

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 528**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.06.2012 PCT/IB2012/001252**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2012 WO2012176061**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2012 E 12735333 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.01.2017 EP 2723732**

54 Título: **Antagonistas de TRPV1 que incluyen un sustituyente dihidroxi y usos de los mismos**

30 Prioridad:

22.06.2011 US 201161499989 P

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

28.06.2017

73 Titular/es:

PURDUE PHARMA LP (50.0%)
One Stamford Fórum, 201 Tresser Boulevard
Stamford, CT 06901-3431, US y
SHIONOGI & CO., LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

TAFESSE, LAYKEA;
ANDO, SHIGERU y
KUROSE, NORIYUKI

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes

ES 2 620 528 T3

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

DESCRIPCIÓN

Antagonistas de TRPV1 que incluyen un sustituyente dihidroxi y usos de los mismos

1. Campo

5 La descripción se refiere a Compuestos de Fórmula (I) y a derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, a composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un Compuesto de Fórmula (I) y a su uso para tratar o prevenir una afección tal como el dolor, por ejemplo, el dolor asociado a la osteoartritis, la osteoartritis, la MI, una úlcera, la EII y el SII, que comprende administrar a un animal que lo necesite una cantidad eficaz de un Compuesto de Fórmula (I).

2. Antecedentes

10 El dolor es el síntoma más común por el que los pacientes buscan consejo médico y tratamiento. El dolor puede ser agudo o crónico. Mientras que el dolor agudo habitualmente es autolimitado, el dolor crónico persiste durante tres meses o más y puede conducir a cambios significativos en la personalidad, el estilo de vida, la capacidad funcional y la calidad de vida global del paciente (Foley, "Pain" en *Cecil Textbook of Medicine*, págs. 100-107 (Bennett y Plum eds., 20ª ed. 1996)).

15 Además, el dolor crónico puede clasificarse ya sea como nociceptivo o neuropático. El dolor nociceptivo incluye el dolor inducido por la lesión de los tejidos y el dolor inflamatorio tal como el asociado a la artritis. El dolor neuropático es provocado por un daño al sistema nervioso periférico o central y es mantenido por el procesamiento somatosensorial aberrante. Existe un gran número de indicios que relacionan la actividad en los receptores vainilloides (Di Marzo *et al.*, "Endovanilloid signaling in pain", *Current Opinion in Neurobiology* 12:372-379 (2002)) con el procesamiento del dolor.

20 El dolor nociceptivo se ha tratado tradicionalmente mediante la administración de analgésicos no opioides, tales como ácido acetilsalicílico, trisalicilato de colina y magnesio, acetaminofeno, ibuprofeno, fenoprofeno, diflusinal y naproxeno; o analgésicos opioides, incluyendo morfina, hidromorfona, metadona, levorfanol, fentanilo, oxicodona y oximorfona. Además de los tratamientos enumerados anteriormente, el dolor neuropático, que puede ser difícil de tratar, también se ha tratado con antiepilépticos (por ejemplo, gabapentina, carbamazepina, ácido valproico, topiramato, fenitoína), antagonistas de NMDA (por ejemplo, ketamina, dextrometorfano), lidocaína tópica (para la neuralgia post-herpética) y antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, fluoxetina, sertralina y amitriptilina).

25 MI es la micción incontrolable, provocada por lo general por la inestabilidad del músculo detrusor de la vejiga. La MI afecta a personas de todas las edades y niveles de salud física, tanto en centros de atención de la salud como en la comunidad en general. La contracción fisiológica de la vejiga es resultado, en gran parte, de la estimulación inducida por acetilcolina de los sitios receptores muscarínicos postganglionares en el músculo liso de la vejiga. Los tratamientos para la MI incluyen la administración de fármacos que tienen propiedades relajantes de la vejiga, que ayudan a controlar la hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.

30 Ninguno de los tratamientos farmacológicos comerciales existentes para la MI ha logrado un éxito completo en todas las clases de pacientes con MI, ni se ha realizado el tratamiento sin efectos secundarios adversos significativos. El tratamiento de las úlceras a menudo implica la reducción o la inhibición de los factores agresivos. Por ejemplo, los antiácidos tales como el hidróxido de aluminio, el hidróxido de magnesio, el bicarbonato de sodio y el bicarbonato de calcio pueden emplearse para neutralizar los ácidos del estómago. Los antiácidos, sin embargo, pueden provocar alcalosis, conduciendo a náuseas, dolor de cabeza y debilidad. Los antiácidos también pueden interferir con la absorción de otros fármacos en la corriente sanguínea y provocar diarrea.

35 Los antagonistas de H₂, tales como la cimetidina, la ranitidina, la famotidina y la nizatidina, también se usan para tratar las úlceras. Los antagonistas de H₂ promueven la curación de la úlcera mediante la reducción de la secreción de ácido gástrico y de enzimas digestivas desencadenada por la histamina y otros agonistas de H₂ en el estómago y el duodeno. Los antagonistas de H₂, sin embargo, pueden provocar el agrandamiento de los pechos e impotencia en los hombres, cambios mentales (especialmente en los ancianos), dolor de cabeza, mareos, náuseas, mialgia, diarrea, sarpullido y fiebre.

40 Los inhibidores de la H⁺,K⁺-ATPasa tales como omeprazol y lansoprazol también se usan para tratar úlceras. Los inhibidores de la H⁺,K⁺-ATPasa inhiben la producción de enzimas utilizadas por el estómago para secretar ácido. Los efectos secundarios asociados a los inhibidores de la H⁺,K⁺-ATPasa incluyen náuseas, diarrea, cólico abdominal, dolor de cabeza, mareos, somnolencia, erupciones cutáneas y elevaciones transitorias de las actividades plasmáticas de las aminotransferasas.

45 La enfermedad inflamatoria intestinal ("EII") es un trastorno crónico en el que el intestino se inflama, provocando con frecuencia calambres abdominales recurrentes y diarrea. Los dos tipos de EII son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

55 La enfermedad de Crohn, que puede incluir la enteritis local, la ileitis granulomatosa y la ileocolitis, es una

inflamación crónica de la pared intestinal. La enfermedad de Crohn aparece por igual en ambos sexos y es más común en los judíos de ascendencia europea del este. La mayoría de los casos de enfermedad de Crohn comienzan antes de los 30 años de edad y la mayor parte se inicia entre los 14 y los 24 años de edad. La enfermedad con frecuencia afecta a todo el grosor de la pared intestinal. En general, la enfermedad afecta a la parte inferior del intestino delgado (íleon) y al intestino grueso, pero puede aparecer en cualquier parte del tracto digestivo.

Los calambres y la diarrea, efectos secundarios asociados a la enfermedad de Crohn, pueden aliviarse mediante fármacos anticolinérgicos, difenoxilato, loperamida, tintura de opio desodorizada o codeína. Cuando la enfermedad de Crohn provoca la obstrucción del intestino o cuando los abscesos o las fístulas no se curan, puede ser necesaria cirugía para retirar las secciones enfermas del intestino. La cirugía, sin embargo, no cura la enfermedad y la inflamación tiende a reaparecer cuando el intestino se vuelve a unir. En casi la mitad de los casos se necesita una segunda operación. Berkow *et al.*, eds., "Crohn's Disease", *Merck Manual of Medical Information*, págs. 528-530 (1997).

La colitis ulcerosa es una enfermedad crónica en la que el intestino grueso se inflama y se ulcera, conduciendo a episodios de diarrea con sangre, calambres abdominales y fiebre. La colitis ulcerosa por lo general comienza entre los 15 y los 30 años de edad; sin embargo, un pequeño grupo de personas tiene su primer ataque entre los 50 y los 70 años de edad. A diferencia de la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa nunca afecta al intestino delgado y no afecta a todo el grosor del intestino. La enfermedad por lo general comienza en el recto y el colon sigmoide y con el tiempo se propaga parcial o completamente por todo el intestino grueso. La causa de la colitis ulcerosa es desconocida.

El tratamiento de la colitis ulcerativa está dirigido a controlar la inflamación, reducir los síntomas y reemplazar los fluidos y nutrientes perdidos. Los fármacos anticolinérgicos y las dosis bajas de difenoxilato o loperamida se administran para tratar la diarrea leve. Para la diarrea más intensa se administran dosis más altas de difenoxilato o loperamida o tintura de opio desodorizada o codeína.

El síndrome del intestino irritable ("SII") es un trastorno de la motilidad de todo el tracto gastrointestinal, que provoca dolor abdominal, estreñimiento y/o diarrea. El SII afecta tres veces más a las mujeres que a los hombres. En el SII, los estímulos tales como el estrés, la dieta, los fármacos, las hormonas o los irritantes pueden provocar que el tracto gastrointestinal se contraiga anormalmente. Durante un episodio de SII, las contracciones del tracto gastrointestinal se hacen más fuertes y más frecuentes, dando como resultado el tránsito rápido de la comida y las heces a través del intestino delgado, conduciendo con frecuencia a la diarrea. Los calambres son el resultado de las contracciones fuertes del intestino grueso y del aumento de la sensibilidad de los receptores del dolor en el intestino grueso.

El tratamiento del SII con frecuencia implica la modificación de la dieta del paciente con SII. Con frecuencia se recomienda que un paciente con SII evite las judías, la col, el sorbitol y la fructosa. Una dieta baja en grasas y alta en fibra también puede ayudar a algunos pacientes con SII. La actividad física regular también puede ayudar a mantener el tracto gastrointestinal funcionando correctamente. Los fármacos tales como la propantelina, que ralentizan la función del tracto gastrointestinal en general no son eficaces para tratar el SII.

Los fármacos antidiarreicos, tales como difenoxilato y la loperamida, ayudan con la diarrea. Berkow *et al.*, eds., "Irritable Bowel Syndrome", *Merck Manual of Medical Information*, págs. 525-526 (1997).

La publicación internacional n.º WO 98/31677 describe una clase de aminos aromáticas derivadas de aminos cíclicas que son útiles como fármacos antidepresivos. La publicación internacional n.º WO 01/027107 describe una clase de compuestos heterocíclicos que son inhibidores del intercambio de sodio/protón. La publicación internacional n.º WO 99/37304 describe compuestos oxoazaheterocíclicos sustituidos útiles para inhibir el factor Xa. La Patente de los EE.UU. n.º 6.248.756 para Anthony *et al.* y la publicación internacional n.º WO 97/38665 describen una clase de compuestos que contienen piperidina que inhiben la farnesil-proteína transferasa (Ftasa). La publicación internacional n.º WO 98/31669 describe una clase de aminos aromáticas derivadas de aminos cíclicas útiles como fármacos antidepresivos. La publicación internacional n.º WO 97/28140 describe una clase de piperidinas derivadas de 1-(piperazin-1-il)aril(oxi/amino)carbonil-4-aril-piperidina que son útiles como antagonistas del receptor 5-HT_{1D}. La publicación internacional n.º WO 97/38665 describe una clase de compuestos que contienen piperidina que son útiles como inhibidores de la farnesil-proteína transferasa.

La Patente de los EE.UU. n.º 4.797.419 para Moos *et al.*, describe una clase de compuestos de urea útiles para estimular la liberación de acetilcolina y útiles para tratar síntomas del deterioro cognitivo senil. La Patente de los EE.UU. n.º 5.891.889 para Anthony *et al.* describe una clase de compuestos de piperidina sustituida que son útiles como inhibidores de la farnesil-proteína transferasa y de la farnesilación de la proteína oncogénica Ras. La Patente de los EE.UU. n.º 6.150.129 para Cook *et al.*, describe una clase de heterociclos de dinitrógeno útiles como antibióticos. La Patente de los EE.UU. n.º 5.529.998 para Habich *et al.* describe una clase de benzoxazolil- y benzotiazoliloxazolidonas útiles como antibacterianos. La publicación internacional n.º WO 01/57008 describe una clase de derivados de 2-benzotiazolil urea útiles como inhibidores de cinasas de serina/treonina y tirosina. La publicación internacional n.º WO 02/08221 describe compuestos de aril piperazina útiles para tratar afecciones con dolor crónico y agudo, picor e incontinencia urinaria. La publicación internacional n.º WO 00/59510 describe aminopirimidinas útiles como inhibidores de sorbitol deshidrogenasa. La solicitud de patente japonesa n.º 11-199573

para Kiyoshi *et al.* describe derivados de benzotiazol que son agonistas del receptor 5HT3 neuronal en el sistema nervioso del canal intestinal y son útiles para tratar trastornos digestivos y la insuficiencia pancreática. La solicitud de patente alemana n.º 199 34 799 para Rainer *et al.*, describe una mezcla de cristal líquido quirales-escóptico que contiene compuestos con 2 anillos (hetero)aromáticos unidos o compuestos con 3 anillos (hetero)aromáticos unidos.

- 5 Chu-Moyer *et al.*, *J. Med. Chem.*, 45:511-528 (2002) describe piperazino-pirimidinas sustituidas con heterociclos útiles como inhibidores de sorbitol deshidrogenasa. Khadse *et al.*, *Bull. Haff. Instt.* 1(3):27-32 (1975) describe 2-(N¹-piperazinil-N⁴-sustituido)pirido(3,2-d)tiазoles y 5-nitro-2-(N¹-piperazinil-N⁴-sustituido)benzotiazoles útiles como agentes antihelmínticos.

- 10 La Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º US 2004/0186111 A1 y la publicación Internacional n.º WO 2004/058754 A1 describen una clase de compuestos que son útiles para el tratamiento del dolor.

La Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º US 2006/0199824 A1 y la publicación Internacional n.º WO 2005/009987 A1 describen una clase de compuestos que son útiles para el tratamiento del dolor.

La Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º US 2006/0128717 A1 y la publicación Internacional n.º WO 2005/009988 A1 describen una clase de compuestos que son útiles para el tratamiento del dolor.

- 15 Las Publicaciones de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2009/0170867 A1, US 2009/0170868 A1 y 2009/0176796 A1 y la publicación Internacional n.º WO 2008/132600 A2 describen una clase de compuestos que son útiles para el tratamiento del dolor.

Sigue existiendo, sin embargo, una clara necesidad en la técnica de nuevos fármacos útiles para tratar o prevenir el dolor, por ejemplo, el dolor asociado a la osteoartritis, la osteoartritis, la MI, una úlcera, la EII y el SII.

20 3. Compendio

En un primer aspecto de la descripción, se describen nuevos compuestos que presentan afinidad por el receptor TRPV1.

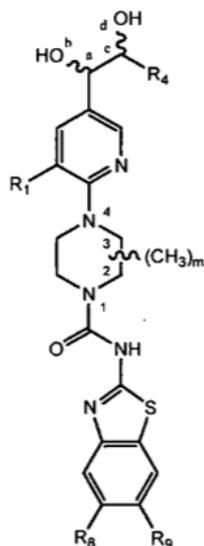
En algunas realizaciones, dichos nuevos compuestos presentan actividad antagonista en el receptor TRPV1. En otras realizaciones, dichos nuevos compuestos presentan actividad antagonista parcial en el receptor TRPV1.

- 25 Ciertos nuevos compuestos de la descripción pueden utilizarse para tratar un animal que padece dolor, por ejemplo, dolor crónico o agudo.

En otro aspecto de la descripción, se describen compuestos para su uso en métodos de tratamiento del dolor crónico o agudo en un animal mediante la administración de uno o más Compuestos de Fórmula (I) a un animal que necesita dicho tratamiento. En ciertas realizaciones, dichos nuevos compuestos de fórmula (I) tratan eficazmente el dolor crónico o agudo en el animal, mientras que producen menos efectos secundarios, o reducidos, en comparación con los compuestos anteriormente disponibles.

- 30

En la presente memoria se describen Compuestos de Fórmula (I):



(I)

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde:

R₁ es -halo o;

R₄ es -H;

cada R₈ y R₉ es independientemente -H, -halo, -CH₃ o -CF₃;

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

m es el número entero 1;

10 en donde el grupo metilo unido al anillo de piperazina es un grupo (S)-2-metilo; y el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S); en donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en una sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, seudopolimorfo, solvato, co-cristal, forma radiomarcada y/o tautómero.

Los Compuestos de Fórmula (I) son potentes en los receptores TRPV1 y son solubles en soluciones acuosas ya sea a pH 6,8 o pH 1,2.

15 Un Compuesto de Fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, es útil para tratar o prevenir el dolor, por ejemplo, el dolor asociado a la osteoartritis, la osteoartritis, la MI, una úlcera, la EII o el SII (siendo cada uno una "afección") en un animal.

La descripción también se refiere a composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un Compuesto de Fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables. Las composiciones son útiles para tratar o prevenir una afección en un animal.

20 La descripción se refiere adicionalmente a un Compuesto de Fórmula (I), a un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, a una composición que contiene un compuesto de fórmula (I) y/o a una composición que contiene un derivado farmacéuticamente aceptable de un Compuesto de Fórmula (I) para su uso en el tratamiento del dolor, por ejemplo, el dolor asociado a la osteoartritis, la osteoartritis, la MI, una úlcera, la EII o el SII en un animal.

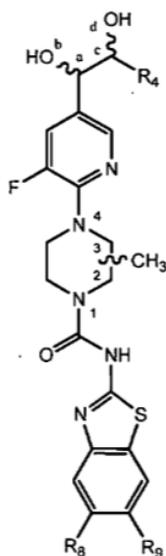
25 La descripción se refiere adicionalmente al uso de un Compuesto de Fórmula (I) o a un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir una afección, tal como el dolor y/o la osteoartritis. La descripción se refiere adicionalmente a un Compuesto de Fórmula (I) o a un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una afección, tal como el dolor y/o la osteoartritis.

30 La descripción se refiere adicionalmente a métodos para inhibir la función del potencial de receptor transitorio vainilloide 1 ("TRPV1", anteriormente conocido como receptor vainilloide 1 o VR1) en una célula, que comprende poner en contacto una célula capaz de expresar TRPV1 con una cantidad eficaz de un Compuesto de Fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 La descripción se refiere adicionalmente a un método para preparar una composición que comprende la etapa de mezclar un Compuesto de Fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

La descripción se refiere adicionalmente a un kit que comprende un recipiente que contiene una cantidad eficaz de un Compuesto de Fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, los Compuestos de Fórmula (I) preferidos son los Compuestos de Fórmula (II):



(II)

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde :

R₄ es -H;

R₈ es -H, -F o -CH₃;

5 R₉ es -H, -halo, -CH₃, -CF₃; y

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

10 en donde el grupo metilo unido al anillo de piperazina es un grupo (S)-2-metilo; y el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S); en donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en una sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, seudopolimorfo, solvato, co-cristal, forma radiomarcada y/o tautómero.

15 Muchos Compuestos de Fórmula (II) son solubles, en algunos casos muy solubles, en soluciones acuosas ya sea a pH 6,8 o pH 1,2, son potentes en los receptores TRPV1, son biodisponibles por vía oral, tienen un buen índice terapéutico y se cree que son altamente eficaces en animales para el tratamiento del dolor y/o la osteoartritis. Además, los Compuestos de Fórmula (II) son capaces de mejorar los efectos secundarios indeseables, tales como un aumento de la temperatura corporal que puede aparecer tras la administración *in vivo* de algunos compuestos que modulan el receptor TRPV1.

3.1. Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa el patrón de DRXP (radiación CuKα) del producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico.

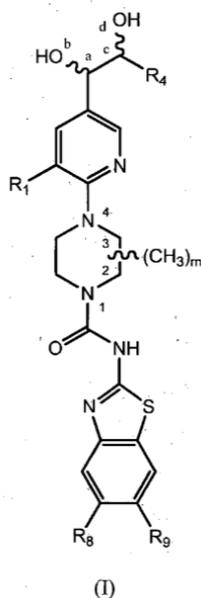
20 La Figura 2 representa espectros de RMN ¹⁵N CP/MAS (polarización cruzada/rotación en ángulo mágico) del producto preparado con el Compuesto A155(a) y el ácido fumárico, la sal de dihidrocloruro del Compuesto A155(a) y la base libre del Compuesto A155(a).

La Figura 3 representa el espectro de RMN ¹³C CP/MAS del producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico.

25 4. Descripción detallada

La invención incluye lo siguiente:

(1.) Un Compuesto de Fórmula (I):



o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R₁ es -halo;

R₄ es -H;

5 cada R₈ y R₉ es independientemente -H, -halo, -CH₃ o -CF₃;

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

m es el número entero 0;

10 en donde el grupo metilo unido al anillo de piperazina es un grupo (S)-2-metilo; y el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S); y en donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en una sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, seudopolimorfo, solvato, co-cristal, forma radiomarcada y/o tautómero.

(2.) El compuesto del (1.) anterior o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ es -F o -Cl.

(3.) El compuesto de uno cualquiera del (1.) o (2.) anterior o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ es -F.

15 (4.) El compuesto de uno cualquiera de los (1.) a (3.) anteriores o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₉ es -H, -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃.

(5.) El compuesto de uno cualquiera de los (1.) a (4.) anteriores o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₈ es -H, -F o -CH₃.

20 (6.) El compuesto de uno cualquiera de los (1.) a (5.) anteriores o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₈ es -F o -CH₃.

(7.) El compuesto de uno cualquiera de los (1.) a (6.) anteriores o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₉ es -H.

(8.) El compuesto de los (1.) a (7.) anteriores, en donde el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable, forma radiomarcada, un co-cristal o una combinación de los mismos.

25 (9.) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores, en donde el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal de hidrocloreuro, una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de ácido *p*-toluenosulfónico, una sal de ácido fumárico o un co-cristal de ácido fumárico.

(10.) El compuesto de uno cualquiera de los (1.) a (8.) anteriores, en donde el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido fumárico, un co-cristal de ácido fumárico o una combinación de los mismos.

30 (11.) Una composición que comprende el compuesto de uno cualquiera de los (1.) a (10.) anteriores o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

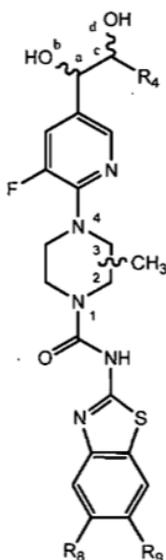
(12.) Un método *in vitro* de inhibición de la función de TRPV1 en una célula que comprende poner en contacto una célula capaz de expresar TRPV1 con una cantidad eficaz del compuesto de uno cualquiera de los (1.) a (11.) anteriores o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 (13.) El producto de la combinación del compuesto de uno cualquiera de los (1.) a (11.) anteriores con ácido fumárico, donde la relación molar en el producto es de aproximadamente 1:0,5 de (el Compuesto de Fórmula (I)):(ácido fumárico).

(14.) Una composición que comprende el producto del (13.) anterior y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

10 (15.) Un método *in vitro* de inhibición de la función de TRPV1 en una célula que comprende poner en contacto una célula capaz de expresar TRPV1 con una cantidad eficaz del producto del (13.) anterior.

(16.) El compuesto de uno cualquiera de los (1.), (3.) o (5.) anteriores, que es un Compuesto de Fórmula (II):



(II)

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R₄ es -H;

15 R₈ es -H, -F o -CH₃;

R₉ es -H, -halo, -CH₃, -CF₃; y

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

20 en donde el grupo metilo unido al anillo de piperazina es un grupo (S)-2-metilo; y el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S); en donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en una sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, seudopolimorfo, solvato, co-cristal, forma radiomarcada y/o tautómero.

(17.) El compuesto del (16.) anterior o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₉ es -H.

(18.) El compuesto del (16.) o (17.) anterior o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₈ es -F.

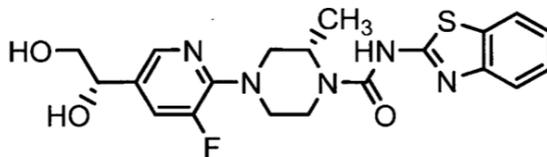
25 (19.) El compuesto de uno cualquiera de los (16.) a (18.) anteriores, en donde el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable o un co-cristal de ácido fumárico.

(20.) El compuesto de uno cualquiera de los (16.) a (19.) anteriores, en donde el derivado farmacéuticamente aceptable es un co-cristal de ácido clorhídrico, ácido tartárico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico o ácido fumárico.

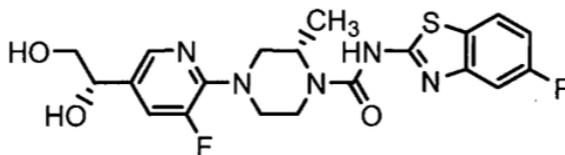
30 (21.) El compuesto de uno cualquiera de los (16.) a (19.) anteriores, en donde el derivado farmacéuticamente

aceptable es una sal de ácido fumárico, un co-cristal de ácido fumárico o una combinación de los mismos.

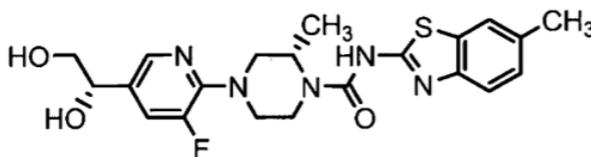
(22.) El compuesto de uno cualquiera de los (16.), (17.) o (19.) a (21.) anteriores o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



5 (23.) El compuesto de uno cualquiera de los (16.) o (17.) a (24.) anteriores o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



(25.) El compuesto de uno cualquiera de los (16.) o (17.) a (26.) anteriores o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



10 (27.) El compuesto de uno cualquiera de los (22.) a (26.) anteriores, que es una base libre.

(28.) El compuesto de uno cualquiera de los (22.) a (26.) anteriores, que es una sal de ácido fumárico, un co-cristal de ácido fumárico o una combinación de los mismos.

15 (29.) Una composición que comprende el compuesto de uno cualquiera de los (16.) a (28.) anteriores o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

(30.) Un método in vitro de inhibición de la función de TRPV1 en una célula que comprende poner en contacto una célula capaz de expresar TRPV 1 con una cantidad eficaz del compuesto de uno cualquiera de los (16.) a (28.) anteriores o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 (31.) El producto de la combinación del compuesto de uno cualquiera de los (16.) a (27.) anteriores con ácido fumárico, donde la relación molar en el producto es de aproximadamente 1:0,5 de (el Compuesto de Fórmula (I)) :(ácido fumárico).

(32.) Una composición que comprende el producto del (31.) anterior y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

25 (33.) Un método in vitro de inhibición de la función de TRPV1 en una célula que comprende poner en contacto una célula capaz de expresar TRPV1 con una cantidad eficaz del producto del (31.) anterior.

(34.) El compuesto de uno cualquiera de los (1.) a (33.) anteriores o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el % de ee del compuesto es de al menos aproximadamente el 90 %.

