sustituyendo isonicotinodrazida por nicotinodrazida. RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,90 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 1,26-1,39 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,74-1,84 (m, 2H), 4,23 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 7,13 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,65 (dd,  $J = 8,7$ , 2,4 Hz, 1H), 7,85 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 8,53 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,80 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 10,67 (s, 1H), 11,09 (s, 1H); EM (ESI+) m/z 520 (M+H) $^+$ . Análisis calculado para  $C_{25}H_{26}F_3N_5O_2S$ : C, 58,02; H, 5,06; N, 13,53. Encontrado: C, 57,79; H, 5,43; N, 13,48.

Se entiende que la descripción detallada y los ejemplos adjuntos anteriores son meramente ilustrativos y no se deben considerar limitaciones del alcance de la invención, que es definida únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

50

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con fórmula (IA)



(IA)

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  
 L<sup>1</sup> es O o N(R<sup>bx</sup>); en donde R<sup>bx</sup> es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxilquilo, -C(O)O(alquilo), cicloalquilo  
 monocíclico, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-(cicloalquilo monocíclico), o haloalcoxilquilo; y  
 A<sup>1</sup> es -G<sup>1a</sup>-G<sup>1b</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-G<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-A<sup>2</sup>, -N(R<sup>b</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, o -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>);  
 A<sup>2</sup> es -C(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -C(S)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -C(=NOR<sup>f</sup>)R<sup>a</sup>, -CN, -N(R<sup>c</sup>)C(O)R<sup>a</sup>,  
 10 -N(R<sup>c</sup>)C(O)OR<sup>d</sup>, -N(R<sup>c</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -N(R<sup>c</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -N(R<sup>c</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -O-R<sup>i</sup>, o -O-C(O)(alquilo);  
 R<sup>a</sup> y R<sup>c</sup>, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q2</sub>-A<sup>3</sup>, G<sup>1d</sup>, o  
 -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q2</sub>-G<sup>1d</sup>;  
 R<sup>b</sup>, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxilquilo, cicloalquilo monocíclico,  
 -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q2</sub>-(cicloalquilo monocíclico), o haloalcoxilquilo;  
 15 R<sup>d</sup>, en cada aparición, es independientemente alquilo, haloalquilo, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q2</sub>-A<sup>3</sup>, G<sup>1d</sup>, o -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q2</sub>-G<sup>1d</sup>;  
 R<sup>i</sup> es hidrógeno, haloalquilo, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q2</sub>-A<sup>3</sup>, G<sup>1d</sup>, o -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q2</sub>-G<sup>1d</sup>;  
 A<sup>3</sup> es C(O)R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -C(O)N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -C(S)N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NOR<sup>h</sup>)R<sup>h</sup>, -N(R<sup>h</sup>)C(O)R<sup>h</sup>, -N(R<sup>h</sup>)C(O)OR<sup>e</sup>,  
 -N(R<sup>h</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -N(R<sup>h</sup>)C(O)N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>b</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>h</sup>, o -N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>;  
 G<sup>1a</sup>, G<sup>1b</sup>, y G<sup>1c</sup>, en cada aparición, son cada uno independientemente cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, o  
 20 heteroarilo;  
 G<sup>1d</sup>, en cada aparición, es independientemente un heterociclo monocíclico, un heteroarilo monocíclico, un fenilo, un  
 cicloalquilo monocíclico, o un cicloalqueno monocíclico;  
 cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados  
 independientemente del grupo que consiste en -N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -CN, oxo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, halógeno, e  
 25 hidroxilo;  
 R<sup>e</sup>, en cada aparición, es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo monocíclico, o  
 -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-(cicloalquilo monocíclico);  
 R<sup>f</sup>, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-OR<sup>g</sup>,  
 cicloalquilo monocíclico, o -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-(cicloalquilo monocíclico);  
 30 R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup>, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 cicloalquilo monocíclico, o -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-(cicloalquilo monocíclico);  
 en donde el cicloalquilo monocíclico, como sustituyente o parte de un sustituyente, de R<sup>bx</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, y R<sup>h</sup>, en  
 cada aparición, está insustituido o sustituido independientemente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados  
 independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalcoxi, y  
 35 haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno, alquino, haloalquilo, -(CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)<sub>q4</sub>-O-haloalquilo, o -(CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)<sub>q5</sub>-G<sup>2b</sup>;  
 G<sup>2b</sup> es cicloalquilo, cicloalqueno, tien-2-ilo, o tien-3-ilo;  
 en donde G<sup>2b</sup> está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del  
 grupo que consiste en oxo, alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, y haloalquilo;  
 40 R<sup>1a</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>2a</sup>, y R<sup>2b</sup>, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o  
 haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 R<sup>1b</sup>, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OR<sup>h</sup>,  
 -N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>h</sup>)C(O)R<sup>h</sup>, -N(R<sup>h</sup>)C(O)OR<sup>e</sup>, o -N(R<sup>h</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>;  
 R<sup>1g</sup>, en cada aparición, es cada uno independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno,  
 45 haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 q1 y q2, en cada aparición, son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4;  
 q3, en cada aparición, es independientemente 1, 2 o 3;  
 q4, en cada aparición, es independientemente 2, 3, 4, o 5;  
 q5, en cada aparición, es independientemente 1, 2, 3, 4, 5, o 6; y  
 50 z es 0, 1, 2, 3, o 4;  
 uno de X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, y X<sub>4</sub> es N y los otros son CH;  
 u es 0 y R<sup>x</sup> está ausente;