(35.) El compuesto de cualquiera uno de los (1.) a (34.) anteriores o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el % de ee del compuesto es de al menos aproximadamente el 93 %.

30 (36.) Un compuesto, producto o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo o composición de uno cualquiera de los (1.) a (11.), (13.), (14.), (16.) a (27.), (30.), (34.) o (35.) anteriores para su uso en el tratamiento del dolor, el dolor asociado a la osteoartritis, la osteoartritis, la MI, una úlcera, la EII o el SII en un animal.

35 (37.) Un compuesto, producto o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo o composición de uno cualquiera de los (1.) a (11.), (13.), (14.), (16.) a (29.), (31.), (32.) o (34.) a (36.) anteriores para su uso en el tratamiento del dolor en un animal.

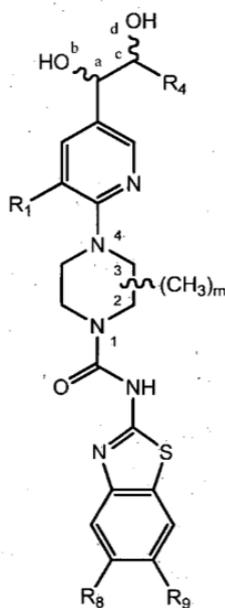
(38.) Un compuesto, producto o composición de uno cualquiera de los (1.) a (11.), (13.), (14.), (16.) a (27.), (29.), (30.) o (32.) a (34.) anteriores para su uso en el tratamiento del dolor asociado a la osteoartritis en un animal.

5 (39.) Un compuesto, producto o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo o composición de uno cualquiera de los (1.) a (11.), (13.), (14.), (16.) a (27.), (31.), (32.) o (34.) a (36.) anteriores para su uso en el tratamiento de la osteoartritis en un animal.

(40.) Uso de un compuesto, producto o composición de uno cualquiera de los (1.) a (11.), (13.), (14.), (16.) a (29.), (31.), (32.) o (34.) a (36.) anteriores o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, el dolor asociado a la osteoartritis, la osteoartritis, la MI, una úlcera, la EII o el SII.

10 4.1 Compuestos de Fórmula (I)

La descripción abarca Compuestos de Fórmula (I):



(I)

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos,

(1) a condición de que si R₄ es -H entonces m es 1, y

15 (2) a condición de que si R₄ es -H y el enlace a-b está en la configuración (S), entonces el grupo metilo unido al anillo de piperazina es un grupo (S)-2-metilo, un grupo (S)-3-metilo o un grupo (R)-3-metilo,

donde R₁, R₄, R₈, R₉ y m son como se definió anteriormente para los Compuestos de Fórmula (I), en donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en una sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, seudopolimorfo, solvato, co-cristal, forma radiomarcada y/o tautómero.

20 Ciertas realizaciones de fórmula (I) se presentan a continuación.

En una realización, un Compuesto de Fórmula (I) es una base libre.

En otra realización, un Compuesto de Fórmula (I) es un derivado farmacéuticamente aceptable de un Compuesto de Fórmula (I).

25 En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable de un Compuesto de Fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable de un Compuesto de Fórmula (I) es una sal de ácido fumárico. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable de un Compuesto de Fórmula (I) es una sal de ácido fumárico donde la relación molar del Compuesto de Fórmula (I):ácido fumárico es de aproximadamente 1:0,5.

30 En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable de un Compuesto de Fórmula (I) es un co-cristal. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable de un Compuesto de Fórmula (I) es un co-cristal de ácido fumárico. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable de un Compuesto de Fórmula (I) es un co-

crystal de ácido fumárico donde la relación molar del Compuesto de Fórmula (I):fumarato es de aproximadamente 1:0,5.

5 En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable de un Compuesto de Fórmula (I) es una sal de ácido fumárico, un co-cristal de ácido fumárico o una combinación de los mismos. En otra realización, la relación molar del Compuesto de Fórmula (I):(ácido fumárico y/o fumarato) es de aproximadamente 1:0,5.

10 Otras realizaciones se refieren al producto de la combinación de un Compuesto de Fórmula (I) con ácido fumárico, donde la relación molar en el producto es de aproximadamente 1:0,5 de (el Compuesto de Fórmula (I)):(ácido fumárico); una composición que comprende dicho producto y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables; y un método in vitro de inhibición de la función de TRPV1 en una célula que comprende poner en contacto una célula capaz de expresar TRPV1 con una cantidad eficaz de dicho producto.

En otra realización, se proporciona adicionalmente que:

(4) si R_4 es -H, el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S), R_8 es -F y R_9 es -F, entonces el grupo metilo unido al anillo de piperazina es un grupo (S)-2-metilo.

En otra realización, se proporciona adicionalmente que:

15 (4) si R_4 es -H, el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S), R_8 es -F y R_9 es -F, entonces el grupo metilo unido al anillo de piperazina es un grupo (S)-2-metilo.

En otra realización, R_1 es -F, -Cl o -Br.

En otra realización, R_1 es -F o -Cl.

En otra realización, R_1 es -F.

20 En otra realización, R_1 -Cl.

En otra realización, R_1 es -F o -Cl.

En otra realización, R_1 es -F.

En otra realización, R_1 es -Cl.

En otra realización, R_1 es -Br.

25 En otra realización, R_9 es -H, -F, -Cl, -Br, -CH₃ o -CF₃.

En otra realización, R_9 es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃.

En otra realización, R_9 es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃.

En otra realización, R_9 es -H, -F, -Cl o -CH₃.

En otra realización, R_9 es -H, -F, -Cl o -CH₃.

30 En otra realización, R_9 es -H, -F o -Cl.

En otra realización, R_9 es -H, -F o -CH₃.

En otra realización, R_9 es -H, -F o -Cl.

En otra realización, R_9 es -H o -F.

En otra realización, R_9 es -H o -Cl.

35 En otra realización, R_9 es -H o -CH₃.

En otra realización, R_9 es -F o -CH₃.

En otra realización, R_9 es -F o -Cl.

En otra realización, R_9 es -Cl o -CH₃.

En otra realización, R_9 es -H.

40 En otra realización, R_9 es -F.

En otra realización, R_9 es -Cl.

- En otra realización, R₉ es -CH₃.
- En otra realización, R₈ es -H, -F, -Cl, -Br, -CH₃ o -CF₃.
- En otra realización, R₈ es -H, -F, -Cl o -CH₃.
- En otra realización, R₈ es -H, -F o -CH₃.
- 5 En otra realización, R₈ es -H, -F o -Cl.
- En otra realización, R₈ es -H o -F.
- En otra realización, R₈ es -H o -Cl.
- En otra realización, R₈ es -H o -CH₃.
- En otra realización, R₈ es -F o -CH₃.
- 10 En otra realización, R₈ es -F o -Cl.
- En otra realización, R₈ es -Cl o -CH₃.
- En otra realización, R₈ es -H.
- En otra realización, R₈ es -F.
- En otra realización, R₈ es -Cl.
- 15 En otra realización, R₈ es -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃ y R₈ es -H, -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃ y R₈ es -H, -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl o -CH₃ y R₈ es -H, -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl o -CH₃ y R₈ es -H, -F o -CH₃.
- 20 En otra realización, R₉ es -H, -F o -CH₃ y R₈ es -H, -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H, -F o -Cl y R₈ es -H, -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H o -F y R₈ es -H, -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H o -Cl y R₈ es -H, -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H o -CH₃ y R₈ es -H, -F o -CH₃.
- 25 En otra realización, R₉ es -F o -CH₃ y R₈ es -H, -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -F o -Cl y R₈ es -H, -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -Cl o -CH₃ y R₈ es -H, -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H y R₈ es -H, -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -F y R₈ es -H, -F o -CH₃.
- 30 En otra realización, R₉ es -Cl y R₈ es -H, -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -CH₃ y R₈ es -H, -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl, -Br, -CH₃ o -CF₃ y R₈ es -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl o -CH₃ y R₈ es -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl o -CH₃ y R₈ es -F o -CH₃.
- 35 En otra realización, R₉ es -H, -F o -CH₃ y R₈ es -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl o -F y R₈ es o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H o -F y R₈ es -F o -CH₃.

- En otra realización, R₉ es -H o -Cl y R₈ es -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H o -CH₃ y R₈ es -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -F o -CH₃ y R₈ es -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -F o -Cl y R₈ es -F o -CH₃.
- 5 En otra realización, R₉ es -Cl o -CH₃ y R₈ es -F o -CH₃
- En otra realización, R₉ es -H y R₈ es -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -F y R₈ es -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -Cl y R₈ es -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -CH₃ y R₈ es -F o -CH₃.
- 10 En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl, -Br, -CH₃ o -CF₃ y R₈ es -F.
- En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl o -CH₃ y R₈ es -F.
- En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl o -CH₃ y R₈ es -F.
- En otra realización, R₉ es -H, -F o -CH₃ y R₈ es -F.
- En otra realización, R₉ es -H, -F o -Cl y R₈ es -F.
- 15 En otra realización, R₉ es -H o -F y R₈ es -F.
- En otra realización, R₉ es -H o -Cl y R₈ es -F.
- En otra realización, R₉ es -H o -CH₃ y R₈ es -F.
- En otra realización, R₉ es -F o -CH₃ y R₈ es -F.
- En otra realización, R₉ es -F o -Cl y R₈ es -F.
- 20 En otra realización, R₉ es -Cl o -CH₃ y R₈ es -F.
- En otra realización, R₉ es -H y R₈ es -F.
- En otra realización, R₉ es -F y R₈ es -F.
- En otra realización, R₉ es -Cl y R₈ es -F.
- En otra realización, R₉ es -CH₃ y R₈ es -F.
- 25 En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl, -Br, -CH₃ o -CF₃, R₈ es -F o -CH₃ y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl o -CH₃, R₈ es -F o -CH₃ y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -H, -F o -CH₃, R₈ es -F o -CH₃ y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -H, -F o -Cl, R₈ es -F o -CH₃ y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -H o -F, R₈ es -F o -CH₃ y R₁ es -Cl.
- 30 En otra realización, R₉ es -H o -Cl, R₈ es -F o -CH₃ y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -H o -CH₃, R₈ es -F o -CH₃ y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -F o -CH₃, R₈ es -F o -CH₃ y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -F o -Cl, R₈ es -F o -CH₃ y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -Cl o -CH₃, R₈ es -F o -CH₃ y R₁ es -Cl
- 35 En otra realización, R₉ es -H, R₈ es -F o -CH₃, y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -F, R₈ es -F o -CH₃ y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -Cl, R₈ es -F o -CH₃ y R₁ es -Cl.

- En otra realización, R₉ es -CH₃, R₈ es -F o -CH₃ y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl, -Br, -CH₃ o -CF₃, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl o -CH₃, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- 5 En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl o -CH₃, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -H, -F o -CH₃, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -H, -F o -Cl, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -H o -F, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -H o -Cl, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- 10 En otra realización, R₉ es -H o -CH₃, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -F o -CH₃, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -F o -Cl, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -Cl o -CH₃, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -H, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- 15 En otra realización, R₉ es -F, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -Cl, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -CH₃, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl, -Br, -CH₃ o -CF₃, R₈ es -CH₃ y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃, R₈ es -CH₃ y R₁ es -Cl.
- 20 En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl o -CH₃, R₈ es -CH₃ y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl o -CH₃, R₈ es -CH₃ y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -H, -F o -CH₃, R₈ es -CH₃ y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -H, -F o -Cl, R₈ es -CH₃ y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -H o -F, R₈ es -CH₃ y R₁ es -Cl.
- 25 En otra realización, R₉ es -H o -Cl, R₈ es -CH₃ y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -H o -CH₃, R₈ es -CH₃ y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -F o -CH₃, R₈ es -CH₃ y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -F o -Cl, R₈ es -CH₃ y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -Cl o -CH₃, R₈ es -CH₃ y R₁ es -Cl.
- 30 En otra realización, R₉ es -H, R₈ es -CH₃ y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -F, R₈ es -CH₃ y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -Cl, R₈ es -CH₃ y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -CH₃, R₈ es -CH₃ y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl, -Br, -CH₃ o -CF₃, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- 35 En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl o -CH₃, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -H, -F o -CH₃, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -H, -F o -Cl, R₈ es -F y R₁ es -Cl.

- En otra realización, R₉ es -H o -F, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -H o -Cl, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -H o -CH₃, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -F o -CH₃, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- 5 En otra realización, R₉ es -F o -Cl, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -Cl o -CH₃, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -H, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -F, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₉ es -Cl, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- 10 En otra realización, R₉ es -CH₃, R₈ es -F y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₄ es -H.
- En otra realización, R₄ es -H y R₁ es -F o -Cl.
- En otra realización, R₄ es -H y R₁ es -F.
- En otra realización, R₄ es -H y R₁ es -F o -Cl.
- 15 En otra realización, R₄ es -H y R₁ es -Cl.
- En otra realización, R₄ es -H y m es 1.
- En otra realización, R₄ es -H, R₁ es -F o -Cl y m es 1.
- En otra realización, R₄ es -H, R₁ es -Cl y m es 1.
- En otra realización, R₄ es -H, R₁ es -F y m es 1.
- 20 En otra realización, R₄ es -H, R₁ es -F o -Cl y m es 1.
- En otra realización, R₄ es -H, R₁ es -Cl y m es 1.
- En otra realización, R₄ es -H y el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S).
- En otra realización, R₄ es -H, R₁ es -F, -Cl o -CF₃ y el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S).
- 25 En otra realización, R₄ es -H, R₁ es -F o -CF₃ y el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S).
- En otra realización, R₄ es -H, R₁ es -F o -Cl y el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S).
- 30 En otra realización, R₄ es -H, R₁ es -Cl y el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S).
- En otra realización, R₄ es -H, m es 1 y el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S).
- En otra realización, R₄ es -H, R₁ es -F o -Cl, m es 1 y el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S).
- 35 En otra realización, R₄ es -H, R₁ es -Cl, m es 1 y el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S).
- En otra realización, R₄ es -H, R₁ es -F, m es 1 y el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S).
- 40 En otra realización, R₄ es -H, R₁ es -F o -Cl, m es 1 y el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S).
- En otra realización, R₄ es -H, R₁ es -Cl, m es 1 y el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la

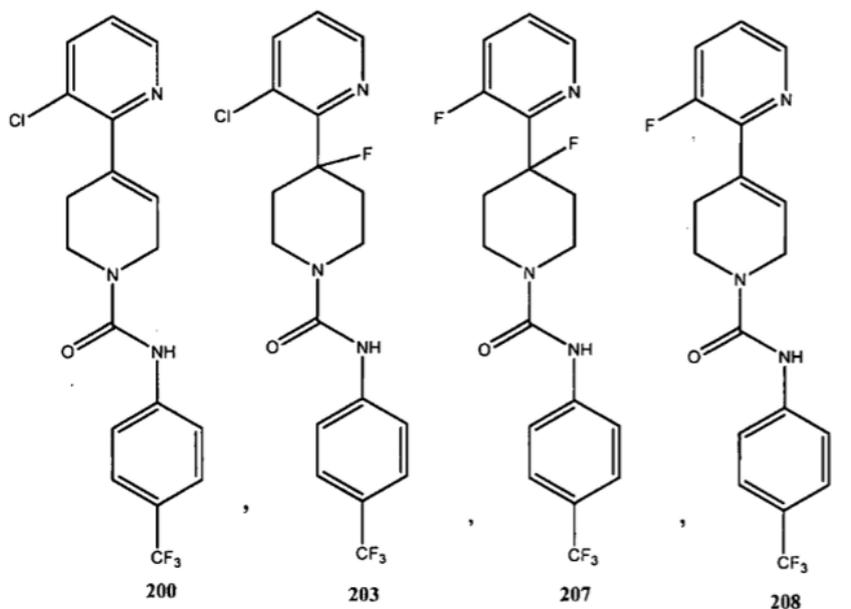
configuración (S).

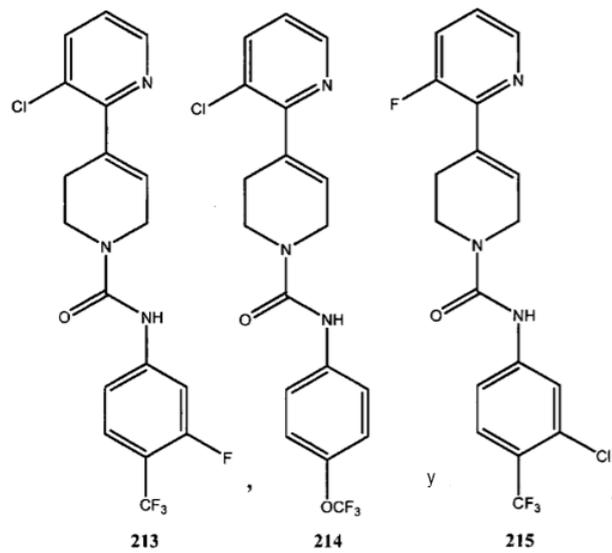
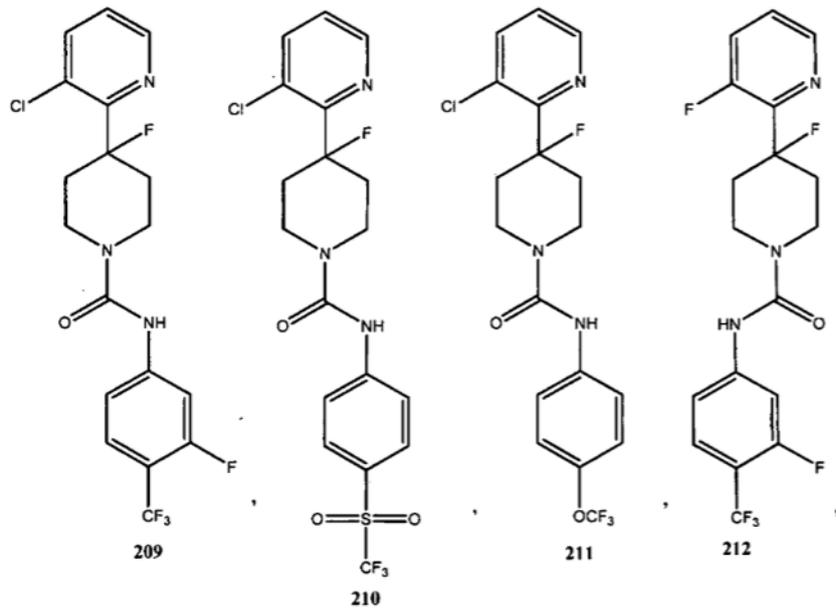
En otra realización, m es 1 y el grupo metilo unido al anillo de piperazina es un grupo (S)-2-metilo.

La solubilidad acuosa de los compuestos es con frecuencia una característica deseable. Por ejemplo, la solubilidad acuosa de un compuesto permite que el compuesto se formule más fácilmente en una diversidad de formas de dosificación que pueden administrarse a un animal. Cuando un compuesto no es completamente soluble en los fluidos biológicos, por ejemplo, la sangre, puede precipitar y la exposición del animal al fármaco por consiguiente no se corresponderá con la dosis administrada. La solubilidad acuosa aumenta la probabilidad de que un compuesto tenga una mayor disolución y, para los compuestos con buena permeabilidad, da como resultado una alta exposición en la sangre de un animal y aumenta la capacidad de predecir la exposición en el sitio objetivo del compuesto.

Muchos Compuestos de Fórmula (I) son solubles y, en algunos casos, muy solubles, en solución acuosa. Por ejemplo, a pH 6,8 o pH 1,2, el compuesto 200 es insoluble en solución acuosa, es decir, tiene una solubilidad acuosa $<0,1 \mu\text{M}$. Por el contrario, la solubilidad acuosa a pH 1,2 de los siguientes Compuestos de Fórmula (I) es $>50 \mu\text{M}$: A126(a), A155(a), A155(d), A155(e), A158(a), C125(r) y C126(r). La solubilidad acuosa a pH 6,8, en μM , de los Compuestos de Fórmula (I) A126(a), A155(a), A155(d), A155(e), A158(a), C125(r) y C126(r) es 14, 17, 4,0, 5,0, 5,0, 3,0 y 4,0, respectivamente. Además, la solubilidad acuosa a pH 1,2 o pH 6,8 del Compuesto de Fórmula (I) A122(a) es $>50 \mu\text{M}$. La solubilidad acuosa, en μM , a pH 1,2 de los compuestos 209, 210, 211, 212, 213, 214 y 215 es 9,3, 2,0, 1,3, 10,3, 39,6, >50 y 9,6, respectivamente. Los siguientes compuestos son insolubles en agua a pH 6,8: 203, 207, 200 y 208. Los siguientes compuestos tienen una baja solubilidad en agua a pH 6,8: 209, 210, 211, 212, 213, 214 y 215 tienen una solubilidad acuosa, en μM , de 1,0, 0,4, 0,4, 1,9, 0,8, 1,8 y 0,6, respectivamente.

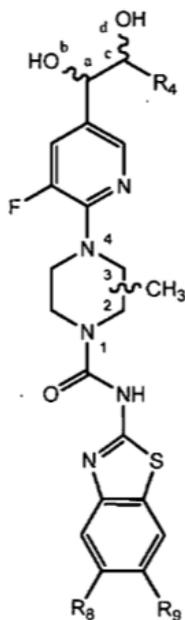
Las siguientes estructuras químicas se refieren a algunos de los compuestos anteriormente analizados:





4.2 Compuestos de Fórmula (II)

La descripción también abarca Compuestos de Fórmula (I) preferidos como Compuestos de Fórmula (II):



(II)

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo,

- 5 (1) a condición de que si R_4 es -H y el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S), entonces el grupo metilo unido al anillo de piperazina es un grupo (S)-2-metilo, donde R_4 , R_8 y R_9 son como se definió anteriormente para los Compuestos de Fórmula (II), en donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en una sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, seudopolimorfo, solvato, co-cristal, forma radiomarcada y/o tautómero.

Ciertas realizaciones de fórmula (II) se presentan a continuación.

En una realización, un Compuesto de Fórmula (II) es una base libre.

- 10 En otra realización, un Compuesto de Fórmula (II) es un derivado farmacéuticamente aceptable de un Compuesto de Fórmula (II).

- En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable de un Compuesto de Fórmula (II) es una sal farmacéuticamente aceptable. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable de un Compuesto de Fórmula (II) es una sal de ácido fumárico. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable de un Compuesto de Fórmula (II) es una sal de ácido fumárico donde la relación molar del Compuesto de Fórmula (II):ácido fumárico es de aproximadamente 1:0,5.

- En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable de un Compuesto de Fórmula (II) es un co-cristal. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable de un Compuesto de Fórmula (II) es un co-cristal de ácido fumárico. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable de un Compuesto de Fórmula (II) es un co-cristal de ácido fumárico donde la relación molar del Compuesto de Fórmula (II):fumarato es de aproximadamente 1:0,5.

En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable de un Compuesto de Fórmula (II) es una sal de ácido fumárico, un co-cristal de ácido fumárico o una combinación de los mismos. En otra realización, la relación molar del Compuesto de Fórmula (II):(ácido fumárico y/o fumarato) es de aproximadamente 1:0,5.

- 25 Otras realizaciones se refieren al producto de la combinación de un Compuesto de Fórmula (II) con ácido fumárico, donde la relación molar en el producto es de aproximadamente 1:0,5 de (el Compuesto de Fórmula (II)):(ácido fumárico); a una composición que comprende dicho producto y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables; a un uso de los compuestos para el tratamiento de dolor, por ejemplo, el dolor asociado a la osteoartritis, la osteoartritis, la MI, una úlcera, la EII o el SII en un animal, que comprende administrar a un animal que lo necesite, una cantidad eficaz de dicho producto; y a un método in vitro de inhibición de la función de TRPV1 en una célula que comprende poner en contacto una célula capaz de expresar TRPV 1 con una cantidad eficaz de dicho producto.

En otra realización, se proporciona adicionalmente que:

(3) si R₄ es -H, el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S), R₈ es -F y R₉ es -F, entonces el grupo metilo unido al anillo de piperazina es un grupo (S)-2-metilo.

En otra realización, se proporciona adicionalmente que:

- 5 (3) si R₄ es -H, el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S), R₈ es -F y R₉ es -F, entonces el grupo metilo unido al anillo de piperazina es un grupo (S)-2-metilo.

En otra realización, se proporciona adicionalmente que:

(3) si R₄ es -H, el átomo de carbono en la posición a de la ab enlace está en la configuración (S), R₈ es -F y R₉ es -F, entonces el grupo metilo unido al anillo de piperazina es un grupo (S)-2-metilo.

En otra realización, se proporciona adicionalmente que:

- 10 (3) si R₄ es -H, el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S), R₈ es -F y R₉ es -F, entonces el grupo metilo unido al anillo de piperazina es un grupo (S)-2-metilo; y

En otra realización, se proporciona adicionalmente que:

(3) si R₄ es -H, el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S), R₈ es -F y R₉ es -F, entonces el grupo metilo unido al anillo de piperazina es un grupo (S)-2-metilo; y

- 15 En otra realización, se proporciona adicionalmente que:

(3) si R₄ es -H, el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S), R₈ es -F y R₉ es -F, entonces el grupo metilo unido al anillo de piperazina es un grupo (S)-2-metilo; y

En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl, -Br, -CH₃ o -CF₃.

En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃.

- 20 En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl o -CH₃.

En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl o -CH₃.

En otra realización, R₉ es -H, -F o -CH₃

En otra realización, R₉ es -H, -F o -Cl.

En otra realización, R₉ es -H o -F.

- 25 En otra realización, R₉ es -H o -Cl.

En otra realización, R₉ es -H o -CH₃

En otra realización, R₉ es -F o -CH₃.

En otra realización, R₉ es -F o -Cl.

En otra realización, R₉ es -Cl o -CH₃.

- 30 En otra realización, R₉ es -H.

En otra realización, R₉ es -F.

En otra realización, R₉ es -Cl.

En otra realización, R₉ es -CH₃.

En otra realización, R₉ es -H o -F.

- 35 En otra realización, R₉ es -H o -CH₃.

En otra realización, R₉ es -F o -CH₃.

En otra realización, R₉ es -H.

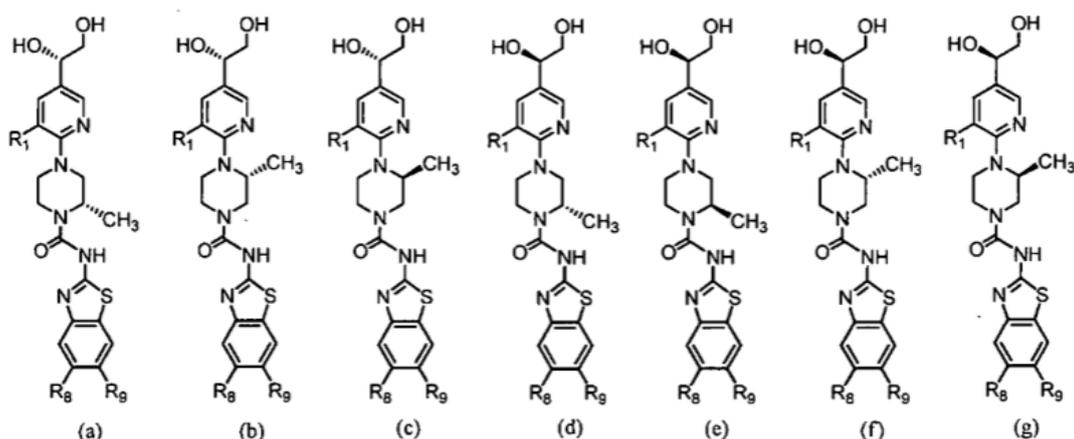
En otra realización, R₉ es -F.

En otra realización, R₉ es -CH₃.

- En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl, -Br, -CH₃ o -CF₃ y R₈ es -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃ y R₈ es -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl o -CH₃ y R₈ es -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H, -F o -CH₃ y R₈ es -F o -CH₃.
- 5 En otra realización, R₉ es -H o -F y R₈ es -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H, -F o -Cl y R₈ es -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H o -F y R₈ es -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H o -Cl y R₈ es -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H o -CH₃ y R₈ es -F o -CH₃.
- 10 En otra realización, R₉ es -F o -CH₃ y R₈ es -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -F o -Cl y R₈ es -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -Cl o -CH₃ y R₈ es -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H y R₈ es -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -F y R₈ es -F o -CH₃.
- 15 En otra realización, R₉ es -Cl y R₈ es -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -CH₃ y R₈ es -F o -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl, -Br, -CH₃ o -CF₃ y R₈ es -F.
- En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃ y R₈ es -F.
- En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl o -CH₃ y R₈ es -F.
- 20 En otra realización, R₉ es -H, -F o -CH₃ y R₈ es -F.
- En otra realización, R₉ es -H o -F y R₈ es -F.
- En otra realización, R₉ es -H, -F o -Cl y R₈ es -F.
- En otra realización, R₉ es -H o -F y R₈ es -F.
- En otra realización, R₉ es -H o -Cl y R₈ es -F.
- 25 En otra realización, R₉ es -H o -CH₃ y R₈ es -F.
- En otra realización, R₉ es -F o -CH₃ y R₈ es -F.
- En otra realización, R₉ es -F o -Cl y R₈ es -F.
- En otra realización, R₉ es Cl o CH₃ y R₈ es -F.
- En otra realización, R₉ es -H y R₈ es -F.
- 30 En otra realización, R₉ es -F y R₈ es -F.
- En otra realización, R₉ es -Cl y R₈ es -F.
- En otra realización, R₉ es -CH₃ y R₈ es -F.
- En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl, -Br, -CH₃ o -CF₃ y R₈ es -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃ y R₈ es -CH₃.
- 35 En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl o -CH₃ y R₈ es -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H, -F, -Cl o -CH₃ y R₈ es -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H, -F o -CH₃ y R₈ es -CH₃.

- En otra realización, R₉ es -H, -F o -Cl y R₈ es -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H o -F y R₈ es -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H o -Cl y R₈ es -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H o -CH₃ y R₈ es -CH₃.
- 5 En otra realización, R₉ es -F o -CH₃ y R₈ es -CH₃
- En otra realización, R₉ es -F o -Cl y R₈ es -CH₃
- En otra realización, R₉ es Cl o CH₃ y R₈ es -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -H y R₈ es -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -F y R₈ es -CH₃.
- 10 En otra realización, R₉ -Cl y R₈ es -CH₃.
- En otra realización, R₉ es -CH₃ y R₈ es -CH₃.
- En otra realización, R₄ es -H.
- En otra realización, R₄ es -CH₃.
- En otra realización, R₄ es -H y el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S).
- 15 En otra realización, el grupo metilo unido al anillo de piperazina es un grupo (S)-2-metilo.
- En otra realización, R₄ es -H, el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S) y el grupo metilo unido al anillo de piperazina es un grupo (S)-2-metilo.
- En otra realización, R₄ es -H, el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S), el grupo metilo unido al anillo de piperazina es un grupo (S)-2-metilo y R₈ es -F o -CH₃.
- 20 En otra realización, R₄ es -H, el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S), el grupo metilo unido al anillo de piperazina es un grupo (S)-2-metilo y R₉ es -H, -CH₃ o -CF₃.
- En otra realización, R₄ es -H, el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S), el grupo metilo unido al anillo de piperazina es un grupo (S)-2-metilo, R₈ es -F o -CH₃ y R₉ es -H, -Cl, -Br, -CH₃ o -CF₃.
- En otra realización, R₄ es -H, el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S), el grupo metilo unido al anillo de piperazina es un grupo (S)-2-metilo, R₈ es -F y R₉ es -H, -Cl, -Br, -CH₃ o -CF₃.
- 25 En otra realización, R₄ es -H, el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S), el grupo metilo unido al anillo de piperazina es un grupo (S)-2-metilo, R₈ es -CH₃ y R₉ es -H, -F, -Cl, -Br, -CH₃ o -CF₃.
- Los Compuestos de ejemplo de Fórmulas (I) y/o (II) se enumeran a continuación en las Tablas 1-3, en donde los compuestos de la Tabla 1 (b) a (g), así como los compuestos marcados con "*" en la Tabla 1 y los compuestos de la Tabla 2 y la Tabla 3 no se reivindican.
- 30

Tabla 1



ES 2 620 528 T3

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|------------------------------|----------------|----------------|---------------------------------------|
| A1 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -H | -H |
| A2 b, d, e, f o g | -Cl | -H | -Cl |
| A3 b, d, e, f o g | -Cl | -H | -Br |
| A4 b, d, e, f o g | -Cl | -H | -F |
| A5 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -H | -CH ₃ |
| A6 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -H | -OCH ₃ |
| A7 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -H | -OCH ₂ CH ₃ |
| A8 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -H | -CF ₃ |
| A9 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -H | -OCF ₃ |
| A10 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -H | -CH ₂ OCH ₃ |
| A11 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -H | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A12 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -Cl | -H |
| A13 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -Cl | -Cl |
| A14 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -Cl | -Br |
| A15 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -Cl | -F |
| A16 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -Cl | -CH ₃ |
| A17 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -Cl | -OCH ₃ |
| A18 a, b, c, d, e, f o g * , | -Cl | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ |
| A19 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| A20 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -Cl | -OCF ₃ |
| A21 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ |
| A22 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A23 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -Br | -H |
| A24 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -Br | -Cl |
| A25 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -Br | -Br |
| A26 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -Br | -F |
| A27a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -Br | -CH ₃ |
| A28 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -Br | -OCH ₃ |
| A29 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -Br | -OCH ₂ CH ₃ |
| A30 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -Br | -CF ₃ |
| A31 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -Br | -OCF ₃ |
| A32 a, b, c, d, e, f o r g * | -Cl | -Br | -CH ₂ OCH ₃ |
| A33 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -Br | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |

ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|----------------------------|----------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| A34 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -F | -H |
| A35 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -F | -Cl |
| A36 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -F | -Br |
| A37 a, c, d, e, f o g | -Cl | -F | -F |
| A38 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -F | -CH ₃ |
| A39 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -F | -OCH ₃ |
| A40 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -F | -OCH ₂ CH ₃ |
| A41 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -F | -CF ₃ |
| A42 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -F | -OCF ₃ |
| A43 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -F | -CH ₂ OCH ₃ |
| A44 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A45 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -CH ₃ | -H |
| A46 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -CH ₃ | -Cl |
| A47 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -CH ₃ | -Br |
| A48 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -CH ₃ | -F |
| A49 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -CH ₃ | -CH ₃ |
| A50 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -CH ₃ | -OCH ₃ |
| A51 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| A52 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -CH ₃ | -CF ₃ |
| A53 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -CH ₃ | -OCF ₃ |
| A54 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -CH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| A55 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -CH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A56 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCH ₃ | -H |
| A57 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCH ₃ | -Cl |
| A58 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCH ₃ | -Br |
| A59 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCH ₃ | -F |
| A60 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCH ₃ | -CH ₃ |
| A61 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCH ₃ | -OCH ₃ |
| A62 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| A63 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCH ₃ | -CF ₃ |
| A64 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCH ₃ | -OCF ₃ |
| A65 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| A66 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A67 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -H |

ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|-----------------------------|----------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| A68 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -Cl |
| A69 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -Br |
| A70 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -F |
| A71 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| A72 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₃ |
| A73 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| A74 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -CF ₃ |
| A75 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -OCF ₃ |
| A76 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| A77 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A78 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -CF ₃ | -H |
| A79 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -CF ₃ | -Cl |
| A80 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -CF ₃ | -Br |
| A81 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -CF ₃ | -F |
| A82 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -CF ₃ | -CH ₃ |
| A83 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -CF ₃ | -OCH ₃ |
| A84 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| A85 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -CF ₃ | -CF ₃ |
| A86 a, b, c, d, e, f o g | -Cl | -CF ₃ | -OCF ₃ |
| A87 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| A88 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A89 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCF ₃ | -H |
| A90 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCF ₃ | -Cl |
| A91 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCF ₃ | -Br |
| A92 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCF ₃ | -F |
| A93 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCF ₃ | -CH ₃ |
| A94 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCF ₃ | -OCH ₃ |
| A95 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| A96 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCF ₃ | -CF ₃ |
| A97 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCF ₃ | -OCF ₃ |
| A98 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| A99 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -OCF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A100 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -H |
| A101 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -Cl |

ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|-----------------------------|----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| A102 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -Br |
| A103 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -F |
| A104 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -CH ₃ |
| A105 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -OCH ₃ |
| A106 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| A107 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -CF ₃ |
| A108 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -OCF ₃ |
| A109 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| A110 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A111 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -H |
| A112 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -Cl |
| A113 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -Br |
| A114 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -F |
| A115 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| A116 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₃ |
| A117 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| A118 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -CF ₃ |
| A119 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -OCF ₃ |
| A120 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| A121 a, b, c, d, e, f o g * | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A122 a, b, c, d, e, f o g | -F | -H | -H |
| A123 b, d, e, f o g | -F | -H | -Cl |
| A124 b, d, e, f o g | -F | -H | -Br |
| A125 b, d, e, f o g | -F | -H | -F |
| A126 a, b, c, d, e, f o g | -F | -H | -CH ₃ |
| A127 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -H | -OCH ₃ |
| A128 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -H | -OCH ₂ CH ₃ |
| A129 a, b, c, d, e, f o g | -F | -H | -CF ₃ |
| A130 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -H | -OCF ₃ |
| A131 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -H | -CH ₂ OCH ₃ |
| A132 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -H | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A133 a, b, c, d, e, f o g | -F | -Cl | -H |
| A134 a, b, c, d, e, f o g | -F | -Cl | -Cl |
| A135 a, b, c, d, e, f o g | -F | -Cl | -Br |

ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|-----------------------------|----------------|------------------|---------------------------------------|
| A136 a, b, c, d, e, f o g | -F | -Cl | -F |
| A137 a, b, c, d, e, f o g | -F | -Cl | -CH ₃ |
| A138 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -Cl | -OCH ₃ |
| A139 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ |
| A140 a, b, c, d, e, f o g | -F | -Cl | -CF ₃ |
| A141 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -Cl | -OCF ₃ |
| A142 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ |
| A143 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A144 a, b, c, d, e, f o g | -F | -Br | -H |
| A145 a, b, c, d, e, f o g | -F | -Br | -Cl |
| A146 a, b, c, d, e, f o g | -F | -Br | -Br |
| A147 a, b, c, d, e, f o g | -F | -Br | -F |
| A148 a, b, c, d, e, f o g | -F | -Br | -CH ₃ |
| A149 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -Br | -OCH ₃ |
| A150 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -Br | -OCH ₂ CH ₃ |
| A151 a, b, c, d, e, f o g | -F | -Br | -CF ₃ |
| A152 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -Br | -OCF ₃ |
| A153 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -Br | -CH ₂ OCH ₃ |
| A154 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -Br | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A155 a, b, c, d, e, f o g | -F | -F | -H |
| A156 a, b, c, d, e, f o g | -F | -F | -Cl |
| A157a, b, c, d, e, f o g | -F | -F | -Br |
| A158 a, c, d, e, f o g | -F | -F | -F |
| A159 a, b, c, d, e, f o g | -F | -F | -CH ₃ |
| A160 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -F | -OCH ₃ |
| A161 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -F | -OCH ₂ CH ₃ |
| A162 a, b, c, d, e, f o g | -F | -F | -CF ₃ |
| A163 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -F | -OCF ₃ |
| A164 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -F | -CH ₂ OCH ₃ |
| A165 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A166 a, b, c, d, e, f o g | -F | -CH ₃ | -H |
| A167 a, b, c, d, e, f o g | -F | -CH ₃ | -Cl |
| A168 a, b, c, d, e, f o g | -F | -CH ₃ | -Br |
| A169 a, b, c, d, e, f o g | -F | -CH ₃ | -F |

ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|-----------------------------|----------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| A170 a, b, c, d, e, f o g | -F | -CH ₃ | -CH ₃ |
| A171 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -CH ₃ | -OCH ₃ |
| A172 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| A173 a, b, c, d, e, f o g | -F | -CH ₃ | -CF ₃ |
| A174 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -CH ₃ | -OCF ₃ |
| A175 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -CH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| A176 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -CH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A177 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCH ₃ | -H |
| A178 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCH ₃ | -Cl |
| A179 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCH ₃ | -Br |
| A180 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCH ₃ | -F |
| A181 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCH ₃ | -CH ₃ |
| A182 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCH ₃ | -OCH ₃ |
| A183a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| A184 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCH ₃ | -CF ₃ |
| A185 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCH ₃ | -OCF ₃ |
| A186 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| A187 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A188 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -H |
| A189 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -Cl |
| A190 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -Br |
| A191 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -F |
| A192 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| A193 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₃ |
| A194 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| A195 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -CF ₃ |
| A196 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -OCF ₃ |
| A197 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| A198 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A199 a, b, c, d, e, f o g | -F | -CF ₃ | -H |
| A200 a, b, c, d, e, f o g | -F | -CF ₃ | -Cl |
| A201 a, b, c, d, e, f o g | -F | -CF ₃ | -Br |
| A202 a, b, c, d, e, f o g | -F | -CF ₃ | -F |
| A203 a, b, c, d, e, f o g | -F | -CF ₃ | -CH ₃ |

ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|-----------------------------|----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| A204 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -CF ₃ | -OCH ₃ |
| A205 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| A206 a, b, c, d, e, f o g | -F | -CF ₃ | -CF ₃ |
| A207 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -CF ₃ | -OCF ₃ |
| A208 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| A209a, b, c, d, e, f o g * | -F | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A210 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCF ₃ | -H |
| A211 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCF ₃ | -Cl |
| A212 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCF ₃ | -Br |
| A213 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCF ₃ | -F |
| A214 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCF ₃ | -CH ₃ |
| A215 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCF ₃ | -OCH ₃ |
| A216 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| A217 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCF ₃ | -CF ₃ |
| A218 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCF ₃ | -OCF ₃ |
| A219 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| A220 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -OCF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A221 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -H |
| A222 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -Cl |
| A223 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -Br |
| A224 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -F |
| A225 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -CH ₃ |
| A226 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -OCH ₃ |
| A227 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| A228 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -CF ₃ |
| A229 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -OCF ₃ |
| A230 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| A231 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A232 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -H |
| A233 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -Cl |
| A234 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -Br |
| A235 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -F |
| A236 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| A237 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₃ |

ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|------------------------------|------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| A238 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| A239 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -CF ₃ |
| A240 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -OCF ₃ |
| A241 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| A242 a, b, c, d, e, f o g * | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A243 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -H | -H |
| A244 b, d, e, f o g * | -CF ₃ | -H | -Cl |
| A245 b, d, e, f o g * | -CF ₃ | -H | -Br |
| A246 b, d, e, f o g * | -CF ₃ | -H | -F |
| A247 a, b, c, d, e, f o g | -CF ₃ | -H | -CH ₃ |
| A248 a., b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -H | -OCH ₃ |
| A249 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -H | -OCH ₂ CH ₃ |
| A250 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -H | -CF ₃ |
| A251 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -H | -OCF ₃ |
| A252 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -H | -CH ₂ OCH ₃ |
| A253 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -H | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A254 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -Cl | -H |
| A255 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -Cl | -Cl |
| A256 a, b, c, d, e, f o g | -CF ₃ | -Cl | -Br |
| A257 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -Cl | -F |
| A258 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -Cl | -CH ₃ |
| A259 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -Cl | -OCH ₃ |
| A260 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ |
| A261a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| A262 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -Cl | -OCF ₃ |
| A263 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ |
| A264 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A265 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -Br | -H |
| A266 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -Br | -Cl |
| A267 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -Br | -Br |
| A268 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -Br | -F |
| A269 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -Br | -CH ₃ |
| A270 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -Br | -OCH ₃ |
| A271 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -Br | -OCH ₂ CH ₃ |

ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|-----------------------------|------------------|-------------------|---------------------------------------|
| A272 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -Br | -CF ₃ |
| A273 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -Br | -OCF ₃ |
| A274 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -Br | -CH ₂ OCH ₃ |
| A275 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -Br | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A276 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -F | -H |
| A277 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -F | -Cl |
| A278 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -F | -Br |
| A279 a, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -F | -F |
| A280 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -F | -CH ₃ |
| A281 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -F | -OCH ₃ |
| A282 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -F | -OCH ₂ CH ₃ |
| A283 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -F | -CF ₃ |
| A284 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -F | -OCF ₃ |
| A285 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -F | -CH ₂ OCH ₃ |
| A286 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A287a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CH ₃ | -H |
| A288 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CH ₃ | -Cl |
| A289 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CH ₃ | -Br |
| A290 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CH ₃ | -F |
| A291 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CH ₃ | -CH ₃ |
| A292 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CH ₃ | -OCH ₃ |
| A293 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| A294 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CH ₃ | -CF ₃ |
| A295 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CH ₃ | -OCF ₃ |
| A296 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| A297 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A298 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCH ₃ | -H |
| A299 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCH ₃ | -Cl |
| A300 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCH ₃ | -Br |
| A301 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCH ₃ | -F |
| A302 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCH ₃ | -CH ₃ |
| A303 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCH ₃ | -OCH ₃ |
| A304 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| A305 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCH ₃ | -CF ₃ |

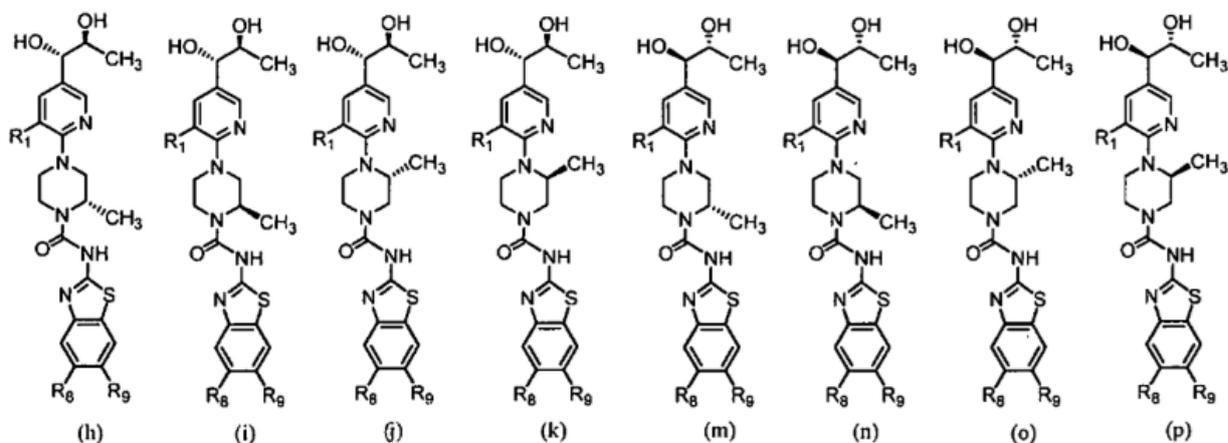
ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|-----------------------------|------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| A306 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCH ₃ | -OCF ₃ |
| A307 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| A308 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A309 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -H |
| A310 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -Cl |
| A311 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -Br |
| A312 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -F |
| A313a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| A314 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₃ |
| A315 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| A316 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -CF ₃ |
| A317 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -OCF ₃ |
| A318 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| A319 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A320 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CF ₃ | -H |
| A321 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CF ₃ | -Cl |
| A322 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CF ₃ | -Br |
| A323 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CF ₃ | -F |
| A324 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CF ₃ | -CH ₃ |
| A325 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CF ₃ | -OCH ₃ |
| A326 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| A327 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CF ₃ | -CF ₃ |
| A328 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CF ₃ | -OCF ₃ |
| A329 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| A330 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A331 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCF ₃ | -H |
| A332 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCF ₃ | -Cl |
| A333 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCF ₃ | -Br |
| A334 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCF ₃ | -F |
| A335 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCF ₃ | -CH ₃ |
| A336 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCF ₃ | -OCH ₃ |
| A337 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| A338 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCF ₃ | -CF ₃ |
| A339 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCF ₃ | -OCF ₃ |

ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|-----------------------------|------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| A340 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| A341 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -OCF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A342 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -H |
| A343 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -Cl |
| A344 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -Br |
| A345 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -F |
| A346 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -CH ₃ |
| A347 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -OCH ₃ |
| A348 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| A349 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -CF ₃ |
| A350 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -OCF ₃ |
| A351 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| A352 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| A353 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -H |
| A354 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -Cl |
| A355 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -Br |
| A356 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -F |
| A357 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| A358 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₃ |
| A359 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| A360 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -CF ₃ |
| A361 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -OCF ₃ |
| A362 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| A363 a, b, c, d, e, f o g * | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |

Tabla 2



y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde estos compuestos de la Tabla 2 no se reivindican, donde:

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|-----------------------------|----------------|----------------|---------------------------------------|
| B1 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -H | -H |
| B2 j, k, o o p | -Cl | -H | -Cl |
| B3 j, k, o o p | -Cl | -H | -Br |
| B4 j, k, o o p | -Cl | -H | -F |
| B5 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -H | -CH ₃ |
| B6 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -H | -OCH ₃ |
| B7 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -H | -OCH ₂ CH ₃ |
| B8 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -H | -CF ₃ |
| B9 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -H | -OCF ₃ |
| B10 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -H | -CH ₂ OCH ₃ |
| B11 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -H | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B12 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -Cl | -H |
| B13 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -Cl | -Cl |
| B14 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -Cl | -Br |
| B15 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -Cl | -F |
| B16 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -Cl | -CH ₃ |
| B17 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -Cl | -OCH ₃ |
| B18 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ |
| B19 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| B20 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -Cl | -OCF ₃ |
| B21 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ |
| B22 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B23 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -Br | -H |

ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|-----------------------------|----------------|-------------------|---------------------------------------|
| B24 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -Br | -Cl |
| B25 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -Br | -Br |
| B26 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -Br | -F |
| B27h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -Br | -CH ₃ |
| B28 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -Br | -OCH ₃ |
| B29 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -Br | -OCH ₂ CH ₃ |
| B30 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -Br | -CF ₃ |
| B31 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -Br | -OCF ₃ |
| B32 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -Br | -CH ₂ OCH ₃ |
| B33 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -Br | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B34 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -F | -H |
| B35 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -F | -Cl |
| B36 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -F | -Br |
| B37 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -F | -F |
| B38 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -F | -CH ₃ |
| B39 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -F | -OCH ₃ |
| B40 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -F | -OCH ₂ CH ₃ |
| B41 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -F | -CF ₃ |
| B42 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -F | -OCF ₃ |
| B43 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -F | -CH ₂ OCH ₃ |
| B44 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B45 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CH ₃ | -H |
| B46 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CH ₃ | -Cl |
| B47 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CH ₃ | -Br |
| B48 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CH ₃ | -F |
| B49 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CH ₃ | -CH ₃ |
| B50 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CH ₃ | -OCH ₃ |
| B51 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| B52 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CH ₃ | -CF ₃ |
| B53 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CH ₃ | -OCF ₃ |
| B54 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| B55 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B56 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCH ₃ | -H |
| B57 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCH ₃ | -Cl |

ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|-------------------------------|----------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| B58 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCH ₃ | -Br |
| B59 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCH ₃ | -F |
| B60 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCH ₃ | -CH ₃ |
| B61 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCH ₃ | -OCH ₃ |
| B62 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| B63 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCH ₃ | -CF ₃ |
| B64 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCH ₃ | -OCF ₃ |
| B65 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| B66 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B67 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -H |
| B68 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -Cl |
| B69 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -Br |
| B70 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -F |
| B71 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| B72 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₃ |
| B73 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| B74 h, i, j, k, 111, n, o o p | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -CF ₃ |
| B75 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -OCF ₃ |
| B76 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| B77 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B78 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CF ₃ | -H |
| B79h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CF ₃ | -Cl |
| B80 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CF ₃ | -Br |
| B81 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CF ₃ | -F |
| B82 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CF ₃ | -CH ₃ |
| B83 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CF ₃ | -OCH ₃ |
| B84 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| B85 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CF ₃ | -CF ₃ |
| B86 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CF ₃ | -OCF ₃ |
| B87 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| B88 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B89 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCF ₃ | -H |
| B90 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCF ₃ | -Cl |
| B91 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCF ₃ | -Br |

ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|------------------------------|----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| B92 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCF ₃ | -F |
| B93 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCF ₃ | -CH ₃ |
| B94 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCF ₃ | -OCH ₃ |
| B95 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| B96 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCF ₃ | -CF ₃ |
| B97 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCF ₃ | -OCF ₃ |
| B98 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| B99 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -OCF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B100 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -H |
| B101 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -Cl |
| B102 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -Br |
| B103 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -F |
| B104 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -CH ₃ |
| B105 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -OCH ₃ |
| B106 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| B107 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -CF ₃ |
| B108 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -OCF ₃ |
| B109 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| B110 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B111 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -H |
| B112 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -Cl |
| B113 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -Br |
| B114 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -F |
| B115 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| B116 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₃ |
| B117 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| B118 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -CF ₃ |
| B119 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -OCF ₃ |
| B120 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| B121 h, i, j, k, m, n, o o p | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B122 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -H | -H |
| B123 j, k, o o p | -F | -H | -Cl |
| B124 j, k, o o p | -F | -H | -Br |
| B125 j, k, o o p | -F | -H | -F |

ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|------------------------------|----------------|----------------|---------------------------------------|
| B126 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -H | -CH ₃ |
| B127 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -H | -OCH ₃ |
| B128 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -H | -OCH ₂ CH ₃ |
| B129 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -H | -CF ₃ |
| B130 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -H | -OCF ₃ |
| B131 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -H | -CH ₂ OCH ₃ |
| B132 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -H | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B133 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -Cl | -H |
| B134 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -Cl | -Cl |
| B135 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -Cl | -Br |
| B136 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -Cl | -F |
| B137 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -Cl | -CH ₃ |
| B138 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -Cl | -OCH ₃ |
| B139 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ |
| B140 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -Cl | -CF ₃ |
| B141 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -Cl | -OCF ₃ |
| B142 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ |
| B143 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B144 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -Br | -H |
| B145 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -Br | -Cl |
| B146 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -Br | -Br |
| B147 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -Br | -F |
| B148 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -Br | -CH ₃ |
| B149 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -Br | -OCH ₃ |
| B150 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -Br | -OCH ₂ CH ₃ |
| B151 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -Br | -CF ₃ |
| B152 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -Br | -OCF ₃ |
| B153 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -Br | -CH ₂ OCH ₃ |
| B154 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -Br | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B155 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -F | -H |
| B156 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -F | -Cl |
| B157 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -F | -Br |
| B158 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -F | -F |
| B159 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -F | -CH ₃ |

ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|------------------------------|----------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| B160 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -F | -OCH ₃ |
| B161 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -F | -OCH ₂ CH ₃ |
| B162 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -F | -CF ₃ |
| B163 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -F | -OCF ₃ |
| B164 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -F | -CH ₂ OCH ₃ |
| B165 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B166 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CH ₃ | -H |
| B167 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CH ₃ | -Cl |
| B168 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CH ₃ | -Br |
| B169 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CH ₃ | -F |
| B170 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CH ₃ | -CH ₃ |
| B171 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CH ₃ | -OCH ₃ |
| B172 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| B173 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CH ₃ | -CF ₃ |
| B174 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CH ₃ | -OCF ₃ |
| B175 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| B176 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B177 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCH ₃ | -H |
| B178 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCH ₃ | -Cl |
| B179 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCH ₃ | -Br |
| B180 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCH ₃ | -F |
| B181 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCH ₃ | -CH ₃ |
| B182 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCH ₃ | -OCH ₃ |
| B183 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| B184 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCH ₃ | -CF ₃ |
| B185 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCH ₃ | -OCF ₃ |
| B186 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| B187 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B188 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -H |
| B189 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -Cl |
| B190 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -Br |
| B191 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -F |
| B192 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| B193 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₃ |

ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|------------------------------|----------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| B194 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| B195 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -CF ₃ |
| B196 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -OCF ₃ |
| B197 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| B198 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B199 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CF ₃ | -H |
| B200 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CF ₃ | -Cl |
| B201 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CF ₃ | -Br |
| B202 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CF ₃ | -F |
| B203 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CF ₃ | -CH ₃ |
| B204 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CF ₃ | -OCH ₃ |
| B205 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| B206 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CF ₃ | -CF ₃ |
| B207 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CF ₃ | -OCF ₃ |
| B208 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| B209 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B210 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCF ₃ | -H |
| B211 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCF ₃ | -Cl |
| B212 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCF ₃ | -Br |
| B213 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCF ₃ | -F |
| B214 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCF ₃ | -CH ₃ |
| B215 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCF ₃ | -OCH ₃ |
| B216 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| B217 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCF ₃ | -CF ₃ |
| B218 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCF ₃ | -OCF ₃ |
| B219 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| B220 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -OCF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B221 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -H |
| B222 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -Cl |
| B223 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -Br |
| B224 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -F |
| B225 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -CH ₃ |
| B226 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -OCH ₃ |
| B227 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |

ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|------------------------------|------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| B228 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -CF ₃ |
| B229 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -OCF ₃ |
| B230 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| B231 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B232 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -H |
| B233 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -Cl |
| B234 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -Br |
| B235 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -F |
| B236 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| B237 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₃ |
| B238 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| B239 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -CF ₃ |
| B240 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -OCF ₃ |
| B241 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| B242 h, i, j, k, m, n, o o p | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B243 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -H | -H |
| B244 j, k, o o p | -CF ₃ | -H | -Cl |
| B245 j, k, o o p | -CF ₃ | -H | -Br |
| B246 j,k, o o p | -CF ₃ | -H | -F |
| B247 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -H | -CH ₃ |
| B248 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -H | -OCH ₃ |
| B249 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -H | -OCH ₂ CH ₃ |
| B250 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -H | -CF ₃ |
| B251 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -H | -OCF ₃ |
| B252 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -H | -CH ₂ OCH ₃ |
| B253 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -H | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B254 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -Cl | -H |
| B255 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -Cl | -Cl |
| B256 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -Cl | -Br |
| B257 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -Cl | -F |
| B258 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -Cl | -CH ₃ |
| B259 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -Cl | -OCH ₃ |
| B260 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ |
| B261 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -Cl | -CF ₃ |

ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|------------------------------|------------------|------------------|---------------------------------------|
| B262 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -Cl | -OCF ₃ |
| B263 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ |
| B264 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B265 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -Br | -H |
| B266 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -Br | -Cl |
| B267 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -Br | -Br |
| B268 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -Br | -F |
| B269 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -Br | -CH ₃ |
| B270 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -Br | -OCH ₃ |
| B271 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -Br | -OCH ₂ CH ₃ |
| B272 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -Br | -CF ₃ |
| B273 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -Br | -OCF ₃ |
| B274 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -Br | -CH ₂ OCH ₃ |
| B275 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -Br | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B276 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -F | -H |
| B277 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -F | -Cl |
| B278 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -F | -Br |
| B279 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -F | -F |
| B280 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -F | -CH ₃ |
| B281 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -F | -OCH ₃ |
| B282 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -F | -OCH ₂ CH ₃ |
| B283 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -F | -CF ₃ |
| B284 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -F | -OCF ₃ |
| B285 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -F | -CH ₂ OCH ₃ |
| B286 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B287 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -CH ₃ | -H |
| B288 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -CH ₃ | -Cl |
| B289 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -CH ₃ | -Br |
| B290 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -CH ₃ | -F |
| B291 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -CH ₃ | -CH ₃ |
| B292 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -CH ₃ | -OCH ₃ |
| B293 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| B294 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -CH ₃ | -CF ₃ |
| B295 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -CH ₃ | -OCF ₃ |

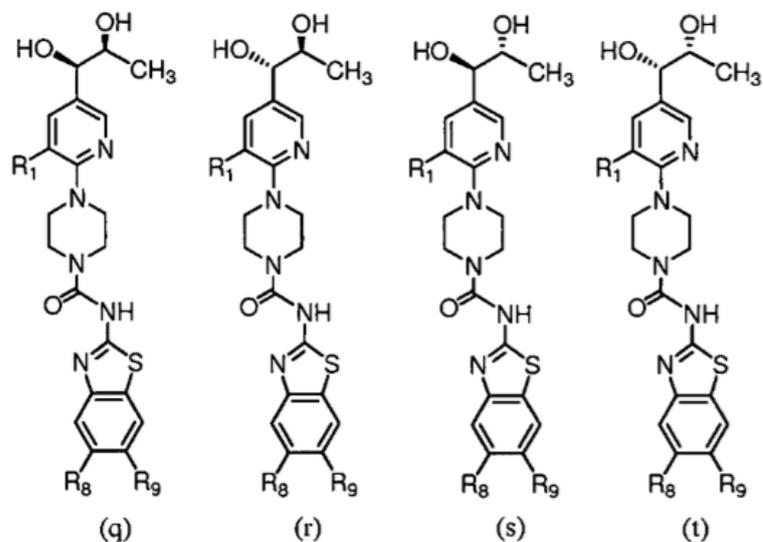
ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|------------------------------|------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| B296 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -CH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| B297 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -CH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B298 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -OCH ₃ | -H |
| B299 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -OCH ₃ | -Cl |
| B300 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -OCH ₃ | -Br |
| B301 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -OCH ₃ | -F |
| B302 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -OCH ₃ | -CH ₃ |
| B303 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -OCH ₃ | -OCH ₃ |
| B304 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| B305 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -OCH ₃ | -CF ₃ |
| B306 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -OCH ₃ | -OCF ₃ |
| B307 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -OCH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| B308 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -OCH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B309 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -H |
| B310 h, i, j, k, m, η, o o p | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -Cl |
| B311 h, i, j, k, m, η, o o p | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -Br |
| B312 h, i, j, k, m, η, o o p | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -F |
| B313 h, i, j, k, m, η, o o p | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| B314 h, i, j, k, m, η, o o p | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₃ |
| B315 h, i, j, k, m, η, o o p | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| B316 h, i, j, k, m, η, o o p | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -CF ₃ |
| B317 h, i, j, k, m, η, o o p | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -OCF ₃ |
| B318 h, i, j, k, m, η, o o p | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| B319 h, i, j, k, m, η, o o p | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B320 h, i, j, k, m, η, o o p | -CF ₃ | -CF ₃ | -H |
| B321 h, i, j, k, m, η, o o p | -CF ₃ | -CF ₃ | -Cl |
| B322 h, i, j, k, m, η, o o p | -CF ₃ | -CF ₃ | -Br |
| B323 h, i, j, k, m, η, o o p | -CF ₃ | -CF ₃ | -F |
| B324 h, i, j, k, m, η, o o p | -CF ₃ | -CF ₃ | -CH ₃ |
| B325 h, i, j, k, m, η, o o p | -CF ₃ | -CF ₃ | -OCH ₃ |
| B326 h, i, j, k, m, η, o o p | -CF ₃ | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| B327 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -CF ₃ | -CF ₃ |
| B328 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -CF ₃ | -OCF ₃ |
| B329 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |

ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|------------------------------|------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| B330 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B331 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -OCF ₃ | -H |
| B332 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -OCF ₃ | -Cl |
| B333 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -OCF ₃ | -Br |
| B334 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -OCF ₃ | -F |
| B335 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -OCF ₃ | -CH ₃ |
| B336 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -OCF ₃ | -OCH ₃ |
| B337 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -OCF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| B338 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -OCF ₃ | -CF ₃ |
| B339 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -OCF ₃ | -OCF ₃ |
| B340 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -OCF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| B341 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -OCF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B342 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -H |
| B343 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -Cl |
| B344 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -Br |
| B345 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -F |
| B346 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -CH ₃ |
| B347 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -OCH ₃ |
| B348 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| B349 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -CF ₃ |
| B350 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -OCF ₃ |
| B351 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| B352 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| B353 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -H |
| B354 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -Cl |
| B355 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -Br |
| B356 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -F |
| B357 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| B358 h, i, j, k, m, n, o o p | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₃ |
| B359 h, i, j, k, m, η, o o p | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| B360 h, i, j, k, m, η, o o p | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -CF ₃ |
| B361 h, i, j, k, m, η, o o p | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -OCF ₃ |
| B362 h, i, j, k, m, η, o o p | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| B363 h, i, j, k, m, η, o o p | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |

Tabla 3



y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde los compuestos no se reivindican, donde:

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|-----------------|----------------|----------------|---------------------------------------|
| C1 q, r, s o t | -Cl | -H | -H |
| C2 q, r, s o t | -Cl | -H | -Cl |
| C3 q, r, s o t | -Cl | -H | -Br |
| C4 q, r, s o t | -Cl | -H | -F |
| C5 q, r, s o t | -Cl | -H | -CH ₃ |
| C6 q, r, s o t | -Cl | -H | -OCH ₃ |
| C7 q, r, s o t | -Cl | -H | -OCH ₂ CH ₃ |
| C8 q, r, s o t | -Cl | -H | -CF ₃ |
| C9 q, r, s o t | -Cl | -H | -OCF ₃ |
| C10 q, r, s o t | -Cl | -H | -CH ₂ OCH ₃ |
| C11 q, r, s o t | -Cl | -H | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C12 q, r, s o t | -Cl | -Cl | -H |
| C13 q, r, s o t | -Cl | -Cl | -Cl |
| C14 q, r, s o t | -Cl | -Cl | -Br |
| C15 q, r, s o t | -Cl | -Cl | -F |
| C16 q, r, s o t | -Cl | -Cl | -CH ₃ |
| C17 q, r, s o t | -Cl | -Cl | -OCH ₃ |
| C18 q, r, s o t | -Cl | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ |
| C19 q, r, s o t | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| C20 q, r, s o t | -Cl | -Cl | -OCF ₃ |
| C21 q, r, s o t | -Cl | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ |

ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|------------------------------|----------------|------------------|---------------------------------------|
| C22 q, r, s o t | -Cl | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C23 q, r, s o t | -Cl | -Br | -H |
| C24 q, r, s o t | -Cl | -Br | -Cl |
| C25 q, r, s o t | -Cl | -Br | -Br |
| C26 q, r, s o t | -Cl | -Br | -F |
| C27 q, r, s o t ^k | -Cl | -Br | -CH ₃ |
| C28 q, r, s o t | -Cl | -Br | -OCH ₃ |
| C29 q, r, s o t | -Cl | -Br | -OCH ₂ CH ₃ |
| C30 q, r, s o t | -Cl | -Br | CF ₃ |
| C31 q, r, s o t | -Cl | -Br | -OCF ₃ |
| C32 q, r, s o t | -Cl | -Br | -CH ₂ OCH ₃ |
| C33 q, r, s o t | -Cl | -Br | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C34 q, r, s o t | -Cl | -F | -H |
| C35 q, r, s o t | -Cl | -F | -Cl |
| C36 q, r, s o t | -Cl | -F | -Br |
| C37 q, r, s o t | -Cl | -F | -F |
| C38 q, r, s o t | -Cl | -F | -CH ₃ |
| C39 q, r, s o t | -Cl | -F | -OCH ₃ |
| C40 q, r, s o t | -Cl | -F | -OCH ₂ CH ₃ |
| C41 q, r, s o t | -Cl | -F | -CF ₃ |
| C42 q, r, s o t | -Cl | -F | -OCF ₃ |
| C43 q, r, s o t | -Cl | -F | -CH ₂ OCH ₃ |
| C44 q, r, s o t | -Cl | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C45 q, r, s o t | -Cl | -CH ₃ | -H |
| C46 q, r, s o t | -Cl | -CH ₃ | -Cl |
| C47 q, r, s o t | -Cl | -CH ₃ | -Br |
| C48 q, r, s o t | -Cl | -CH ₃ | -F |
| C49 q, r, s o t | -Cl | -CH ₃ | -CH ₃ |
| C50 q, r, s o t | -Cl | -CH ₃ | -OCH ₃ |
| C51 q, r, s o t | -Cl | -CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| C52 q, r, s o t | -Cl | -CH ₃ | -CF ₃ |
| C53 q, r, s o t | -Cl | -CH ₃ | -OCF ₃ |
| C54 q, r, s o t | -Cl | -CH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| C55 q, r, s o t | -Cl | -CH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |

ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|-----------------|----------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| C56 q, r, s o t | -Cl | -OCH ₃ | -H |
| C57 q, r, s o t | -Cl | -OCH ₃ | -Cl |
| C58 q, r, s o t | -Cl | -OCH ₃ | -Br |
| C59 q, r, s o t | -Cl | -OCH ₃ | -F |
| C60 q, r, s o t | -Cl | -OCH ₃ | -CH ₃ |
| C61 q, r, s o t | -Cl | -OCH ₃ | -OCH ₃ |
| C62 q, r, s o t | -Cl | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| C63 q, r, s o t | -Cl | -OCH ₃ | -CF ₃ |
| C64 q, r, s o t | -Cl | -OCH ₃ | -OCF ₃ |
| C65 q, r, s o t | -Cl | -OCH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| C66 q, r, s o t | -Cl | -OCH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C67 q, r, s o t | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -H |
| C68 q, r, s o t | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -Cl |
| C69 q, r, s o t | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -Br |
| C70 q, r, s o t | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -F |
| C71 q, r, s o t | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| C72 q, r, s o t | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₃ |
| C73 q, r, s o t | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| C74 q, r, s o t | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -CF ₃ |
| C75 q, r, s o t | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -OCF ₃ |
| C76 q, r, s o t | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| C77 q, r, s o t | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C78 q, r, s o t | -Cl | -CF ₃ | -H |
| C79 q, r, s o t | -Cl | -CF ₃ | -Cl |
| C80 q, r, s o t | -Cl | -CF ₃ | -Br |
| C81 q, r, s o t | -Cl | -CF ₃ | -F |
| C82 q, r, s o t | -Cl | -CF ₃ | -CH ₃ |
| C83 q, r, s o t | -Cl | -CF ₃ | -OCH ₃ |
| C84 q, r, s o t | -Cl | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| C85 q, r, s o t | -Cl | -CF ₃ | -CF ₃ |
| C86 q, r, s o t | -Cl | -CF ₃ | -OCF ₃ |
| C87 q, r, s o t | -Cl | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| C88 q, r, s o t | -Cl | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C89 q, r, s o t | -Cl | -OCF ₃ | -H |

ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|------------------|----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| C90 q, r, s o t | -Cl | -OCF ₃ | -Cl |
| C91 q, r, s o t | -Cl | -OCF ₃ | -Br |
| C92 q, r, s o t | -Cl | -OCF ₃ | -F |
| C93 q, r, s o t | -Cl | -OCF ₃ | -CH ₃ |
| C94 q, r, s o t | -Cl | -OCF ₃ | -OCH ₃ |
| C95 q, r, s o t | -Cl | -OCF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| C96 q, r, s o t | -Cl | -OCF ₃ | -CF ₃ |
| C97 q, r, s o t | -Cl | -OCF ₃ | -OCF ₃ |
| C98 q, r, s o t | -Cl | -OCF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| C99 q, r, s o t | -Cl | -OCF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C100 q, r, s o t | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -H |
| C101 q, r, s o t | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -Cl |
| C102 q, r, s o t | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -Br |
| C103 q, r, s o t | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -F |
| C104 q, r, s o t | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -CH ₃ |
| C105 q, r, s o t | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -OCH ₃ |
| C106 q, r, s o t | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| C107 q, r, s o t | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -CF ₃ |
| C108 q, r, s o t | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -OCF ₃ |
| C109 q, r, s o t | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| C110 q, r, s o t | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C111 q, r, s o t | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -H |
| C112 q, r, s o t | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -Cl |
| C113 q, r, s o t | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -Br |
| C114 q, r, s o t | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -F |
| C115 q, r, s o t | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| C116 q, r, s o t | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₃ |
| C117 q, r, s o t | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| C118 q, r, s o t | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -CF ₃ |
| C119 q, r, s o t | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -OCF ₃ |
| C120 q, r, s o t | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| C121 q, r, s o t | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C122 q, r, s o t | -F | -H | -H |
| C123 q, r, s o t | -F | -H | -Cl |

ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|------------------|----------------|----------------|---------------------------------------|
| C124 q, r, s o t | -F | -H | -Br |
| C125 q, r, s o t | -F | -H | -F |
| C126 q, r, s o t | -F | -H | -CH ₃ |
| C127 q, r, s o t | -F | -H | -OCH ₃ |
| C128 q, r, s o t | -F | -H | -OCH ₂ CH ₃ |
| C129 q, r, s o t | -F | -H | -CF ₃ |
| C130 q, r, s o t | -F | -H | -OCF ₃ |
| C131 q, r, s o t | -F | -H | -CH ₂ OCH ₃ |
| C132 q, r, s o t | -F | -H | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C133 q, r, s o t | -F | -Cl | -H |
| C134 q, r, s o t | -F | -Cl | -Cl |
| C135 q, r, s o t | -F | -Cl | -Br |
| C136 q, r, s o t | -F | -Cl | -F |
| C137 q, r, s o t | -F | -Cl | -CH ₃ |
| C138 q, r, s o t | -F | -Cl | -OCH ₃ |
| C139 q, r, s o t | -F | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ |
| C140 q, r, s o t | -F | -Cl | -CF ₃ |
| C141 q, r, s o t | -F | -Cl | -OCF ₃ |
| C142 q, r, s o t | -F | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ |
| C143 q, r, s o t | -F | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C144 q, r, s o t | -F | -Br | -H |
| C145 q, r, s o t | -F | -Br | -Cl |
| C146 q, r, s o t | -F | -Br | -Br |
| C147 q, r, s o t | -F | -Br | -F |
| C148 q, r, s o t | -F | -Br | -CH ₃ |
| C149 q, r, s o t | -F | -Br | -OCH ₃ |
| C150 q, r, s o t | -F | -Br | -OCH ₂ CH ₃ |
| C151 q, r, s o t | -F | -Br | -CF ₃ |
| C152 q, r, s o t | -F | -Br | -OCF ₃ |
| C153 q, r, s o t | -F | -Br | -CH ₂ OCH ₃ |
| C154 q, r, s o t | -F | -Br | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C155 q, r, s o t | -F | -F | -H |
| C156 q, r, s o t | -F | -F | -Cl |
| C157q, r, s o t | -F | -F | -Br |

ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|------------------|----------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| C158 q, r, s o t | -F | -F | -F |
| C159 q, r, s o t | -F | -F | -CH ₃ |
| C160 q, r, s o t | -F | -F | -OCH ₃ |
| C161 q, r, s o t | -F | -F | -OCH ₂ CH ₃ |
| C162 q, r, s o t | -F | -F | -CF ₃ |
| C163 q, r, s o t | -F | -F | -OCF ₃ |
| C164 q, r, s o t | -F | -F | -CH ₂ OCH ₃ |
| C165 q, r, s o t | -F | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C166 q, r, s o t | -F | -CH ₃ | -H |
| C167 q, r, s o t | -F | -CH ₃ | -Cl |
| C168 q, r, s o t | -F | -CH ₃ | -Br |
| C169 q, r, s o t | -F | -CH ₃ | -F |
| C170 q, r, s o t | -F | -CH ₃ | -CH ₃ |
| C171 q, r, s o t | -F | -CH ₃ | -OCH ₃ |
| C172 q, r, s o t | -F | -CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| C173 q, r, s o t | -F | -CH ₃ | -CF ₃ |
| C174 q, r, s o t | -F | -CH ₃ | -OCF ₃ |
| C175 q, r, s o t | -F | -CH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| C176 q, r, s o t | -F | -CH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C177 q, r, s o t | -F | -OCH ₃ | -H |
| C178 q, r, s o t | -F | -OCH ₃ | -Cl |
| C179 q, r, s o t | -F | -OCH ₃ | -Br |
| C180 q, r, s o t | -F | -OCH ₃ | -F |
| C181 q, r, s o t | -F | -OCH ₃ | -CH ₃ |
| C182 q, r, s o t | -F | -OCH ₃ | -OCH ₃ |
| C183 q, r, s o t | -F | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| C184 q, r, s o t | -F | -OCH ₃ | -CF ₃ |
| C185 q, r, s o t | -F | -OCH ₃ | -OCF ₃ |
| C186 q, r, s o t | -F | -OCH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| C187 q, r, s o t | -F | -OCH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C188 q, r, s o t | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -H |
| C189 q, r, s o t | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -Cl |
| C190 q, r, s o t | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -Br |
| C191 q, r, s o t | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -F |

ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|------------------|----------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| C192 q, r, s o t | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| C193 q, r, s o t | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₃ |
| C194 q, r, s o t | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| C195 q, r, s o t | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -CF ₃ |
| C196 q, r, s o t | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -OCF ₃ |
| C197 q, r, s o t | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| C198 q, r, s o t | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C199 q, r, s o t | -F | -CF ₃ | -H |
| C200 q, r, s o t | -F | -CF ₃ | -Cl |
| C201 q, r, s o t | -F | -CF ₃ | -Br |
| C202 q, r, s o t | -F | -CF ₃ | -F |
| C203 q, r, s o t | -F | -CF ₃ | -CH ₃ |
| C204 q, r, s o t | -F | -CF ₃ | -OCH ₃ |
| C205 q, r, s o t | -F | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| C206 q, r, s o t | -F | -CF ₃ | -CF ₃ |
| C207 q, r, s o t | -F | -CF ₃ | -OCF ₃ |
| C208 q, r, s o t | -F | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| C209 q, r, s o t | -F | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C210 q, r, s o t | -F | -OCF ₃ | -H |
| C211 q, r, s o t | -F | -OCF ₃ | -Cl |
| C212 q, r, s o t | -F | -OCF ₃ | -Br |
| C213 q, r, s o t | -F | -OCF ₃ | -F |
| C214 q, r, s o t | -F | -OCF ₃ | -CH ₃ |
| C215 q, r, s o t | -F | -OCF ₃ | -OCH ₃ |
| C216 q, r, s o t | -F | -OCF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| C217 q, r, s o t | -F | -OCF ₃ | -CF ₃ |
| C218 q, r, s o t | -F | -OCF ₃ | -OCF ₃ |
| C219 q, r, s o t | -F | -OCF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| C220 q, r, s o t | -F | -OCF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C221 q, r, s o t | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -H |
| C222 q, r, s o t | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -Cl |
| C223 q, r, s o t | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -Br |
| C224 q, r, s o t | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -F |
| C225 q, r, s o t | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -CH ₃ |

ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|------------------|------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| C226 q, r, s o t | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -OCH ₃ |
| C227 q, r, s o t | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| C228 q, r, s o t | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -CF ₃ |
| C229 q, r, s o t | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -OCF ₃ |
| C230 q, r, s o t | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| C231 q, r, s o t | -F | -CH ₂ OCH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C232 q, r, s o t | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -H |
| C233 q, r, s o t | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -Cl |
| C234 q, r, s o t | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -Br |
| C235 q, r, s o t | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -F |
| C236 q, r, s o t | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| C237 q, r, s o t | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₃ |
| C238 q, r, s o t | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| C239 q, r, s o t | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -CF ₃ |
| C240 q, r, s o t | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -OCF ₃ |
| C241 q, r, s o t | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| C242 q, r, s o t | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C243 q, r, s o t | -CF ₃ | -H | -H |
| C244 q, r, s o t | -CF ₃ | -H | -Cl |
| C245 q, r, s o t | -CF ₃ | -H | -Br |
| C246 q, r, s o t | -CF ₃ | -H | -F |
| C247 q, r, s o t | -CF ₃ | -H | -CH ₃ |
| C248 q, r, s o t | -CF ₃ | -H | -OCH ₃ |
| C249 q, r, s o t | -CF ₃ | -H | -OCH ₂ CH ₃ |
| C250 q, r, s o t | -CF ₃ | -H | -CF ₃ |
| C251 q, r, s o t | -CF ₃ | -H | -OCF ₃ |
| C252 q, r, s o t | -CF ₃ | -H | -CH ₂ OCH ₃ |
| C253 q, r, s o t | -CF ₃ | -H | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C254 q, r, s o t | -CF ₃ | -Cl | -H |
| C255 q, r, s o t | -CF ₃ | -Cl | -Cl |
| C256 q, r, s o t | -CF ₃ | -Cl | -Br |
| C257 q, r, s o t | -CF ₃ | -Cl | -F |
| C258 q, r, s o t | -CF ₃ | -Cl | -CH ₃ |
| C259 q, r, s o t | -CF ₃ | -Cl | -OCH ₃ |

ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|------------------|------------------|------------------|---------------------------------------|
| C260 q, r, s o t | -CF ₃ | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ |
| C261 q, r, s o t | -CF ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| C262 q, r, s o t | -CF ₃ | -Cl | -OCF ₃ |
| C263 q, r, s o t | -CF ₃ | -Cl | -CH ₂ OCH ₃ |
| C264 q, r, s o t | -CF ₃ | -Cl | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C265 q, r, s o t | -CF ₃ | -Br | -H |
| C266 q, r, s o t | -CF ₃ | -Br | -Cl |
| C267 q, r, s o t | -CF ₃ | -Br | -Br |
| C268 q, r, s o t | -CF ₃ | -Br | -F |
| C269 q, r, s o t | -CF ₃ | -Br | -CH ₃ |
| C270 q, r, s o t | -CF ₃ | -Br | -OCH ₃ |
| C271 q, r, s o t | -CF ₃ | -Br | -OCH ₂ CH ₃ |
| C272 q, r, s o t | -CF ₃ | -Br | -CF ₃ |
| C273 q, r, s o t | -CF ₃ | -Br | -OCF ₃ |
| C274 q, r, s o t | -CF ₃ | -Br | -CH ₂ OCH ₃ |
| C275 q, r, s o t | -CF ₃ | -Br | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C276 q, r, s o t | -CF ₃ | -F | -H |
| C277 q, r, s o t | -CF ₃ | -F | -Cl |
| C278 q, r, s o t | -CF ₃ | -F | -Br |
| C279 q, r, s o t | -CF ₃ | -F | -F |
| C280 q, r, s o t | -CF ₃ | -F | -CH ₃ |
| C281 q, r, s o t | -CF ₃ | -F | -OCH ₃ |
| C282 q, r, s o t | -CF ₃ | -F | -OCH ₂ CH ₃ |
| C283 q, r, s o t | -CF ₃ | -F | -CF ₃ |
| C284 q, r, s o t | -CF ₃ | -F | -OCF ₃ |
| C285 q, r, s o t | -CF ₃ | -F | -CH ₂ OCH ₃ |
| C286 q, r, s o t | -CF ₃ | -F | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C287 q, r, s o t | -CF ₃ | -CH ₃ | -H |
| C288 q, r, s o t | -CF ₃ | -CH ₃ | -Cl |
| C289 q, r, s o t | -CF ₃ | -CH ₃ | -Br |
| C290 q, r, s o t | -CF ₃ | -CH ₃ | -F |
| C291 q, r, s o t | -CF ₃ | -CH ₃ | -CH ₃ |
| C292 q, r, s o t | -CF ₃ | -CH ₃ | -OCH ₃ |
| C293 q, r, s o t | -CF ₃ | -CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |

ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|------------------|------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| C294 q, r, s o t | -CF ₃ | -CH ₃ | -CF ₃ |
| C295 q, r, s o t | -CF ₃ | -CH ₃ | -OCF ₃ |
| C296 q, r, s o t | -CF ₃ | -CH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| C297 q, r, s o t | -CF ₃ | -CH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C298 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCH ₃ | -H |
| C299 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCH ₃ | -Cl |
| C300 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCH ₃ | -Br |
| C301 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCH ₃ | -F |
| C302 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCH ₃ | -CH ₃ |
| C303 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCH ₃ | -OCH ₃ |
| C304 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| C305 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCH ₃ | -CF ₃ |
| C306 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCH ₃ | -OCF ₃ |
| C307 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| C308 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C309 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -H |
| C310 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -Cl |
| C311 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -Br |
| C312 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -F |
| C313 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| C314 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₃ |
| C315 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| C316 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -CF ₃ |
| C317 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -OCF ₃ |
| C318 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| C319 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C320 q, r, s o t | -CF ₃ | -CF ₃ | -H |
| C321 q, r, s o t | -CF ₃ | -CF ₃ | -Cl |
| C322 q, r, s o t | -CF ₃ | -CF ₃ | -Br |
| C323 q, r, s o t | -CF ₃ | -CF ₃ | -F |
| C324 q, r, s o t | -CF ₃ | -CF ₃ | -CH ₃ |
| C325 q, r, s o t | -CF ₃ | -CF ₃ | -OCH ₃ |
| C326 q, r, s o t | -CF ₃ | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| C327 q, r, s o t | -CF ₃ | -CF ₃ | -CF ₃ |

ES 2 620 528 T3

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|------------------|------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| C328 q, r, s o t | -CF ₃ | -CF ₃ | -OCF ₃ |
| C329 q, r, s o t | -CF ₃ | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| C330 q, r, s o t | -CF ₃ | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C331 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCF ₃ | -H |
| C332 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCF ₃ | -Cl |
| C333 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCF ₃ | -Br |
| C334 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCF ₃ | -F |
| C335 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCF ₃ | -CH ₃ |
| C336 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCF ₃ | -OCH ₃ |
| C337 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| C338 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCF ₃ | -CF ₃ |
| C339 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCF ₃ | -OCF ₃ |
| C340 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| C341 q, r, s o t | -CF ₃ | -OCF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C342 q, r, s o t | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -H |
| C343 q, r, s o t | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -Cl |
| C344 q, r, s o t | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -Br |
| C345 q, r, s o t | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -F |
| C346 q, r, s o t | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -CH ₃ |
| C347 q, r, s o t | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -OCH ₃ |
| C348 q, r, s o t | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| C349 q, r, s o t | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -CF ₃ |
| C350 q, r, s o t | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -OCF ₃ |
| C351 q, r, s o t | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| C352 q, r, s o t | -CF ₃ | -CH ₂ OCH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |
| C353 q, r, s o t | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -H |
| C354 q, r, s o t | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -Cl |
| C355 q, r, s o t | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -Br |
| C356 q, r, s o t | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -F |
| C357 q, r, s o t | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| C358 q, r, s o t | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₃ |
| C359 q, r, s o t | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| C360 q, r, s o t | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -CF ₃ |
| C361 q, r, s o t | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -OCF ₃ |

| Compuesto | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|------------------|------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| C362 q, r, s o t | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -CH ₂ OCH ₃ |
| C363 q, r, s o t | -CF ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ | -C(O)OCH ₂ CH ₃ |

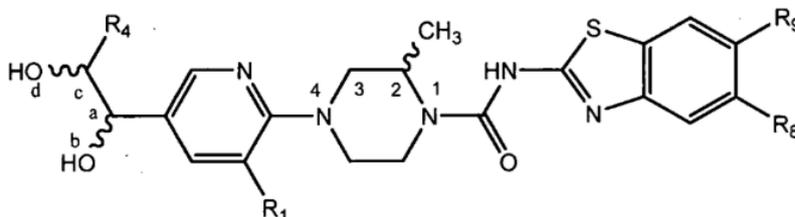
4.3 Definiciones

Como se emplean en la presente memoria, los términos empleados anteriormente tienen el siguiente significado:

5 "-Alquilo (C₁-C₄)" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Los -alquilo (C₁-C₄) de cadena lineal representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo y -n-butilo. Los -alquilo (C₁-C₄) ramificados representativos incluyen -*iso*-propilo, -*sec*-butilo, -*iso*-butilo y -*tert*-butilo.

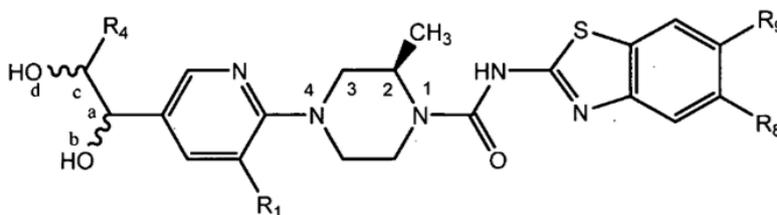
"-Halógeno" o "-halo" significa -F, -Cl, -Br o -I.

En relación con el sustituyente metilo del anillo de piperazina de, por ejemplo, los Compuestos de Fórmula (I), "grupo 2-metilo", "grupo metilo en posición 2" y similares significan



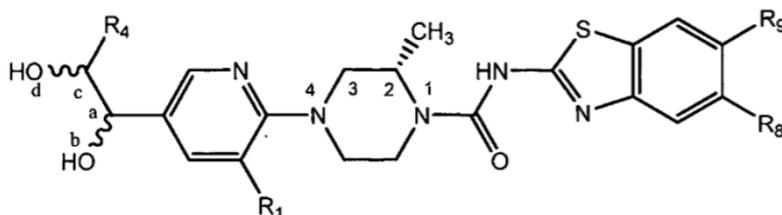
10 donde R₁, R₄, R₈ y R₉ son como se definió anteriormente para los Compuestos de Fórmula (I) y donde los números señalan la posición de cada átomo en el anillo de piperazina.

En relación con el sustituyente metilo del anillo de piperazina de, por ejemplo, los Compuestos de Fórmula (I), "grupo (R)-2-metilo", "grupo metilo en posición (R)-2" y similares significan



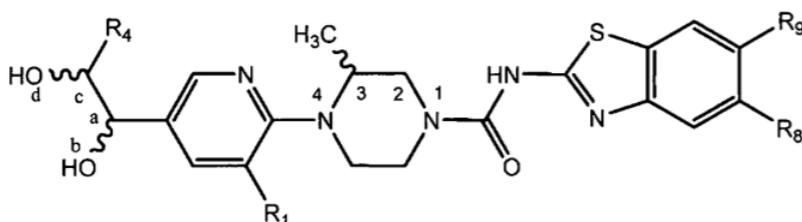
15 donde R₁, R₄, R₈ y R₉ son como se definió anteriormente para los Compuestos de Fórmula (I), donde los números señalan la posición de cada átomo en el anillo de piperazina.

En relación con el sustituyente metilo del anillo de piperazina de, por ejemplo, los Compuestos de Fórmula (I), "grupo (S)-2-metilo", "grupo metilo en posición (S)-2" y similares significan



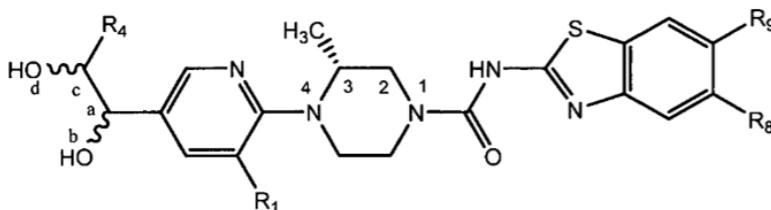
20 donde R₁, R₄, R₈ y R₉ son como se definió anteriormente para los Compuestos de Fórmula (I), donde los números señalan la posición de cada átomo en el anillo de piperazina.

En relación con el sustituyente metilo del anillo de piperazina de, por ejemplo, los Compuestos de Fórmula (I), "grupo 3-metilo", "grupo metilo en posición 3" y similares significan



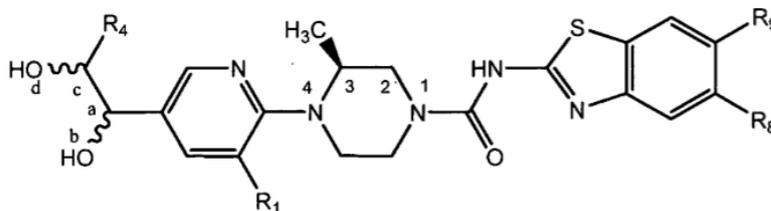
donde R_1 , R_4 , R_8 y R_9 son como se definió anteriormente para los Compuestos de Fórmula (I), y donde los números señalan la posición de cada átomo en el anillo de piperazina.

- 5 En relación con el sustituyente metilo del anillo de piperazina de, por ejemplo, los Compuestos de Fórmula (I), "grupo (*R*)-3-metilo", "grupo metilo en posición (*R*)-3" y similares significan



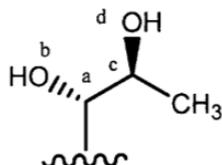
donde R_1 , R_4 , R_8 y R_9 son como se definió anteriormente para los Compuestos de Fórmula (I), donde los números señalan la posición de cada átomo en el anillo de piperazina.

- 10 En relación con el sustituyente metilo del anillo de piperazina de, por ejemplo, los Compuestos de Fórmula (I), "grupo (*S*)-3-metilo", "grupo metilo en posición (*S*)-3" y similares significan

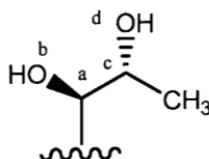


donde R_1 , R_4 , R_8 y R_9 son como se definió anteriormente para los Compuestos de Fórmula (I), donde los números señalan la posición de cada átomo en el anillo de piperazina.

- 15 En relación con el sustituyente del anillo de piridina que contiene R_4 , la frase "en donde R_4 es $-\text{CH}_3$ y los átomos de carbono en las posiciones a y c del enlace a-b y el enlace c-d están cada uno en la configuración (*S*)" y similares significan

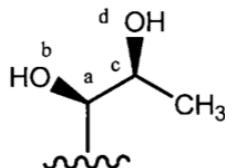


- 20 donde las letras minúsculas se emplean para designar un enlace C-O particular en ese sustituyente. En relación con el sustituyente del anillo de piridina que contiene R_4 , la frase "en donde R_4 es $-\text{CH}_3$ y los átomos de carbono en las posiciones a y c del enlace a-b y el enlace c-d están cada uno en la configuración (*R*)" y similares significan

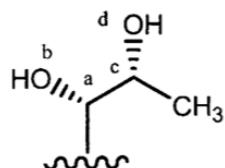


donde las letras minúsculas se emplean para designar un enlace C-O particular en ese sustituyente. En relación con el sustituyente del anillo de piridina que contiene R_4 , la frase "en donde R_4 es $-\text{CH}_3$, el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (*R*) y el átomo de carbono en la posición c del enlace c-d está en

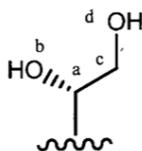
la configuración (S)" y similares significan



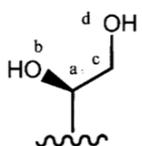
5 donde las letras minúsculas se emplean para designar un enlace C-O particular en ese sustituyente. En relación con el sustituyente del anillo de piridina que contiene R₄, la frase "en donde R₄ es -CH₃, el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S) y el átomo de carbono en la posición c del enlace c-d está en la configuración (R)" y similares significan



10 donde las letras minúsculas se emplean para designar un enlace C-O particular en ese sustituyente. En relación con el sustituyente del anillo de piridina que contiene R₄, la frase "en donde R₄ es -H y el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S)" y similares significan



15 donde las letras minúsculas se emplean para designar un enlace C-O particular en ese sustituyente. En relación con el sustituyente del anillo de piridina que contiene R₄, la frase "en donde R₄ es -H y el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (R)" y similares significan



20 donde las letras minúsculas se emplean para designar un enlace C-O particular en ese sustituyente. El término "animal" incluye, pero no se limita a, una vaca, mono, babuino, chimpancé, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo, cobaya y un ser humano. La frase "derivado farmacéuticamente aceptable", como se emplea en la presente memoria, incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, seudopolimorfo, solvato, co-cristal, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero u otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico y/o tautómero, por ejemplo, de un Compuesto de Fórmula (I) de la descripción.

25 En una realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, seudopolimorfo, solvato, co-cristal, forma radiomarcada y/o tautómero, por ejemplo, de un Compuesto de Fórmula (I) de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable, co-cristal y/o tautómeros, por ejemplo, de un Compuesto de Fórmula (I) de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo y/o tautómero, por ejemplo, de un Compuesto de Fórmula (I) de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable y/o tautómero, por ejemplo, de un Compuesto de Fórmula (I) de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es un polimorfo, por ejemplo, de un Compuesto de Fórmula (I) de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es un seudopolimorfo, por ejemplo, de un Compuesto de Fórmula (I) de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es un solvato, por ejemplo, de un Compuesto de Fórmula (I) de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es un co-cristal, por ejemplo, de un Compuesto de Fórmula (I) de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una forma radiomarcada, por ejemplo, de un

Compuesto de Fórmula (I) de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es un tautómero, por ejemplo, de un Compuesto de Fórmula (I) de la descripción.

La frase "sal farmacéuticamente aceptable", como se emplea en la presente memoria, es cualquier sal farmacéuticamente aceptable que puede prepararse a partir de un Compuesto de Fórmula (I), incluyendo una sal formada a partir de un ácido y un grupo funcional básico, tal como un grupo nitrógeno, de un Compuesto de Fórmula (I). Las sales de ejemplo incluyen, pero no se limitan, a sales de sulfato, citrato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" incluye también una sal preparada a partir de un Compuesto de Fórmula (I) que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional ácido carboxílico y una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio, cesio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y zinc; amoníaco y aminas orgánicas, tales como mono- o di- o trialquilaminas sustituidas con hidroxilo; dicitohexilamina; tributil amina; piridina; picolina; *N*-metil-*N*-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-alkil (C₁-C₃) aminas), tales como mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-*tert*-butilamina o tris-(hidroximetil)metilamina, *N,N*-di-[alkil (C₁-C₃)]-*N*-(hidroxil-alkil (C₁-C₃))aminas, tales como *N,N*-dimetil-*N*-(2-hidroxi-*tert*-butil)amina o tri-(2-hidroxi-*tert*-butil)amina; *N*-metil-*D*-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de hidrocloreuro, una sal de sulfato, una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de ácido benceno sulfónico, una sal de ácido *para*-toluenosulfónico o una sal de ácido fumárico. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de hidrocloreuro o una sal de sulfato. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de hidrocloreuro. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sulfato. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de potasio. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido *para*-toluenosulfónico. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido fumárico. En otra realización, la sal de ácido fumárico farmacéuticamente aceptable contiene aproximadamente un equivalente de un Compuesto de Fórmula (I) y aproximadamente 0,5 equivalentes de ácido fumárico, por ejemplo, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,7 equivalentes de ácido fumárico en una realización, de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 equivalentes de ácido fumárico en otra realización, de aproximadamente 0,44 a aproximadamente 0,56 equivalentes de ácido fumárico en otra realización o de aproximadamente 0,47 a aproximadamente 0,53 equivalentes de ácido fumárico en otra realización. En otra realización, la sal de ácido fumárico farmacéuticamente aceptable contiene un equivalente de un Compuesto de Fórmula (I) y 0,5 equivalentes de ácido fumárico. Un experto en la técnica reconocerá que, por ejemplo, las sales de adición de ácido, de un Compuesto de Fórmula (I) pueden prepararse mediante la reacción de los compuestos con el ácido apropiado mediante una diversidad de métodos conocidos.

Los compuestos de la descripción proporcionada en la presente memoria también abarcan todos los polimorfos y seudopolimorfos de los Compuestos de Fórmula (I). Los "polimorfos" son conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Giron, "*Investigations of Polymorphism and Pseudo-polymorphism in Pharmaceuticals by Combined Thermoanalytical Techniques*", *J. Thermal Anal. Cal.* 64:37-60 (2001)) y se considera que son diferentes fases cristalinas en las que un Compuesto de Fórmula (I) es capaz de existir. Las fases cristalinas pueden tener diferentes disposiciones ("polimorfismo de empaquetamiento") y/o conformaciones ("polimorfismo conformacional") de las moléculas en la red cristalina. Por ejemplo, en dos polimorfos distintos de un Compuesto de Fórmula (I), cada polimorfo puede tener las moléculas dispuestas en un sistema cristalino fundamental triclinico, monoclinico, ortorrómbica, tetragonal, trigonal, hexagonal o cúbico diferente. El término "anhidro" como se emplea en la presente memoria, es cualquier forma cristalina de un Compuesto de Fórmula (I) en la que las moléculas de agua no son una parte integral del cristal. Un anhidrato de un Compuesto de Fórmula (I) puede prepararse, por ejemplo, mediante cristalización en un disolvente sustancialmente libre de agua. En una realización, el Compuesto de Fórmula (I) está presente en forma de un anhidrato, es decir, en forma de una base libre, donde la red cristalina está sustancialmente libre de moléculas de agua y cualesquier moléculas de agua presentes están presentes como "agua superficial" (por ejemplo, débilmente unida a la superficie del cristal) como sería discernible y distinguible para los expertos en la técnica mediante, por ejemplo, análisis termogravimétrico (ATG) y/o calorimetría diferencial de barrido (CDB), a partir de moléculas de agua que son una parte integral del cristal (por ejemplo, un hidrato). Un anhidrato de un Compuesto de Fórmula (I) tiene menos de aproximadamente 0,2 moles de agua en una realización, menos de aproximadamente 0,15 moles de agua en otra realización, menos de aproximadamente 0,12 moles de agua en otra realización, menos de aproximadamente 0,1 moles de agua en otra realización, menos de aproximadamente 0,085 moles de agua en otra realización, menos de aproximadamente 0,075 moles de agua en otra realización, menos de aproximadamente 0,06 moles de agua en otra realización, menos de aproximadamente 0,057 moles de agua en otra realización, menos de aproximadamente 0,05 moles de agua en otra realización, menos de aproximadamente 0,03 moles de agua en otra realización, menos de aproximadamente 0,025 moles de agua en otra realización, menos de aproximadamente 0,02 moles de agua en otra realización, menos de aproximadamente 0,01 moles de agua en otra realización, menos de aproximadamente 0,005 moles de agua en otra realización y menos de aproximadamente 0,001 moles de agua en otra realización, teniendo en cuenta cada una de dichas realizaciones la presencia de agua superficial y siendo cada una de dichas realizaciones por 1 mol de un Compuesto de Fórmula (I).

Los compuestos de la descripción proporcionada en la presente memoria también abarcan todos solvatos de los Compuestos de Fórmula (I). Los "solvatos" son conocidos en la técnica y se considera que son una combinación, asociación física y/o solvatación de un Compuesto de Fórmula (I) con una molécula de disolvente. Esta asociación física puede implicar grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo el enlace de hidrógeno. Cuando el solvato es de tipo estequiométrico, existe una relación fija de la molécula de disolvente al Compuesto de Fórmula (I), por ejemplo, un disolvato, monosolvato o hemisolvato cuando la relación molar molécula de disolvente:molécula de Compuesto de Fórmula (I) es 2:1, 1:1 o 1:2, respectivamente. En otras realizaciones, el solvato es del tipo no estequiométrico. Por ejemplo, el cristal de Compuesto de Fórmula (I) puede contener moléculas de disolvente en los huecos estructurales, por ejemplo, canales, de la red cristalina. En ciertos casos, el solvato puede aislarse, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina de un sólido cristalino. Por tanto, "solvato", como se emplea en la presente memoria, abarca tanto la fase de solución como solvatos aislables. Como la forma cristalina de un solvato también puede denominarse un "seudopolimorfo", los compuestos de la descripción proporcionada en la presente memoria también abarcan todos los seudopolimorfos de los Compuestos de Fórmula (I). Un Compuesto de Fórmula (I) de la descripción puede estar presente como una forma solvatada con un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como agua, metanol, etanol y similares y se pretende que la descripción incluya las formas del Compuesto de Fórmula (I) tanto solvatadas como no solvatadas. Como "hidrato" se refiere a un subgrupo particular de solvatos, es decir, donde la molécula de disolvente es agua, los hidratos están incluidos dentro de los solvatos de la descripción. En una realización, el Compuesto de Fórmula (I) está presente en forma de un monohidrato, es decir, en forma de una base libre donde la relación molar agua:Compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 1:1, por ejemplo, de 0,91:1 a 1,09:1 en una realización, de 0,94:1 a 1,06:1 en otra realización, de 0,97:1 a 1,03:1 en otra realización y de 0,985:1 a 1,015:1 en otra realización, sin tener en cuenta ninguna de dichas realizaciones el agua superficial que pueda estar presente, si la hay. La preparación de solvatos es conocida en la técnica. Por ejemplo, Caira *et al.*, "*Preparation and Crystal Characterization of a Polymorph, a Monohydrate, and an Ethyl Acetate Solvate of the Antifungal Fluconazole*", *J. Pharmaceut. Sci.*, 93(3):601-611 (2004), describe la preparación de los solvatos de fluconazol con acetato de etilo y con agua. Se describen preparaciones similares de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares por Van Tonder *et al.*, "*Preparation and Physicochemical Characterization of 5 Niclosamide Solvates and 1 Hemisolvate*", *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5(1):Artículo 12 (2004) y Bingham *et al.*, "*Over one hundred solvates of sulfathiazole*", *Chem. Comm.*, págs. 603-604 (2001). En una realización, un proceso no limitante implica disolver el Compuesto de Fórmula (I) en una cantidad deseada del disolvente (orgánico, agua o mezclas de los mismos) deseado a temperaturas por encima de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C, enfriando la solución a una velocidad suficiente para formar cristales y aislando los cristales mediante métodos conocidos, por ejemplo, filtración. Pueden emplearse técnicas analíticas, por ejemplo, espectroscopia de infrarrojos, para mostrar la presencia del disolvente en un cristal del solvato.