con la condición de que cuando

$L^1$  es  $N(R^{bx})$  en donde  $R^{bx}$  es hidrógeno, alquilo, o alcoialquilo; y

$R^2$  es alquilo  $C_2-C_{10}$ , alqueno, alquino, haloalquilo,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-C(O)-R^a$  en donde  $R^a$  es heterociclo,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-C(O)N(R^b)(R^c)$  en donde  $R^b$  y  $R^c$  son hidrógeno o alquilo,  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-CN$ , o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$  en donde  $G^{2b}$  es

cicloalquilo;

$A^1$  no es  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q1}-OH$  o heterociclo;

en donde arilo es fenilo, naftilo, fenilo fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o fenilo fusionado a un cicloalqueno monocíclico;

en donde cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico;

en donde un cicloalquilo monocíclico es un sistema anular carbocíclico que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, cero heteroátomos y cero enlaces dobles, y puede contener uno o dos puentes de alqueno, consistiendo cada uno en 1, 2, o 3 átomos de carbono, conectando cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular;

en donde un cicloalquilo bicíclico es un cicloalquilo monocíclico fusionado a un anillo de cicloalquilo monocíclico, y puede contener uno o dos puentes de alqueno, consistiendo cada uno en 1, 2, o 3 átomos de carbono, conectando cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular;

en donde un cicloalquilo tricíclico es un cicloalquilo bicíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico;

en donde el cicloalqueno es un sistema anular hidrocarbonado de cicloalqueno monocíclico o bicíclico;

en donde un cicloalqueno monocíclico tiene 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono y cero heteroátomos, con teniendo un sistema anular de 4 miembros un enlace doble, teniendo un sistema anular de 5 ó 6 miembros uno o dos enlaces dobles, y teniendo un sistema anular de 7 u 8 miembros uno, dos o tres enlaces dobles, y puede contener uno o dos puentes de alqueno, consistiendo cada uno en 1, 2 o 3 átomos de carbono, conectando cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular;

en donde un cicloalqueno bicíclico es un cicloalqueno monocíclico fusionado a un grupo cicloalquilo monocíclico o un cicloalqueno monocíclico fusionado a un grupo cicloalqueno monocíclico, y puede contener uno o dos puentes de alqueno, consistiendo cada uno en 1, 2 o 3 átomos de carbono, conectando cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular,

en donde heterociclo es un heterociclo monocíclico, un heterociclo bicíclico o un heterociclo tricíclico, y cualquier heteroátomo de N o S en el anillo heterocíclico puede estar oxidado opcionalmente,

en donde un heterociclo monocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene al menos un heteroátomo, conteniendo un anillo de 3 o 4 miembros cero o un doble enlace y un heteroátomo, conteniendo un anillo de 5 miembros cero o un enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos, conteniendo un anillo de 6 miembros cero, uno o dos enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos, y conteniendo un anillo de 7 u 8 miembros cero, uno, dos o tres enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos, y puede contener un puente de alqueno de 2, 3 o 4 átomos de carbono, o uno o dos puentes de alqueno de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, o combinaciones de los mismos, en donde cada puente conecta dos átomos no adyacentes del sistema anular;

en donde un heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo fenilo, un heterociclo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, un heterociclo monocíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo monocíclico fusionado a un heterociclo monocíclico, y puede contener un puente de alqueno de 2, 3 o 4 átomos de carbono, o uno o dos puentes de alqueno de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, o combinaciones de los mismos, en donde cada puente conecta dos átomos no adyacentes del sistema anular;

en donde un heterociclo tricíclico es un heterociclo bicíclico fusionado a un grupo fenilo, un heterociclo bicíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, un heterociclo bicíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo bicíclico fusionado a un heterociclo monocíclico;

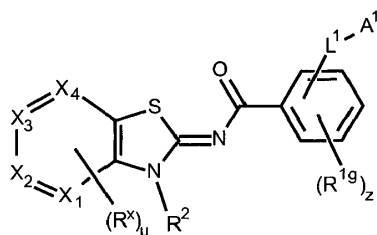
en donde a heteroátomo es un átomo de N, O o S;

en donde heteroarilo es un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico;

en donde un heteroarilo monocíclico es un anillo de 5 o 6 miembros, conteniendo un anillo de 5 miembros un heteroátomo seleccionado entre O o S, o uno, dos, tres o cuatro átomos de N y opcionalmente un átomo de O o uno de S, y conteniendo un anillo de 6 miembros tres enlaces dobles y uno, dos, tres o cuatro átomos de N; y

en donde un heteroarilo bicíclico es un heteroarilo monocíclico fusionado a un fenilo, un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico, un heteroarilo monocíclico fusionado a un heteroarilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un heterociclo monocíclico.