Los compuestos de la descripción proporcionada en la presente memoria también abarcan todos los co-cristales de los Compuestos de Fórmula (I). Los "co-cristales" son conocidos en la técnica; se considera que un co-cristal es un material cristalino estructuralmente homogéneo que contiene dos o más componentes básicos neutros, por ejemplo, un Compuesto de Fórmula (I) con un material co-formador, que están presentes en cantidades estequiométricas definidas. Aakeroy *et al.*, "*Co-crystal or Salt: Does it really matter?*" *Mol. Pharmaceutics* 4(3):317-322 (2007). Como se emplea en la presente memoria, un "co-cristal" incluye todos los polimorfos de ese co-cristal, es decir, todas las diferentes fases cristalinas de ese co-cristal. La principal diferencia entre los solvatos y los co-cristales es el estado físico de los componentes puros aislados. Para, por ejemplo, un sistema de dos componentes, si un componente es un líquido a una temperatura de aproximadamente 25 °C entonces el cristal que contiene ambos componentes se designa como un solvato; si ambos componentes son sólidos a esa temperatura entonces el cristal que contiene ambos componentes se designa como un co-cristal. Sekhon, "*Pharmaceutical Co-crystals - A Review*", *Ars. Pharm.* 50(3):99-117 (2009). Además, los co-cristales y las sales pueden considerarse "extremos" opuestos en la escala de las estructuras de componentes múltiples posibles. Las sales se forman a través de ionización, por ejemplo, una reacción ácido-base o una donación de protones que se produce entre el principio activo farmacéutico y una sustancia ácida o básica. Por el contrario, cuando el principio o los principios activos farmacéuticos carecen de un sitio ionizable susceptible para la formación de sal, puede formarse un co-cristal a través de la no ionización, por ejemplo, enlaces de hidrógeno, π - π o interacciones de van der Waals entre los componentes. Las diferencias en la estructura entre un co-cristal, una sal y un hidrato se ilustran en, por ejemplo, las Figuras 1 y 2 de Schultheiss *et al.*, "*Pharmaceutical Co-crystals and their Physicochemical Properties*", *Crystal Growth & Design* 9(6):2950-2967 (2009), que se incorpora en la presente memoria por referencia. La preparación de co-cristales es conocida en la técnica; por ejemplo, como se describe en las referencias citadas anteriormente y en las Patentes de los EE.UU. N.º 7.452.555 B2 y 7.935.817 B2.

En una realización, un co-cristal con un Compuesto de Fórmula (I) comprende ácido clorhídrico, ácido tartárico, ácido benzenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido benzoico o cualquier mezcla de los mismos. En otra realización, un co-cristal con un Compuesto de Fórmula (I) comprende ácido clorhídrico, ácido benzenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido L-tartárico, ácido fumárico o cualquier mezcla de los mismos. En otra realización, el co-cristal es de un Compuesto de Fórmula (I) y ácido clorhídrico. En otra realización, el co-cristal es de un Compuesto de Fórmula (I) y ácido benzenosulfónico. En otra realización, el co-cristal es de un Compuesto de Fórmula (I) y ácido toluenosulfónico. En otra realización, el co-cristal es de un Compuesto de Fórmula (I) y ácido L-tartárico. En otra realización, el co-cristal es de un Compuesto de

Fórmula (I) y ácido fumárico. En otra realización, el co-cristal contiene aproximadamente un equivalente de un Compuesto de Fórmula (I) y aproximadamente 0,5 equivalentes de ácido fumárico, por ejemplo, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,7 equivalentes de ácido fumárico en una realización, de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 equivalentes de ácido fumárico en otra realización, de aproximadamente 0,44 a aproximadamente 0,56 equivalentes de ácido fumárico en otra realización o de aproximadamente 0,47 a aproximadamente 0,53 equivalentes de ácido fumárico en otra realización. En otra realización, el co-cristal contiene un equivalente de un Compuesto de Fórmula (I) y 0,5 equivalentes de ácido fumárico.

Pueden emplearse técnicas analíticas, por ejemplo, espectroscopia de infrarrojos, difracción de rayos x de cristal único (DRX), difracción de rayos X de polvo (DRXP), determinación del punto de fusión, CDB, análisis térmico diferencial (ATD), ATG, RMN de estado sólido (RMNES) y espectroscopía de fotoelectrones de rayos X (EFX), para elucidar la estructura de un co-cristal. En ciertas realizaciones, se usan DRX, RMNES y/o EFX para determinar si un co-cristal o una sal están presentes. En ciertas realizaciones, cuando no puede cultivarse una cantidad suficientemente grande de cristal único, se usa RMNES o EFX se usa para determinar si un co-cristal o una sal están presentes.

Sin embargo, la técnica reconoce que "la clasificación exacta de un compuesto como una sal o un co-cristal puede ser a veces un tanto ambigua". Aakeroy *et al.*, en la página 321. Por ejemplo, Aakeroy *et al.* describen un estudio donde se emplearon rayos X y difracción de neutrones para estudiar el enlace de hidrógeno entre *N*-óxido de urotropina y ácido fórmico como una función de la temperatura en la que se descubrió que la ubicación exacta del protón cambia con la temperatura y, en determinadas condiciones, el sistema mostró una transferencia parcial de protones desde el ácido al resto de *N*-óxido, es decir, el sistema poseía características intermedias entre una sal y un co-cristal. Además, Pop *et al.* describieron el fumarato de tiotropio como, simultáneamente, una sal y un co-cristal con una estequiometría de catión:anión:co-formador de 2:1:1. *Idem.* Pop *et al.*, "*Tiotropium Fumarate: An Interesting Pharmaceutical Co-crystal*", *J. Pharma. Sci.* 98(5):1820-1834 (2009). La estructura, determinada mediante DRX, se describe como "compuesta de dos cationes monovalentes de tiotropio en combinación con un anión de fumarato divalente para hacer la sal, además de un resto de ácido fumárico libre no ionizado para hacer el co-cristal". *Idem.* Por tanto, en relación con la ausencia de una distinción indiscutiblemente clara entre una sal y un co-cristal, debe entenderse que la frase "y combinaciones de los mismos", cuando se emplea en el contexto de una sal y/o un co-cristal, significa que una característica atribuible a una sal y otra característica atribuible a un co-cristal están simultáneamente presentes en una realización; en otra realización, está presente una característica intermedia entre la característica atribuible a una sal y la característica atribuible a un co-cristal

También se describen en la presente memoria profármacos de los Compuestos de Fórmula (I). Los "profármacos" son conocidos en la técnica y, aunque no posean necesariamente ninguna actividad farmacéutica como tal, se considera que son cualquier vehículo o vehículos unidos covalentemente que liberan el fármaco parental activo *in vivo*. En general, dichos profármacos serán un derivado funcional de un Compuesto de Fórmula (I) que es fácilmente convertible *in vivo*, por ejemplo, metabolizándose, en el Compuesto de Fórmula (I) necesario. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármacos adecuados se describen en, por ejemplo, H. Bundgaard ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); "*Drug and Enzyme Targeting, Part A*", Widder *et al.*, eds., Vol. 112 en *Methods in Enzymology*, Academic Press (1985); Bundgaard, "*Design and Application of Prodrugs*", Capítulo 5, págs. 113-191, en *A Textbook of Drug Design and Development*, Krogsgaard-Larsen y Bundgaard Eds., Harwood Academic Publishers (1991); Bundgaard *et al.*, "(C) Means to Enhance Penetration (1) Prodrugs as a means to improve the delivery of peptide drugs", *Adv. Drug Delivery Revs.* 8:1-38 (1992); Bundgaard *et al.*, "*Glycolamide Esters as Biolabile Prodrugs of Carboxylic Acid Agents: Synthesis, Stability, Bioconversion, and Physicochemical Properties*", *J. Pharmaceut. Sci.* 77(4):285-298 (1988); y Kakeya *et al.*, "*Studies on Prodrugs of Cephalosporins. I. Synthesis and Biological Properties of Glycyloxygenzoyloxymethyl and Glycylaminobenzoyloxymethyl Esters of 7β-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetamido]3-methyl-3-cephem-4-carboxylic Acid*", *Chem. Pharm. Bull.* 32:692-698 (1984).

Además, uno o más hidrógenos, carbonos u otros átomos de un Compuesto de Fórmula (I) pueden reemplazarse por un isótopo radiactivo de hidrógeno, carbono u otros átomos. Dichos "radiomarcado", "forma radiomarcada" y similares de un Compuesto de Fórmula (I), cada uno de los cuales está incluido en la descripción, son útiles como una herramienta de investigación y/o de diagnóstico en estudios farmacocinéticos de metabolismo y en ensayos de unión. "Radioactivo", como se emplea en la presente memoria con respecto a un átomo, significa un átomo que comprende un átomo radiactivo y por tanto la radiactividad específica del mismo está por encima del nivel de fondo de radiactividad. Los ejemplos de isótopos radiactivos que pueden incorporarse en un Compuesto de Fórmula (I) de la descripción incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ¹⁹F, ³⁶Cl, ³⁷Cl, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ⁸¹Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I e ¹³¹I, respectivamente. En una realización, un Compuesto radiomarcado de Fórmula (I) contiene 1, 2, 3, 4 o más isótopos radiactivos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo. En otra realización, un Compuesto radiomarcado de Fórmula (I) contiene 1 o 2 isótopos radiactivos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo. En otra realización, un Compuesto radiomarcado de Fórmula (I) contiene 1 isótopo radiactivo que se selecciona de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo. En otra realización, un compuesto radiomarcado de Fórmula (I)

contiene 1, 2, 3, 4 o más isótopos radiactivos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{19}F , ^{36}Cl , ^{37}Cl , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{81}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . En otra realización, un compuesto radiomarcado de Fórmula (I) contiene 1 o 2 isótopos radiactivos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{19}F , ^{36}Cl , ^{37}Cl , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{81}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I e ^{131}I . En otra realización, un Compuesto radiomarcado de Fórmula (I) contiene 1 isótopo radiactivo que se selecciona de ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{19}F , ^{36}Cl , ^{37}Cl , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{81}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I e ^{131}I . En otra realización, un Compuesto radiomarcado de Fórmula (I) contiene 1, 2, 3, 4 o más isótopos radiactivos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P y ^{125}I . En otra realización, un compuesto radiomarcado de Fórmula (I) contiene 1 o 2 isótopos radiactivos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P e ^{125}I . En otra realización, un compuesto radiomarcado de Fórmula (I) contiene 1 isótopo radiactivo que se selecciona de ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P e ^{125}I .

Pueden prepararse compuestos radiomarcados de la descripción mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse Compuestos de Fórmula (I) trititados mediante la introducción de tritio en el Compuesto de Fórmula (I) particular, por ejemplo, mediante deshalogenación catalítica con tritio. Este método puede incluir hacer reaccionar un precursor adecuadamente sustituido con halógeno de un Compuesto de Fórmula (I) con gas tritio en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, Pd/C, en presencia o ausencia de una base. Otros métodos adecuados para preparar compuestos trititados pueden encontrarse en Filer, "The Preparation and Characterization of Tritiated Neurochemicals", Capítulo 6, págs. 155-192 en *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Parte A)* (1987). Pueden prepararse compuestos etiquetados con ^{14}C empleando materiales de partida que tienen un carbono ^{14}C . Pueden prepararse compuestos que contienen piperazina isotópicamente enriquecida con ^{13}C y/o ^{15}N como se describe en, por ejemplo, la Figura 5A y la descripción asociada, de la Patente de los EE.UU. N.º 7.355.045 B2.

Un Compuesto de Fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, puede originar enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas. A menos que específicamente se indique lo contrario, la descripción abarca compuestos con todas estas formas posibles así como sus formas racémicas y resueltas o cualquier mezcla de las mismas. Cuando un Compuesto de Fórmula (I) contiene un doble enlace olefínico u otro centro de asimetría geométrica y, a menos que específicamente se indique lo contrario, tiene por objeto incluir todos los "isómeros geométricos", por ejemplo, los isómeros geométricos tanto E como Z. A menos que específicamente se indique lo contrario, todos los "tautómeros", por ejemplo, tautómeros de cetona-enol, amida-ácido imídico, lactama-lactima, enamina-imina, amina-imina y enamina-enimina, están destinados a incluirse en la descripción también. Como se emplean en la presente memoria, las expresiones "estereoisómero", "forma estereoisomérica" y similares son expresiones generales para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren solo en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluyen enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares entre sí ("diastereómeros").

La expresión "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes. El término "enantiómero" o "enantiomérico" se refiere a una molécula que no es superponible sobre su imagen especular y por tanto es ópticamente activa donde el enantiómero hace girar el plano de la luz polarizada en una dirección y su imagen especular hace girar el plano de la luz polarizada en la dirección opuesta.

El término "racémico" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros que es ópticamente inactiva.

El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o agotamiento de una o de las dos formas enantioméricas de una molécula. Los isómeros ópticos de un Compuesto de Fórmula (I) pueden obtenerse mediante técnicas conocidas tales como la cromatografía quiral o la formación de sales diastereoméricas a partir de un ácido o una base ópticamente activos.

La pureza óptica puede establecerse en términos de exceso enantiomérico (% de ee), que se determina mediante la fórmula:

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

El término "MeOH" significa metanol, es decir, alcohol metílico.

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

El término "t-BuOH" significa alcohol *terc*-butílico, es decir, 2-metilpropan-2-ol.

El término "THF" significa tetrahidrofurano.

El término "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida.

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

El término "DCE" significa dicloroetano.

El término "DME" significa 1,2-dimetoxietano, es decir, éter dimetílico de etilenglicol.

El término "EtOAc" significa acetato de etilo.

El término "NH₄OH" significa hidróxido de amonio.

5 El término "TEA" significa trietilamina.

El término "MeCN" significa acetonitrilo.

El término "NaH" significa hidruro de sodio.

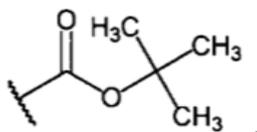
El término "AcOH" significa ácido acético.

El término "DMSO" significa dimetilsulfóxido, es decir, metilsulfonilmetano.

10 El término "DIEA" significa diisopropilamina, es decir, *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina.

El término "BuLi" significa butil litio.

El término "BOC" significa *tert*-butiloxicarbonilo:



El término "HOBT" significa hidrato de 1-hidroxibenzotriazol.

15 El término "EDCI" significa 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida.

El término "EII" significa enfermedad inflamatoria intestinal.

El término "SII" significa síndrome del intestino irritable.

El término "ELA" significa esclerosis lateral amiotrófica.

20 La frase "cantidad eficaz", cuando se emplea en relación con un Compuesto de Fórmula (I) significa una cantidad eficaz para: (a) tratar o prevenir una afección o un síntoma de la misma; (b) inhibir de forma detectable la función del receptor TRPV1 en la célula o (c) activar de manera detectable la función del receptor TRPV1 en una célula.

La frase "cantidad eficaz", cuando se emplea en relación con otro agente terapéutico o un segundo agente terapéutico, significa una cantidad para proporcionar el efecto terapéutico del segundo agente terapéutico.

25 La frase "índice terapéutico", describe la diferencia entre la dosis que es efectiva y la dosis que induce efectos adversos.

30 Los términos "modular", "modulación" y similares, como se emplean en la presente memoria con respecto al receptor TRPV1 significan la mediación de una respuesta farmacodinámica (por ejemplo, la analgesia) en un animal a partir de (i) inhibir o activar el receptor o (ii) afectar directa o indirectamente la regulación normal de la actividad del receptor. Los compuestos que modulan la actividad de los receptores incluyen agonistas, agonistas parciales, antagonistas, agonistas mixtos/antagonistas, agonistas parciales mixtos/antagonistas y compuestos que influyen directa o indirectamente en la regulación de la actividad del receptor.

35 Como se emplea en la presente memoria, un compuesto que se une a un receptor e imita el efecto o los efectos reguladores de un ligando endógeno se define como un "agonista". Como se emplea en la presente memoria, un compuesto que se une a un receptor y solo es parcialmente eficaz como agonista se define como un "agonista parcial". Como se emplea en la presente memoria, un compuesto que se une a un receptor, pero no produce ningún efecto regulador, sino que bloquea la unión de otro agente al receptor se define como un "antagonista". (Véase Ross y Kenakin, *Pharmacodynamics: Mechanisms of Drug Action and the Relationship Between Drug Concentration and Effect*, Capítulo 2 en *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 31-32 (Hardman et al., eds, 10^a ed. 2001).

40 Las frases "tratamiento de", "tratar" y similares incluyen la mejora o el cese de una afección o un síntoma de la misma. En una realización, el tratamiento incluye la inhibición, por ejemplo, la disminución de la frecuencia global de episodios de una afección o un síntoma de la misma. Las frases "prevención de", "prevenir" y similares incluyen la evitación de la aparición de una afección o un síntoma de la misma.

Un "trastorno" incluye, pero no se limita a, las afecciones definidas anteriormente.

En caso de duda en cuanto a la coincidencia de una estructura química representada con un nombre químico, la estructura química representada prevalece.

5 Se aprecia que diversas características de la descripción que, para mayor claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una sola realización a menos que se excluya específicamente lo contrario en la presente memoria. Por el contrario, diversas características de la descripción que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado y/o en cualquier subcombinación adecuada a menos que se excluya específicamente lo contrario en la presente memoria.

10 4.4 Métodos para hacer Compuestos de Fórmula (I)

Los Compuestos de Fórmula (I) pueden hacerse empleando síntesis orgánica convencional o mediante los métodos ilustrativos que se muestran en los esquemas a continuación.

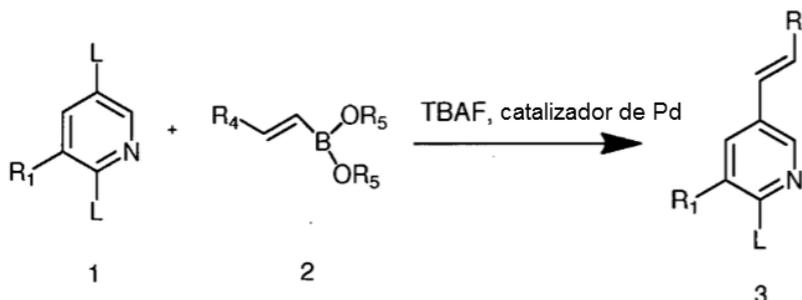
4.4.1 Métodos para instalar un grupo vinilo en una piridina sustituida

4.4.1.1 Acoplamiento de Suzuki

15 La introducción de un grupo vinilo mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki se ejemplifica en el Esquema 1 a continuación, donde R₁ y R₄ son como se definió anteriormente, L es un -halo y cada R₅ se selecciona independientemente de

20 -alquilo (C₁-C₄) o ambos grupos R₅ juntos forman un grupo -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂- que une cada átomo de oxígeno y el átomo de boro al que están unidos en un anillo, anillo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos -CH₃.

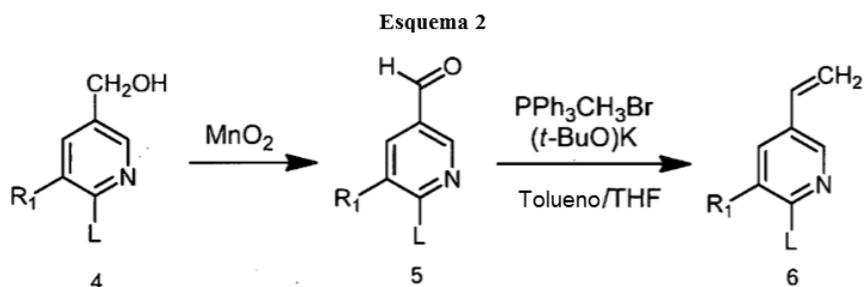
Esquema 1



25 En una realización, los grupos salientes (L) en la posición 2 y la posición 5 en el anillo de piridina de un Compuesto de Fórmula 1 pueden seleccionarse para que sean el mismo átomo de halógeno, por ejemplo, cada uno es bromo, o, en otra realización, pueden seleccionarse para que sean diferentes átomos de halógeno. Por ejemplo, el grupo saliente en la posición 2 del anillo de piridina del Compuesto de Fórmula 1 puede ser -Cl, mientras que el grupo saliente en la posición 5 del anillo de piridina puede ser -Br. Los ejemplos de ésteres de boronato 2 incluyen, pero no se limitan a, 4,4,6-trimetil-2-vinil-1,3,2-dioxaborinano, 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano y éster borónico de di-*n*-butil vinilo. La reacción se realiza en un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, THF o DMF) en presencia de un exceso de fluoruro de tetra(*n*-butil)amonio (TBAF). En una realización alternativa, puede emplearse CsF en lugar de TBAF. Los ejemplos de catalizadores de paladio incluyen, pero no se limitan a, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (Pd(dppf)Cl₂) y bis(trifenilfosfina)dicloropaladio (II) (Pd(PPh₃)Cl₂). La reacción puede realizarse en presencia de una base, tal como carbonato de potasio. Los Compuestos de Fórmula 1 están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica.

4.4.1.2 Oxidación seguida de olefinación de Wittig

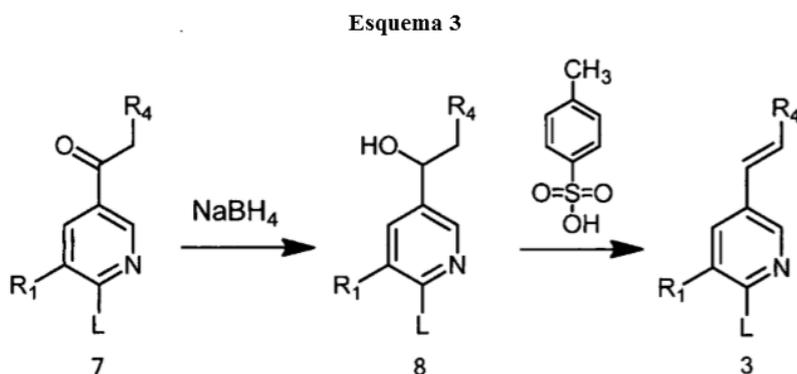
35 Una técnica alternativa para la instalación de un grupo vinilo se muestra en el Esquema 2 a continuación, donde R₁ y L son como se definió anteriormente.



La primera etapa implica la oxidación de un grupo alcohol del compuesto de fórmula 4 en un aldehído, produciendo de ese modo un compuesto de fórmula 5. El grupo aldehído del compuesto de fórmula 5 se convierte después en un grupo vinilo mediante una reacción de olefinación de Wittig para proporcionar el compuesto de fórmula 6. Los compuestos de fórmula 4 están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica.

4.4.1.3 Reducción seguida de deshidratación

Una técnica alternativa para la instalación de un grupo vinilo se muestra en el Esquema 3 a continuación, donde R_1 , R_4 y L son como se definió anteriormente.



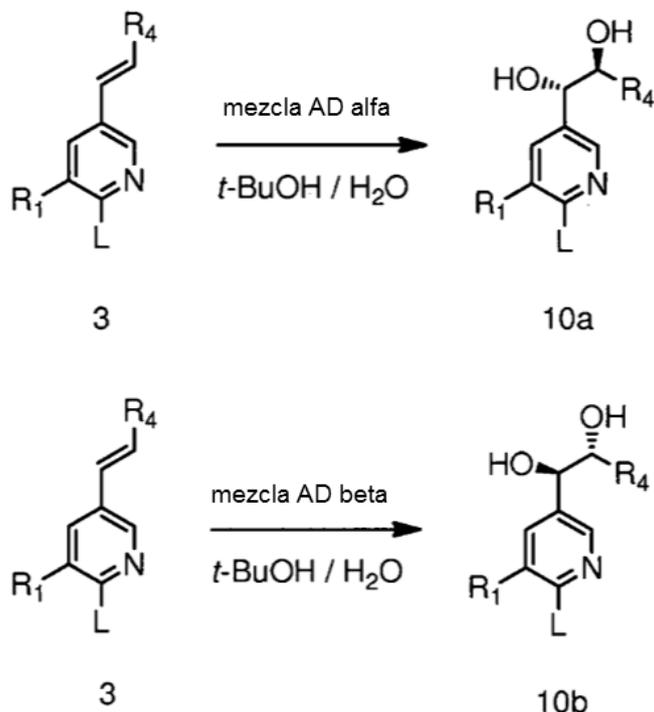
La primera etapa implica la reducción del grupo cetona del compuesto de fórmula 7 en el grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula 8. Después de la adición de ácido *p*-tolueno sulfónico, el compuesto de fórmula 8 se deshidrata para producir un compuesto de fórmula 3. Los compuestos de fórmula 7 están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica.

15 4.4.2 Métodos para preparar dioles

4.4.2.1 Dihidroxilación asimétrica de piridinas sustituidas con vinilo

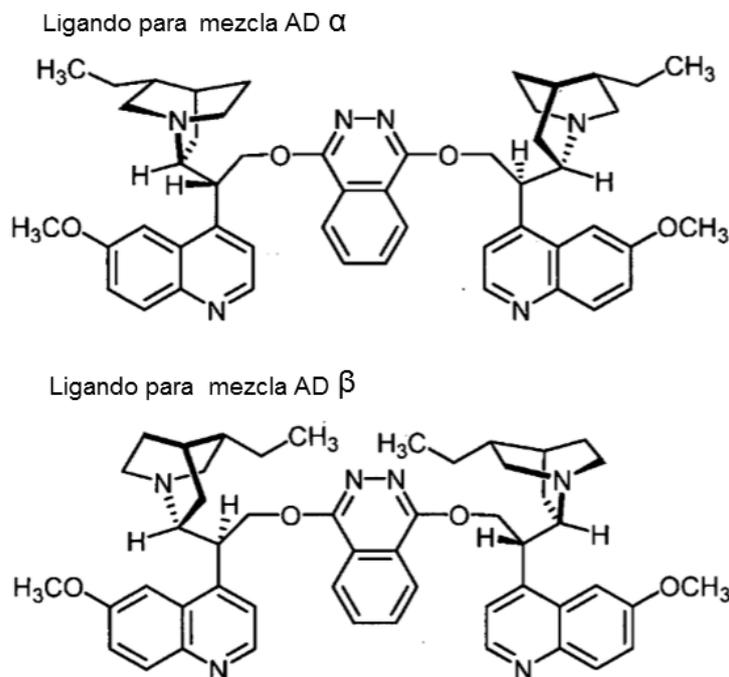
La dihidroxilación asimétrica puede realizarse como se ilustra en el Esquema 4 a continuación, donde se muestra un compuesto de fórmula 3 como material de partida y donde R_1 , R_4 y L son como se definió anteriormente. El compuesto de fórmula 6 también podría servir como material de partida en el Esquema 4.

Esquema 4



Como se demuestra en el Esquema 4, la estereoquímica del diol resultante depende de la quiralidad del ligando empleado en la mezcla AD como se describe en, por ejemplo, Sharpless *et al.*, *J. Org. Chem.* 57:2768-2771 (1992) y Los Esquemas 1.14 y 1.15 de la Publicación de Solicitud de Patente N.º 2009/0170868 A1. La mezcla AD se compone de los siguientes componentes: osmiato de potasio (K₂OsO₂(OH)₄), ferricianuro de potasio (K₃Fe(CN)₆), carbonato de potasio (K₂CO₃) y los ligandos quirales como se muestra en el Esquema 5. En una realización, la reacción produce un diol quiral que tiene un exceso enantiomérico (ee) de al menos aproximadamente el 80 %. En otra realización, la reacción produce un diol quiral que tiene un % de ee de al menos aproximadamente el 90 %. En otra realización, la reacción produce un diol quiral que tiene un % de ee de al menos aproximadamente el 93 %. En otra realización, la reacción produce un diol quiral que tiene un % de ee de al menos aproximadamente el 94 %. En otra realización, la reacción produce un diol quiral que tiene un % de ee de al menos aproximadamente el 95 %. En otra realización, la reacción produce un diol quiral que tiene un % de ee de mayor del 95 % (por ejemplo, del 95,1 % al 99,9 %). En otra realización, la reacción produce un diol quiral que tiene un % de ee de al menos aproximadamente el 96 %. En otra realización, la reacción produce un diol quiral que tiene un % de ee de más del 96 % (por ejemplo, del 96,1 % al 99,9 %). En otra realización, la reacción produce un diol quiral que tiene un % de ee de al menos aproximadamente el 97 %. En otra realización, la reacción produce un diol quiral que tiene un % de ee de más del 97 % (por ejemplo, del 97,1 % al 99,9 %).

Esquema 5

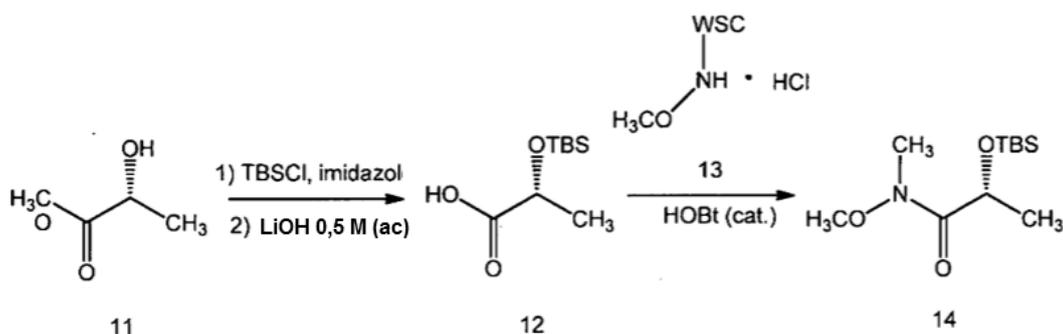


4.4.2.2 Preparación de dioles quirales a través de amidas de Weinreb

Los diastereómeros de los compuestos de fórmulas 10a y 10b pueden prepararse mediante una vía de síntesis alternativa. Un ejemplo de una vía alternativa de este tipo se representa en los Esquemas 6-10, a continuación. Una amida de Weinreb de fórmula 14 se prepara primero mediante medios convencionales, como se muestra en el Esquema 6.

5

Esquema 6



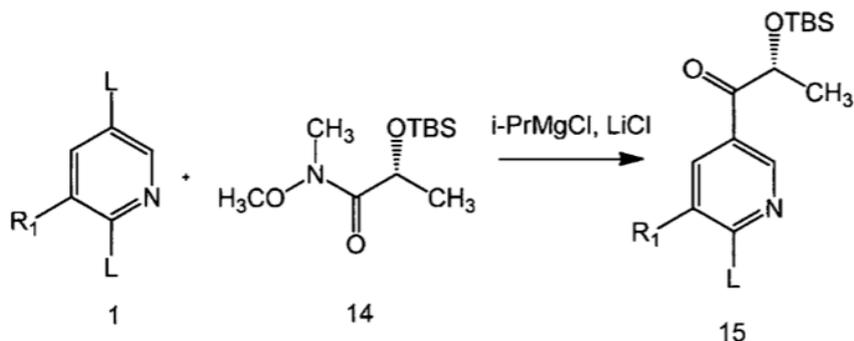
10

En el Esquema 6, la protección del grupo hidroxilo del compuesto de fórmula 11 con un grupo *tert*-butildimetilsililo (TBS) seguido de hidrólisis proporciona un compuesto de fórmula 12. La reacción de un compuesto de fórmula 12 con un compuesto de fórmula 13 (donde WSC es 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etil-carbodiimida) proporciona un compuesto de fórmula 14. Los compuestos de fórmula 11 y 13 están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica.

15

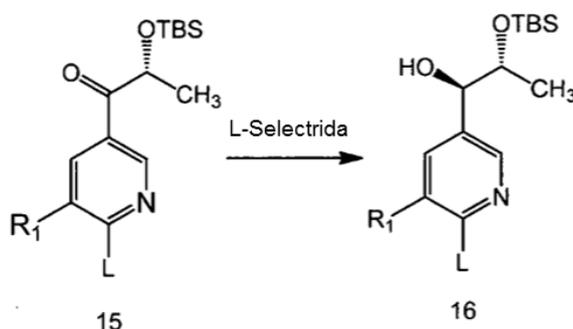
Después, el compuesto de fórmula 14 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 1 en presencia de cloruro de *iso*-propilmagnesio y cloruro de litio para producir un compuesto de fórmula 15, como se muestra en el Esquema 7, donde R_1 y L son como se definió anteriormente.

Esquema 7



La reducción diastereoselectiva del compuesto de fórmula 15 con el agente reductor de organoborano L-selectrida produce un compuesto de fórmula 16, como se muestra en el Esquema 8.

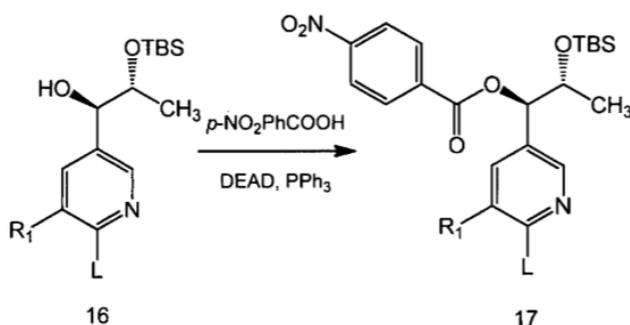
Esquema 8



- 5 La reacción se realiza preferiblemente en un sistema de disolvente mixto tal como hexano/THF a una temperatura baja (por ejemplo, $-78\text{ }^\circ\text{C}$).

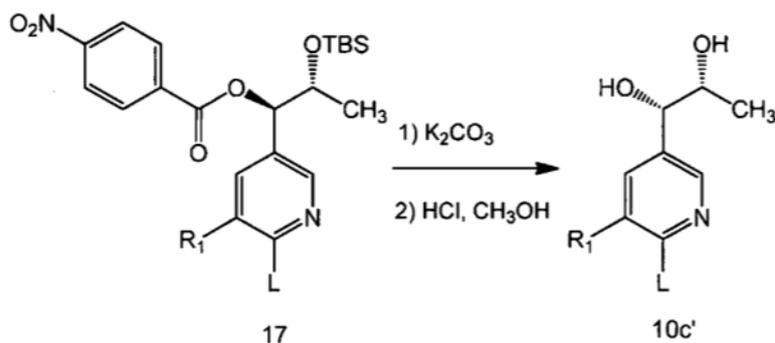
Después, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 16 con ácido 4-nitrobenzoico en presencia de trifetilfosfina y azodicarboxilato de dietilo (DEAD) para producir un compuesto de fórmula 17, como se muestra en el Esquema 9.

Esquema 9



- 10 La hidrólisis básica del compuesto de fórmula 17 seguida de la eliminación del grupo TBS proporciona un compuesto de fórmula 10c' como se muestra en el Esquema 10, donde el sufijo "prima" (" ' ") representa que R_4 es $-\text{CH}_3$. El exceso enantiomérico (ee) del compuesto de fórmula 10c' es al menos aproximadamente el 80 % y/o los valores de % de ee como se estableció anteriormente con respecto al Esquema 4.

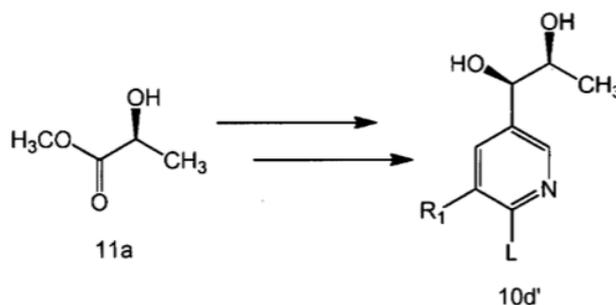
Esquema 10



Se apreciará que cuando el enantiómero del compuesto de fórmula 11 (véase el Esquema 6), es decir, el compuesto 11a, se emplea como un material de partida, después, el enantiómero del compuesto de fórmula 10c', es decir, el compuesto 10d', se produce como se muestra en el Esquema 11, siguiendo las etapas como se muestra en los Esquemas 6-10.

5

Esquema 11



El exceso enantiomérico (ee) del compuesto de fórmula 10d' es de al menos aproximadamente el 80 % y/o los valores de % de ee como se estableció anteriormente con respecto al Esquema 4. Los compuestos de fórmula 11a están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica.

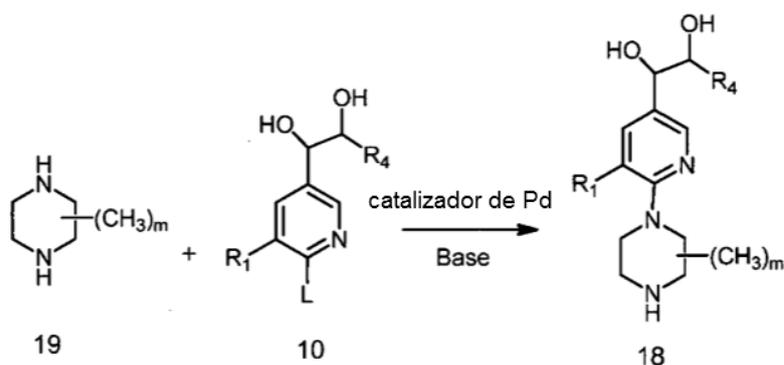
10 4.4.2.3 Preparación de dioles racémicos

Pueden prepararse dioles racémicos mediante métodos conocidos en la técnica empleando tetraóxido de osmio (OsO_4) y *N*-óxido de *N*-metil morfolina (NMO) en una solución de acetona acuosa.

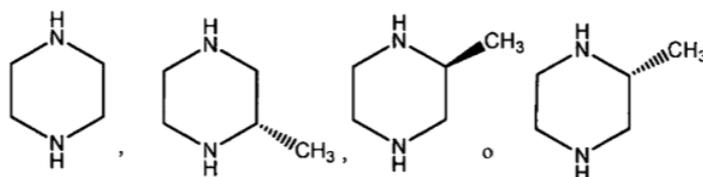
4.4.3 Métodos para acoplar piridinas sustituidas a piperazinas

15 Un compuesto de fórmula 18 puede prepararse mediante la adición de un compuesto de fórmula 10 a un compuesto de fórmula 19 en presencia de un catalizador de paladio, como se representa en el Esquema 12, donde R_1 , R_4 , m y L son como se definió anteriormente.

Esquema 12

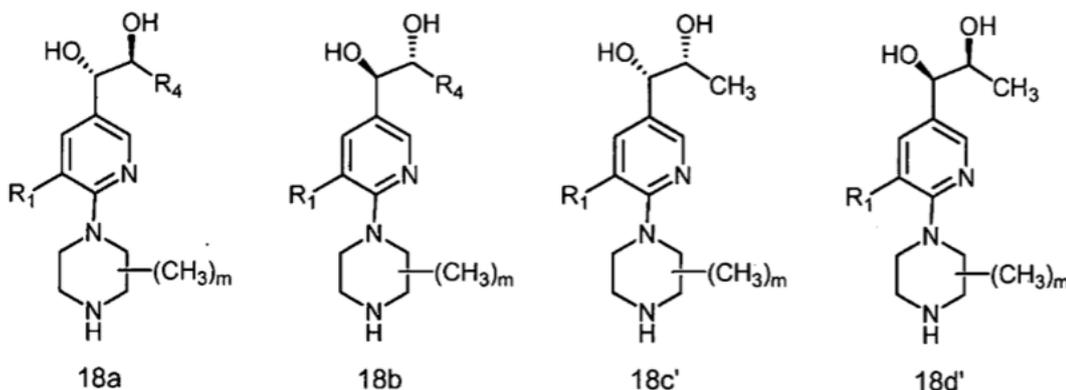


Se apreciará que de acuerdo con la descripción, el compuesto de fórmula 19 tiene una de las siguientes estructuras:



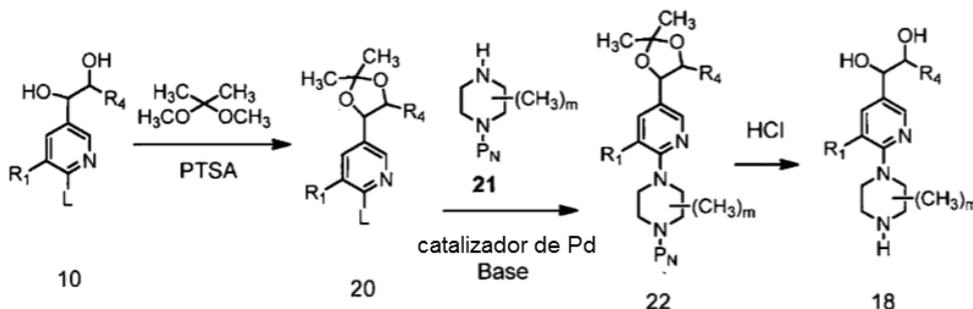
Los compuestos de fórmula 19 están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica. Se apreciará además que el compuesto de fórmula 19 puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula 10a, 10b, 10c' o 10d' para producir un compuesto de fórmula 18a, 18b, 18c' o 18d', respectivamente.

5



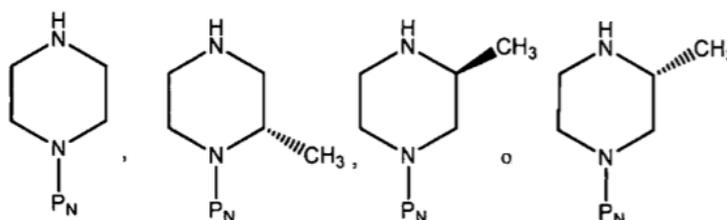
En una realización alternativa, el compuesto de fórmula 18 puede obtenerse como se muestra en el Esquema 13, donde R₁, R₄, m y L son como se definió anteriormente y P_N es un grupo protector de nitrógeno (por ejemplo, BOC).

Esquema 13



10 En esta realización, los grupos hidroxilo del compuesto de fórmula 10 se protegen para proporcionar un compuesto de fórmula 20 antes de acoplar el compuesto de fórmula 20 al compuesto de fórmula 21. Dicha protección se logra a través de la adición al compuesto de fórmula 10 de 2,2-dimetoxipropano en presencia de monohidrato de ácido *para*-tolueno sulfónico (PTSA) para proporcionar el compuesto de fórmula 20. El compuesto de fórmula 20 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 21 en presencia de un catalizador de paladio y una base para proporcionar un compuesto de fórmula 22. Después, el compuesto de fórmula 22 se hace reaccionar con un exceso de ácido, por ejemplo, HCl, para proporcionar el compuesto desprotegido de fórmula 18. Se apreciará que de acuerdo con la descripción, el compuesto de fórmula 21 tiene una de las estructuras siguientes:

15



Los compuestos de fórmula 21 están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica. Se apreciará adicionalmente que el compuesto de fórmula 10 puede reemplazarse por el compuesto de fórmula 10a, 10b, 10c' o 10d' en el Esquema 13 para producir un compuesto de fórmula 18a, 18b,

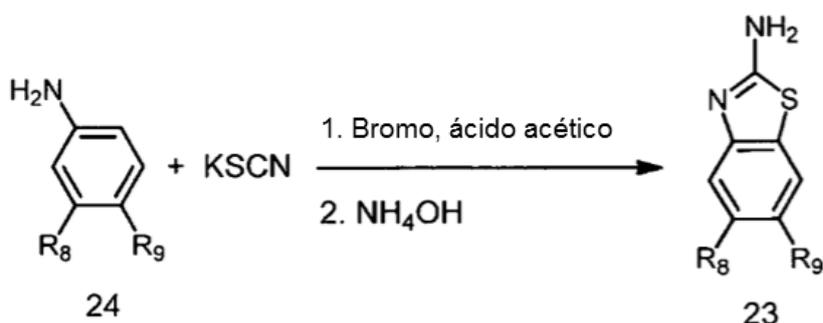
20

18c' o 18d', respectivamente. En estas realizaciones, el exceso enantiomérico (ee) del compuesto de fórmula 18a (o 18b o 18c' o 18d') es al menos de aproximadamente el 80 % y/o los valores de % de ee como se estableció anteriormente con respecto al Esquema 4.

4.4.4 Métodos para preparar benzotiazol-2-aminas de Fórmula 23

- 5 Un compuesto de fórmula 23 puede prepararse mediante la adición de tiocianato de potasio, bromo y ácido acético a un compuesto de fórmula 24 como se representa en el Esquema 14, donde R_8 y R_9 son como se definió anteriormente. El compuesto de fórmula 23 se precipita en la solución después de la adición de hidróxido de amonio. Los compuestos de fórmula 24 están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Esquema 14

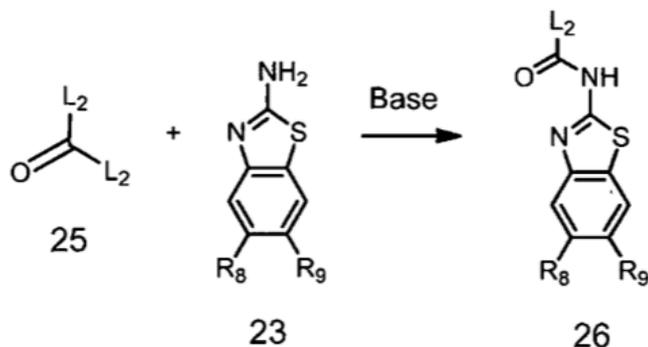


10

4.4.5 Métodos para preparar carboxamidas de Fórmula 26

- 15 Un compuesto de fórmula 26 pueden prepararse mediante la adición de un compuesto de fórmula 23 a un compuesto de fórmula 25 en presencia de una base, tal como TEA o DIEA, como se representa en el Esquema 15, donde R_1 , R_4 , R_8 , R_9 y m son como se definió anteriormente y cada L_2 es un grupo saliente seleccionado independientemente de fenilo, 4-nitrofenilo y imidazol-1-ilo. Los compuestos de fórmula 25 están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica.

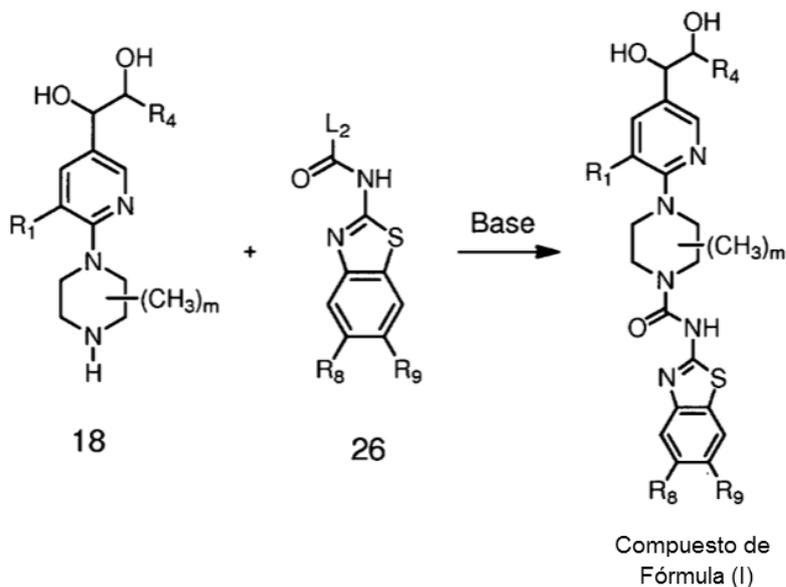
Esquema 15



4.4.6 Métodos para preparar derivados de piperazina de Fórmula (I)

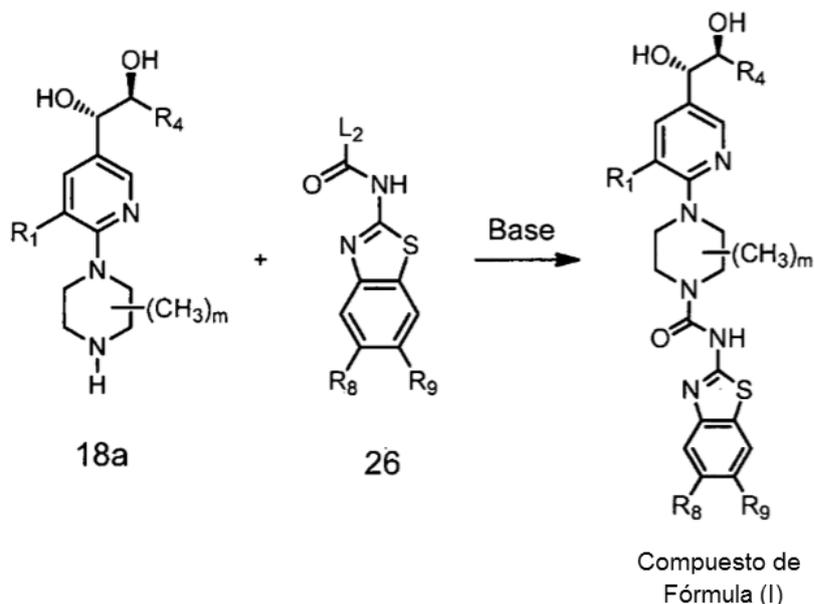
- 20 Un Compuesto de Fórmula (I) puede prepararse mediante la adición de un Compuesto de Fórmula 26 a un compuesto de fórmula 18 como se representa en el Esquema 16, donde R_1 , R_4 , R_8 , R_9 , m y L_2 son como se definió anteriormente.

Esquema 16



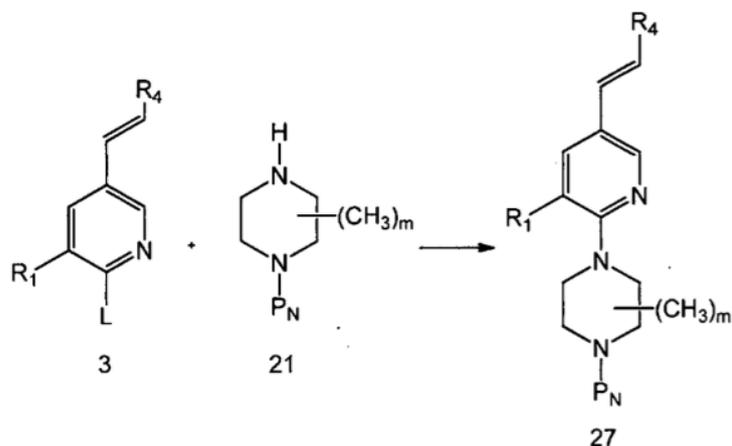
En ciertas realizaciones, la reacción se realiza en DCM o un disolvente orgánico aprótico. En ciertas realizaciones, un Compuesto de Fórmula 18a, 18b, 18c' o 18d' se trata con un Compuesto de Fórmula 26 para producir un diol enantioméricamente enriquecido, tal como se ejemplifica en el Esquema 17 no limitante para un Compuesto de Fórmula 18a, donde R₁, R₄, R₈, R₉, m y L₂ son como se definió anteriormente. En estas realizaciones, el exceso enantiomérico (ee) del Compuesto de Fórmula (I) es al menos aproximadamente el 80 %. En otra realización, la reacción produce un Compuesto de Fórmula (I) que tiene un % de ee de al menos aproximadamente el 90 %. En otra realización, la reacción produce un Compuesto de Fórmula (I) que tiene un % de ee de al menos aproximadamente el 93 %. En otra realización, la reacción produce un Compuesto de Fórmula (I) que tiene un % de ee de al menos aproximadamente el 94 %. En otra realización, la reacción produce un Compuesto de Fórmula (I) que tiene un % de ee de al menos aproximadamente el 95 %. En otra realización, la reacción produce un Compuesto de Fórmula (I) que tiene un % de ee de más del 95 % (por ejemplo, del 95,1 % al 99,9 %). En otra realización, la reacción produce un Compuesto de Fórmula (I) que tiene un % de ee de al menos aproximadamente el 96 %. En otra realización, la reacción produce un Compuesto de Fórmula (I) que tiene un % de ee de más del 96 % (por ejemplo, del 96,1 % al 99,9 %). En otra realización, la reacción produce un Compuesto de Fórmula (I) que tiene un % de ee de al menos aproximadamente el 97 %. En otra realización, la reacción produce un Compuesto de Fórmula (I) que tiene un % de ee de más del 97 % (por ejemplo, del 97,1 % al 99,9 %).

Esquema 17



Se apreciará que pueden emplearse métodos alternativos para preparar Compuestos de Fórmula (I). Por ejemplo, como se muestra en el Esquema 18 puede añadirse un Compuesto de Fórmula 3 a un Compuesto de Fórmula 21 para producir un Compuesto de Fórmula 27, por ejemplo, mediante el método de la etapa 2 del Esquema 13, donde R_1 , R_4 , m y P_N son como se definió anteriormente.

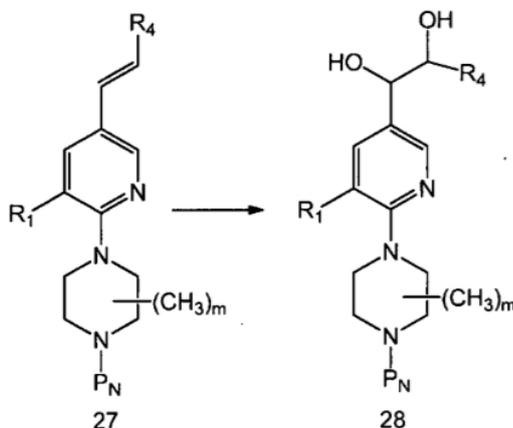
Esquema 18



5

Después, el Compuesto de Fórmula 27 se dihidroxila, por ejemplo, mediante el método del Esquema 4, los Esquemas 6-10 o el Esquema 11, para producir un Compuesto de Fórmula 28 como se muestra en el Esquema 19, donde R_1 , R_4 , m y P_N son como se definió anteriormente.