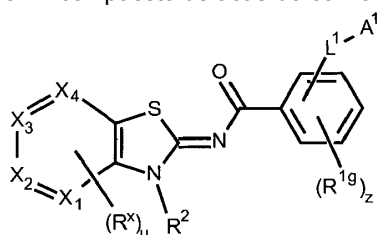
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (IA)



(IA)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X<sub>2</sub> es N; X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub>, y X<sub>4</sub> son CH.

- 5 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (IA)



(IA)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X<sub>4</sub> es N; X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, y X<sub>3</sub> son CH.

- 10 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, y 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  
 L<sup>1</sup> es O;  
 A<sup>1</sup> es -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-G<sup>1c</sup> o -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q1</sub>-A<sup>2</sup>; y  
 R<sup>2</sup> es haloalquilo, alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, o -(CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)<sub>q5</sub>-G<sup>2b</sup>.

- 15 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, y 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  
 L<sup>1</sup> es O;  
 A<sup>1</sup> es -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>); y  
 R<sup>2</sup> es haloalquilo, alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, o -(CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)<sub>q5</sub>-G<sup>2b</sup>.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- 25 N-[(2Z)-3-butil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-5-(trifluorometil)benzamida;  
 N-[(2Z)-3-butil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida;  
 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-3-butil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 2-[2-(acetilamino)etoxi]-N-[(2Z)-3-butil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 N-[(2Z)-3-(ciclobutilmetil)[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida;  
 30 2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[(2Z)-3-(4,4,4-trifluorobutil)[1,3]tiazolo[4,5c]piridin-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 N-[(2Z)-3-butil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-2-[(2R)-2-hidroxiopropil]oxi]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 N-[(2Z)-3-butil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-2-hidroxiopropil]oxi]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 N-[(2Z)-3-butil[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 35 N-[(2Z)-1-butil[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida; y  
 N-[(2Z)-1-butil[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-iliden]-2-[(2S)-2-hidroxiopropil]oxi]-5-(trifluorometil)benzamida; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40



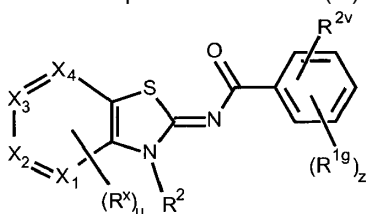
7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IA) de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, combinada con un portador farmacéuticamente aceptable.

5 8. Un compuesto de fórmula (IA) de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para el tratamiento del dolor en un mamífero que lo necesite.

9. Un compuesto de fórmula (IA) de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para el tratamiento de trastornos inflamatorios, trastornos inmunológicos, trastornos neurológicos, cánceres del sistema inmunológico, trastornos respiratorios, obesidad, diabetes, o trastornos cardiovasculares en un mamífero que lo necesite.

10. Un compuesto de fórmula (IA) de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para proporcionar neuroprotección en un mamífero que lo necesite.

15 11. Un compuesto de fórmula (III)



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

20  $R^{2v}$  es halógeno, alquilsulfonato, haloalquilsulfonato, o arilsulfonato en donde el radical arilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos alquilo;

$R^{1g}$ , en cada aparición, es cada uno independientemente alquilo  $C_1-C_4$ , alquenilo  $C_2-C_4$ , alquinilo  $C_2-C_4$ , halógeno, o haloalquilo  $C_1-C_4$ ;

$R^2$  es alquilo  $C_2-C_{10}$ , alquenilo, alquinilo, haloalquilo, o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2a}$ ;

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

en donde cada uno de los anillos representado por  $G^{2a}$  está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, y haloalquilo;

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

30  $q5$ , en cada aparición, es independientemente 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

$z$  es 0, 1, 2, 3, o 4;

uno de  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ , y  $X_4$  es N y los otros son CH;

$u$  es 0 y  $R^x$  está ausente;

35 en donde arilo es fenilo, naftilo, fenilo fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o fenilo fusionado a un cicloalquenilo monocíclico;

en donde cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico;

en donde un cicloalquilo monocíclico es un sistema anular carbocíclico que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, cero heteroátomos y cero enlaces dobles, y puede contener uno o dos puentes de alquileo, consistiendo cada uno en 1, 2, o 3 átomos de carbono, conectando cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular;

40 en donde un cicloalquilo bicíclico es un cicloalquilo monocíclico fusionado a un anillo de cicloalquilo monocíclico, y puede contener uno o dos puentes de alquileo, consistiendo cada uno en 1, 2, o 3 átomos de carbono, conectando cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular;

en donde un cicloalquilo tricíclico es un cicloalquilo bicíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico;

en donde el cicloalquenilo es un sistema anular hidrocarbonado de cicloalquenilo monocíclico o bicíclico;

45 en donde un cicloalquenilo monocíclico tiene 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono y cero heteroátomos, con teniendo un sistema anular de 4 miembros un enlace doble, teniendo un sistema anular de 5 ó 6 miembros uno o dos enlaces dobles, y teniendo un sistema anular de 7 u 8 miembros uno, dos o tres enlaces dobles, y puede contener uno o dos puentes de alquileo, consistiendo cada uno en 1, 2 o 3 átomos de carbono, conectando cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular;

50 en donde un cicloalquenilo bicíclico es un cicloalquenilo monocíclico fusionado a un grupo cicloalquilo monocíclico o un cicloalquenilo monocíclico fusionado a un grupo cicloalquenilo monocíclico, y puede contener uno o dos puentes de alquileo, consistiendo cada uno en 1, 2 o 3 átomos de carbono, conectando cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular,

- en donde heterociclo es un heterociclo monocíclico, un heterociclo bicíclico o un heterociclo tricíclico, y cualquier heteroátomo de N o S en el anillo heterocíclico puede estar oxidado opcionalmente,
- 5 en donde un heterociclo monocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene al menos un heteroátomo, conteniendo un anillo de 3 o 4 miembros cero o un doble enlace y un heteroátomo, conteniendo un anillo de 5 miembros cero o un enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos, conteniendo un anillo de 6 miembros cero, uno o dos enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos, y conteniendo un anillo de 7 u 8 miembros cero, uno, dos o tres enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos, y puede contener un puente de alqueni- leno de 2, 3 o 4 átomos de carbono, o uno o dos puentes de alqueni- leno de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, o combinaciones de los mismos, en donde cada puente conecta dos átomos no adyacentes del sistema anular;
- 10 en donde un heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo fenilo, un heterociclo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, un heterociclo monocíclico fusionado a un cicloalqueni- leno monocíclico, o un heterociclo monocíclico fusionado a un heterociclo monocíclico, y puede contener un puente de alqueni- leno de 2, 3 o 4 átomos de carbono, o uno o dos puentes de alqueni- leno de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, o combinaciones de los mismos, en donde cada puente conecta dos átomos no adyacentes del sistema anular;
- 15 en donde un heterociclo tricíclico es un heterociclo bicíclico fusionado a un grupo fenilo, un heterociclo bicíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, un heterociclo bicíclico fusionado a un cicloalqueni- leno monocíclico, o un heterociclo bicíclico fusionado a un heterociclo monocíclico; en donde a heteroátomo es un átomo de N, O o S; en donde heteroarilo es un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico;
- 20 en donde un heteroarilo monocíclico es un anillo de 5 o 6 miembros, conteniendo un anillo de 5 miembros un heteroátomo seleccionado entre O o S, o uno, dos, tres o cuatro átomos de N y opcionalmente un átomo de O o uno de S, y conteniendo un anillo de 6 miembros tres enlaces dobles y uno, dos, tres o cuatro átomos de N; y en donde un heteroarilo bicíclico es un heteroarilo monocíclico fusionado a un fenilo, un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalqueni- leno monocíclico, un heteroarilo monocíclico fusionado a un heteroarilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un heterociclo monocíclico.
- 25
12. El compuesto de fórmula (III) de acuerdo con la reivindicación 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^{2v}$  es halógeno.
- 30
13. El compuesto de fórmula (III) de acuerdo con la reivindicación 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^{2v}$  es trifluorometanosulfonato o p-toluenosulfonato.
- 35
14. El compuesto de fórmula (III) de acuerdo con la reivindicación 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $X_2$  es N; y  $X_1$ ,  $X_3$ , y  $X_4$  son CH.
- 40
15. El compuesto de fórmula (III) de acuerdo con la reivindicación 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $X_4$  es N; y  $X_1$ ,  $X_2$ , y  $X_3$  son CH.
- 45
16. El compuesto de fórmula (III) de acuerdo con la reivindicación 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $X_2$  es N;  $X_1$ ,  $X_3$ , y  $X_4$  son CH;  $R^2$  es haloalquilo, alquilo  $C_2$ - $C_{10}$ , o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2a}$ ; y  $R^{2v}$  es halógeno.