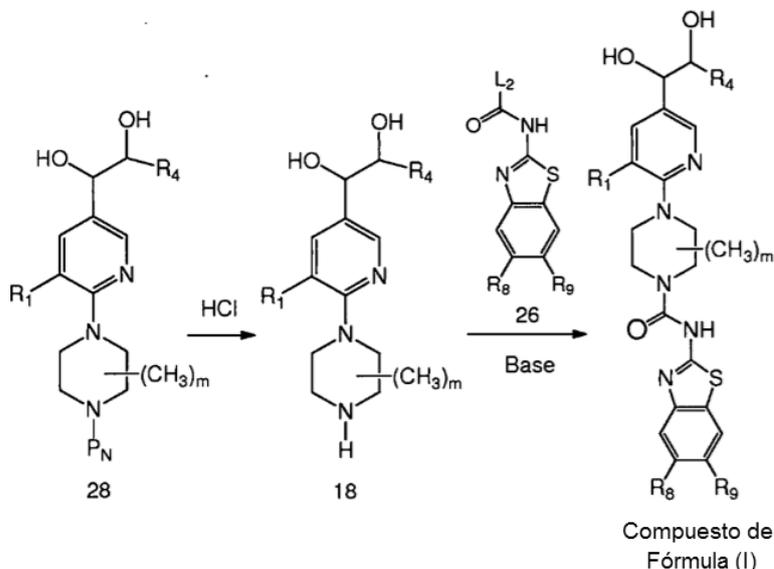
Esquema 19



10 Por ejemplo, la reacción representada en el Esquema 19 puede realizarse de una manera enantioselectiva empleando condiciones de reacción descritas en el Esquema 4. Como alternativa, un diol racémico puede prepararse mediante métodos conocidos en la técnica empleando tetraóxido de osmio (OsO_4) y N-óxido de N-metil morfolina (NMO) en una solución acuosa de acetona.

15 Como se representa en el Esquema 20, donde R_1 , R_4 , R_8 , R_9 , m , P_N y L_2 son como se definió anteriormente, el Compuesto de Fórmula 28 se desprotege con un exceso de ácido, por ejemplo, HCl, para proporcionar un Compuesto de Fórmula 18, por ejemplo, mediante el método de la etapa 3 del Esquema 13. La reacción del Compuesto de Fórmula 18 con un Compuesto de Fórmula 26 en presencia de una base (véase, por ejemplo, los Esquemas 16 y 17) proporciona un Compuesto de Fórmula (I).

Esquema 20



El progreso de la reacción o reacciones anteriores puede controlarse empleando técnicas analíticas convencionales, incluyendo, pero no limitadas a, cromatografía líquida de alta presión (HPLC), cromatografía en columna, cromatografía en capa fina (CCF), cromatografía de gases (CG), espectrometría de masas (EM) y espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN), tales como RMN ^1H y RMN ^{13}C . Los Compuestos de Fórmula (I) pueden aislarse y tratarse aún más si se desea. En una realización, el Compuesto de Fórmula (I) se aísla retirando el disolvente a presión reducida. En otra realización, el Compuesto de Fórmula (I) se aísla mediante extracción. Los Compuestos de Fórmula (I) pueden tratarse adicionalmente, por ejemplo, mediante cromatografía en columna o recristalización.

Los disolventes orgánicos apróticos adecuados para su uso en los métodos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, DCM, DMSO, cloroformo, tolueno, benceno, acetonitrilo, tetracloruro de carbono, pentano, hexano, ligroína y éter dietílico. En una realización, el disolvente orgánico aprótico es DCM.

Uno o más hidrógenos, carbonos u otros átomos de un Compuesto de Fórmula (I) pueden reemplazarse por un isótopo del hidrógeno, carbono u otro u otros átomos. Dichos compuestos, que están incluidos en la descripción, son útiles, por ejemplo, como herramientas de investigación y diagnóstico en estudios farmacocinéticos del metabolismo y en ensayos de unión.

4.5 Usos terapéuticos de Compuestos de Fórmula (I)

De acuerdo con la descripción, los Compuestos de Fórmula (I) se administran a un animal que necesite tratamiento o prevención de una afección.

En una realización, una cantidad eficaz de un Compuesto de Fórmula (I) puede emplearse para tratar o prevenir cualquier afección tratable o prevenible mediante la inhibición de TRPV1. Los ejemplos de afecciones que son tratables o prevenibles mediante la inhibición de TRPV1 incluyen, pero no se limitan al dolor, por ejemplo, el dolor asociado a la osteoartritis, la osteoartritis, la MI, una úlcera, la EII y/o el SII. Los Compuestos de Fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden emplearse para tratar o prevenir el dolor agudo o crónico. Los ejemplos del dolor que puede tratarse o prevenirse empleando un Compuesto de Fórmula (I) incluyen, pero no se limitan al dolor por cáncer, el dolor neuropático, el dolor de parto, el dolor de infarto de miocardio, el dolor pancreático, el dolor cólico, el dolor postoperatorio, el dolor de cabeza, el dolor muscular, el dolor artrítico y el dolor asociado a una enfermedad periodontal, incluyendo la gingivitis y la periodontitis.

Los Compuestos de Fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, también pueden emplearse para tratar o prevenir el dolor asociado a la inflamación o a una enfermedad inflamatoria en un animal. Dicho dolor puede surgir cuando existe una inflamación del tejido corporal que puede ser una respuesta inflamatoria local y/o una inflamación sistémica. Por ejemplo, los Compuestos de Fórmula (I) pueden emplearse para tratar o prevenir el dolor asociado a enfermedades inflamatorias incluyendo, pero no limitadas a: rechazo de trasplante de órganos; lesión por reoxigenación resultado del trasplante de órganos (véase Grupp *et al.*, "Protection against Hypoxia-reoxygenation in the Absence of Poly (ADP-ribose) Synthetase in Isolated Working Hearts", *J. Mol. Cell Cardiol.* 31:297-303 (1999)) incluyendo, pero no limitado a, el trasplante de corazón, pulmón, hígado o riñón; enfermedades inflamatorias crónicas de las articulaciones, incluyendo artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades óseas asociadas al aumento de la resorción ósea; enfermedades inflamatorias intestinales, tales como ileítis, colitis ulcerosa, síndrome de Barrett y enfermedad de Crohn; enfermedades pulmonares inflamatorias,

- tales como asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias; enfermedades inflamatorias del ojo, incluyendo distrofia corneal, tracoma, oncocercosis, uveítis, oftalmítis simpática y endoftalmítis; enfermedades inflamatorias crónicas de las encías, incluyendo gingivitis y periodontitis; tuberculosis; lepra; enfermedades inflamatorias del riñón, incluyendo complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; enfermedades inflamatorias de la piel, incluyendo esclerodermatitis, psoriasis y eccema; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, incluyendo enfermedades crónicas desmielinizantes del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración relacionada con el SIDA y enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomiелitis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y encefalitis viral o autoinmune; enfermedades autoinmunes, incluyendo la diabetes mellitus de tipo I y de tipo II; complicaciones diabéticas, incluyendo, pero no limitadas a, catarata diabética, glaucoma, retinopatía, nefropatía (tal como microalbuminuria y nefropatía diabética progresiva), polineuropatía, mononeuropatías, neuropatía autonómica, gangrena de los pies, enfermedad arterial coronaria aterosclerótica, enfermedad arterial periférica, coma hiperglucémico-hiperosmolar no cetónico, úlceras en los pies, problemas en las articulaciones y una complicación de la membrana mucosa o de la piel (tal como una infección, una espinilla, una infección por candida o necrobiosis lipóidica diabética); vasculitis por inmunocomplejos y lupus eritematoso sistémico (LES); enfermedades inflamatorias del corazón, tales como cardiomiopatía, enfermedad isquémica del corazón, hipercolesterolemia y aterosclerosis; así como diversas otras enfermedades que pueden tener componentes inflamatorios significativos, incluyendo preeclampsia, insuficiencia hepática crónica, traumatismo cerebral y de la médula espinal y cáncer. Los Compuestos de Fórmula (I) también pueden emplearse para inhibir, tratar o prevenir el dolor asociado a la enfermedad inflamatoria que puede, por ejemplo, ser una inflamación sistémica del cuerpo, ejemplificada por el choque gram-positivo o gram negativo, el choque hemorrágico o anafiláctico o el choque inducido por la quimioterapia contra el cáncer en respuesta a citocinas proinflamatorias, por ejemplo, el choque asociado a citocinas proinflamatorias. Dicho choque puede ser inducido, por ejemplo, por un agente quimioterápico que se administrarla como un tratamiento para el cáncer.
- Los Compuestos de Fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, también pueden emplearse para tratar o prevenir el dolor asociado a la lesión nerviosa (es decir, dolor neuropático). El dolor neuropático crónico es una patología heterogénea con una etiología poco clara. En el dolor neuropático crónico, el dolor puede estar mediado por múltiples mecanismos. Este tipo de dolor surge generalmente de la lesión en el tejido nervioso periférico o central. Los síndromes incluyen el dolor asociado a la lesión de la médula espinal, la esclerosis múltiple, la neuralgia post-herpética, la neuralgia del trigémino, el dolor del miembro fantasma, la causalgia y la distrofia simpática refleja, y la lumbalgia. El dolor crónico es diferente del dolor agudo en que los pacientes con dolor neuropático crónico padecen las sensaciones dolorosas anormales que pueden describirse como dolor espontáneo, la quemazón superficial continua y/o el dolor vago. El dolor puede ser provocado por la hiperalgesia por calor, frío y mecánica o por la alodinia por calor, frío o mecánica.
- El dolor neuropático crónico puede ser provocado por una lesión o infección de los nervios sensoriales periféricos. Incluye, pero está no limitado al dolor por traumatismo de nervios periféricos, infección por virus del herpes, diabetes mellitus, causalgia, avulsión del plexo, neuroma, amputación de miembros y vasculitis. El dolor neuropático también puede ser provocado por daño nervioso por alcoholismo crónico, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, hipotiroidismo, uremia o deficiencias de vitaminas. El ictus (espinal o cerebral) y la lesión de la médula espinal también pueden inducir dolor neuropático. El dolor neuropático relacionado con el cáncer es resultado de la compresión de los nervios adyacentes, el cerebro o la médula espinal por el crecimiento del tumor. Además, los tratamientos contra el cáncer, incluyendo la quimioterapia y la radioterapia, pueden causar lesiones nerviosas. El dolor neuropático incluye pero no se limita al dolor causado por una lesión nerviosa tal como, por ejemplo, el dolor que padecen los diabéticos.
- Los Compuestos de Fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden emplearse para tratar o prevenir una migraña incluyendo, pero no limitada a, la migraña sin aura ("migraña común"), la migraña con aura ("migraña clásica"), la migraña sin cefalea, la migraña basilar, la migraña hemipléjica familiar, el infarto migrañoso y la migraña con aura prolongada.
- Los Compuestos de Fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden emplearse para tratar o prevenir el dolor asociado a la osteoartritis. La osteoartritis (OA), también conocida como osteoartrosis, artritis degenerativa o enfermedad degenerativa de las articulaciones, es un grupo de anomalías mecánicas que implican la degradación de las articulaciones, incluyendo el cartílago articular y el hueso subcondral. Los ejemplos de OA tratables o prevenibles empleando los Compuestos de Fórmula (I) incluyen, pero no se limitan al dolor en las articulaciones, la rigidez de las articulaciones, la sensibilidad articular, el bloqueo de la articulación y la efusión de la articulación.
- Los Compuestos de Fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden emplearse para tratar o prevenir la MI. Los ejemplos de MI tratables o prevenibles empleando los Compuestos de Fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, la incontinencia imperiosa, la incontinencia de esfuerzo, la incontinencia por rebosamiento, la incontinencia neurogénica y la incontinencia total.
- Los Compuestos de Fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden emplearse para tratar o prevenir una úlcera. Los ejemplos de úlceras tratables o prevenibles empleando los Compuestos de Fórmula

(I) incluyen, pero no se limitan a, una úlcera duodenal, una úlcera gástrica, una úlcera marginal, una úlcera esofágica o una úlcera de estrés.

Los Compuestos de Fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden emplearse para tratar o prevenir la EII, incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

- 5 Los Compuestos de Fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden emplearse para tratar o prevenir el SII. Los ejemplos de SII tratables o prevenibles empleando los Compuestos de Fórmula (I) incluyen, pero no se limitan al SII de tipo colon espástico y al SII con estreñimiento predominante.

Los solicitantes creen que los Compuestos de Fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, son antagonistas de TRPV1. La descripción también se refiere a métodos para inhibir la función de TRPV1 en una célula que comprende poner en contacto una célula capaz de expresar TRPV1 con una cantidad eficaz de un Compuesto de Fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Este método puede emplearse *in vitro*, por ejemplo, como un ensayo para seleccionar células que expresan TRPV1 y, por consiguiente, son útiles como parte de un ensayo para seleccionar compuestos útiles para tratar o prevenir el dolor, por ejemplo, el dolor asociado a la osteoartritis, la osteoartritis, la MI, una úlcera, la EII o el SII. El método también es útil para inhibir la función de TRPV1 en una célula *in vivo*, en un animal, un ser humano en una realización, poniendo en contacto una célula, en un animal, con una cantidad eficaz de un Compuesto de Fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el método es útil para tratar o prevenir el dolor en un animal. En otra realización, el método es útil para tratar o prevenir la MI en un animal. En otra realización, el método es útil para tratar o prevenir una úlcera en un animal. En otra realización, el método es útil para tratar o prevenir la EII en un animal. En otra realización, el método es útil para tratar o prevenir el SII en un animal.

Los ejemplos de tejido que comprenden células capaces de expresar TRPV1 incluyen, pero no se limitan a tejido neuronal, cerebral, renal, del urotelio y de la vejiga. Los métodos para realizar ensayos con células que expresan TRPV1 son conocidos en la técnica.

4.6 Administración terapéutica/profiláctica y composiciones de la descripción

- 25 Debido a su actividad, los Compuestos de Fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, son ventajosamente útiles en medicina veterinaria y humana. Como se describió anteriormente, los Compuestos de Fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, son útiles para tratar o prevenir una afección.

30 Cuando se administran a un animal, los Compuestos de Fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una realización, se administran como un componente de una composición que comprende un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables. Las composiciones, que comprenden un Compuesto de Fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden administrarse por vía oral. Los Compuestos de Fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, también pueden administrarse por cualquier otra vía conveniente, por ejemplo, por infusión o inyección en bolo, por absorción a través del epitelio o revestimientos mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, rectal e intestinal, etc.) y pueden administrarse junto con otro agente terapéuticamente activo. La administración puede ser sistémica o local. Se conocen diversos sistemas de administración, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc., y pueden emplearse para administrar el Compuesto de Fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Los métodos de administración incluyen, pero no se limitan a la administración intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, por inhalación o tópica, particularmente a los oídos, la nariz, los ojos o la piel. El modo de administración se deja a discreción del médico. En la mayoría de casos, la administración dará como resultado la liberación de Compuestos de Fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el torrente sanguíneo. En realizaciones específicas, puede ser deseable administrar los Compuestos de Fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, a nivel local. Esto puede lograrse, por ejemplo y no a modo de limitación, por infusión local durante la cirugía, la aplicación tópica, por ejemplo, junto con un apósito para heridas después de la cirugía, por inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio o enema o por medio de un implante, siendo dicho implante de un material poroso, no poroso o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas sialásticas o fibras.

55 En ciertas realizaciones, puede ser deseable introducir los Compuestos de Fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el sistema nervioso central o el tracto gastrointestinal mediante cualquier vía adecuada, incluyendo la intraventricular, intratecal y la inyección epidural y un enema. La inyección intraventricular puede facilitarse mediante un catéter intraventricular, por ejemplo, unido a un depósito, tal como un depósito Ommaya. La administración pulmonar también puede emplearse, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador o nebulizador y la formulación con un agente de aerosolización o mediante perfusión en un fluorocarbono o tensioactivo pulmonar sintético. En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) pueden formularse como un supositorio, con aglutinantes y excipientes tradicionales tales como triglicéridos. En otra realización, los

Compuestos de Fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden administrarse en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer, "New Methods of Drug Delivery", *Science* 249:1527-1533 (1990); López-Berestein, "Treatment of Systemic Fungal Infections with Liposomal-Amphotericin B", *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, págs. 317-327 (1989); y Treat et al., "Liposome encapsulated doxorubicin – preliminary results of phase I and phase II trials" *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, págs. 353-365 (1989).

En otra realización más, los Compuestos de Fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden administrarse en un sistema de liberación controlada o un sistema de liberación sostenida (véase, por ejemplo, Goodson, "Dental Applications", págs. 115-138 en *Medical Applications of Controlled Release, Vol. 2, Applications and Evaluation*, Langer y Wise, eds., CRC Press (1984), a continuación en la presente memoria "Goodson"). Pueden emplearse otros sistemas de liberación controlada o sostenida analizados en el estudio de Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990). En una realización, puede emplearse una bomba (Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Sefton, "Implantable Pumps", en *CRC Crit. Rev. Biomed. Eng.* 14(3):201-240 (1987); Buchwald et al., "Long-term, Continuous Intravenous Heparin Administration by an Implantable Infusion Pump in Ambulatory Patients with Recurrent Venous Thrombosis" *Surgery*. 88:507-516 (1980); y Saudek et al., "A Preliminary Trial of the Programmable Implantable Medication System for Insulin Delivery" *New Engl. J. Med* 321:574-579 (1989)). En otra realización, pueden emplearse materiales poliméricos (véase Goodson; Smolen et al., "Drug Product Design and Performance", *Bioavailability Bioavailability Vol 1*, John Wiley & Sons, Nueva York (1984); Langer et al., "Chemical and Physical Structure of Polymers as Carriers for Controlled Release of Bioactive Agents: A Review", *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* C23(1):61-126 (1983); Levy et al., "Inhibition of Calcification of Bioprosthetic Heart Valves by Local Controlled-Release Diphosphonate", *Science* 228:190-192 (1985); During et al., "Controlled Release of Dopamine from a Polymeric Brain Implant: In Vivo Characterization", *Ann. Neurol.* 25:351-356 (1989); y Howard et al., "Intracerebral drug delivery in rats with lesion-induced memory deficits", *J. Neurosurg.* 71:105 (1989)). En otra realización más, puede colocarse un sistema de liberación controlada o sostenida en las proximidades de un objetivo de los Compuestos de Fórmula (I), por ejemplo, la columna vertebral, el cerebro o el tracto gastrointestinal, requiriendo de este modo solo una fracción de la sistémica dosis.

Las composiciones pueden comprender opcionalmente una cantidad adecuada de un excipiente farmacéuticamente aceptable con el fin de proporcionar la forma para la administración apropiada al animal. Un excipiente farmacéutico de este tipo puede ser un diluyente, un agente de suspensión, un solubilizante, un aglutinante, un disgregante, un conservante, un agente colorante, un lubricante y similares. El excipiente farmacéutico puede ser un líquido, tal como agua o un aceite, incluyendo los de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como el aceite de cacahuete, el aceite de soja, el aceite mineral, le aceite de sésamo y similares. El excipiente farmacéutico puede ser solución salina, goma arábiga, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Además, puede emplearse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. En una realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable es estéril cuando se administra a un animal. El agua es un excipiente particularmente útil cuando un Compuesto de Fórmula (I) se administra por vía intravenosa. También pueden emplearse soluciones salinas y las soluciones acuosas de dextrosa y glicerol como excipientes líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos adecuados también incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Las composiciones, si se desea, también pueden contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes o agentes tamponantes del pH. Se describen ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden emplearse para formular formas de dosificación orales en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, (Amer. Pharmaceutical Ass'n, Washington, DC, 1986).

Las composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsión, comprimidos, píldoras, microgránulos, multipartículas, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, multipartículas, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, pulverizaciones, suspensiones o cualquier otra forma adecuada para su uso. En una realización, la composición está en forma de una cápsula (véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. N.º 5.698.155). Se describen otros ejemplos de excipientes farmacéuticos adecuados por Radebough et al., "Preformulation", págs. 1447-1676 en *Remington's Pharmaceutical Sciences Vol. 2* (Gennaro, ed., 19ª ed., Mack Publishing, Easton, PA, 1995).

En una realización, los Compuestos de Fórmula (I) se formulan de acuerdo con procedimientos habituales como una composición adaptada para la administración oral a seres humanos. Un Compuesto de Fórmula (I) que se administra por vía oral puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, comprimidos oblongos, pastillas para chupar, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, gránulos, polvos, emulsiones, jarabes o elixires, por ejemplo. Cuando un Compuesto de Fórmula (I) se incorpora en comprimidos orales, dichos comprimidos pueden comprimirse, triturarse en comprimidos, recubrirse con recubrimiento entérico, recubrirse con azúcar, recubrirse con película, formarse por compresiones múltiples o formarse por múltiples capas. Se describen técnicas y composiciones para hacer formas de dosificación orales sólidas en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Lieberman et al., eds, 2ª ed., Marcel Dekker, Inc., 1989 y 1990.). También se describen técnicas y composiciones para hacer comprimidos (comprimidos y moldeados), cápsulas (de gelatina dura y blanda) y píldoras por King, "Tablets, Capsules, and Pills", págs. 1553-1593, en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Osol, ed., 16ª ed., Mack Publishing, Easton, PA, 1980).

Las formas de dosificación orales líquidas incluyen soluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones y soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes, que contienen opcionalmente uno o más disolventes, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes y similares adecuados. Se describen técnicas y composiciones para la fabricación de formas de dosificación orales líquidas en *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems* (Lieberman *et al.*, eds, 2ª ed., Marcel Dekker, Inc., 1996 y 1998).

Cuando un Compuesto de Fórmula (I) se va a inyectar parenteralmente, éste puede estar, por ejemplo, en forma de una solución estéril isotónica. Como alternativa, cuando un Compuesto de Fórmula (I) se va a inhalar, puede formularse en un aerosol seco o puede formularse en una solución acuosa o parcialmente acuosa.

Un Compuesto de Fórmula (I) administrado por vía oral puede contener uno o más agentes, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria o cereza; agentes colorantes; y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente agradable al paladar. Además, cuando están en forma de comprimido o píldora, las composiciones pueden recubrirse para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal proporcionando de este modo una acción sostenida durante un periodo de tiempo prolongado. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto accionador osmóticamente activo son también adecuadas para composiciones administradas por vía oral. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno que rodea la cápsula es absorbido por el compuesto accionador, que se hincha para desplazar el agente o la composición de agente a través de una abertura. Estas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil de administración esencialmente de orden cero en oposición a los perfiles de máximos de formulaciones de liberación inmediata. También puede emplearse un material de retardo temporal tal como el monoestearato de glicerol o el estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir excipientes convencionales tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa y carbonato de magnesio. En una realización, los excipientes son de calidad farmacéutica.

En otra realización, los Compuestos de Fórmula (I) pueden formularse para la administración intravenosa. En una realización, las composiciones para la administración intravenosa comprenden tampón acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, las composiciones también pueden incluir un agente solubilizante. Un Compuesto de Fórmula (I) para la administración intravenosa puede incluir opcionalmente un anestésico local tal como benzocaína o prilocaína para reducir el dolor en el sitio de la inyección. Generalmente, los ingredientes se suministran por separado o mezclados juntos en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en forma de un polvo liofilizado seco o un concentrado libre de agua en un recipiente herméticamente sellado tal como una ampolla o sobrecito que indique la cantidad de agente activo. Cuando un Compuesto de Fórmula (I) que se administra por infusión, puede dosificarse, por ejemplo, con una botella de infusión que contiene agua estéril de calidad farmacéutica o solución salina. Cuando un Compuesto de Fórmula (I) se administra por inyección, puede proporcionarse una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina para que los ingredientes puedan mezclarse antes de la administración.

Los Compuestos de Fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden administrarse por medios de liberación controlada o liberación sostenida o mediante dispositivos de administración que son conocidos para los expertos habituales en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las Patentes de los EE.UU. N.º: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; y 5.733.566. Dichas formas de dosificación pueden emplearse para proporcionar liberación controlada o sostenida de uno o más principios activos empleando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Pueden seleccionarse fácilmente formulaciones de liberación controlada o sostenida adecuadas, conocidas para los expertos habituales en la técnica, incluyendo las descritas en la presente memoria, para su uso con los principios activos de la descripción. Por tanto, la descripción abarca formas de dosificación unitaria individuales adecuadas para la administración oral tales como, pero no limitadas a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos oblongos, que están adaptados para la liberación controlada o sostenida.

Las composiciones farmacéuticas de liberación controlada o sostenida pueden tener un objetivo común de mejorar la terapia farmacológica sobre la lograda mediante sus equivalentes de liberación no controlada o no sostenida. En una realización, una composición de liberación controlada o sostenida comprende una cantidad mínima de un Compuesto de Fórmula (I) para curar o controlar la afección en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen la actividad prolongada del fármaco, la frecuencia de dosificación reducida y el aumento del cumplimiento del paciente. Además, las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden influir favorablemente en el tiempo de inicio de la acción u otras características, tales como las concentraciones sanguíneas del Compuesto de Fórmula (I) y por tanto pueden reducir la aparición de efectos secundarios adversos.

Las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden diseñarse para liberar inmediatamente una cantidad de un Compuesto de Fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, que produzca puntualmente el efecto terapéutico o profiláctico deseado y libere gradual y continuamente otras cantidades del

Compuesto de Fórmula (I) para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo prolongado de tiempo. Para mantener un nivel constante del Compuesto de Fórmula (I) en el cuerpo, el Compuesto de Fórmula (I) puede liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que reemplace la cantidad de Compuesto de Fórmula (I) que se metaboliza y excreta del cuerpo. La liberación controlada o sostenida de un principio activo puede estimularse mediante diversas condiciones, incluyendo, pero no limitadas a, cambios en el pH, cambios de temperatura, concentración o disponibilidad de enzimas, concentración o disponibilidad de agua u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

La cantidad del Compuesto de Fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento o la prevención de una afección puede determinarse mediante técnicas clínicas convencionales. Además, pueden emplearse ensayos *in vitro* o *in vivo* opcionalmente para ayudar a identificar intervalos de dosificación óptimos. La dosis precisa que se emplee dependerá también de la vía de administración y la gravedad de la enfermedad y puede decidirse de acuerdo con el criterio del profesional y/o de las circunstancias de cada animal. Las cantidades de dosificación eficaces adecuadas, sin embargo, en una realización, variarán de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 2500 mg/kg de peso corporal, aunque son, en otra realización, de aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal o menos. En una realización, la cantidad de dosificación eficaz varía de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal de un Compuesto de Fórmula (I); en otra realización, de aproximadamente 0,02 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal; y en otra realización, de aproximadamente 0,025 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal.

En una realización, se administra una cantidad de dosificación eficaz aproximadamente cada 24 h hasta que la afección se reduce. En otra realización, se administra una cantidad de dosificación eficaz aproximadamente cada 12 h hasta que la afección se reduce. En otra realización, se administra una cantidad de dosificación eficaz aproximadamente cada 8 h hasta que la afección se reduce. En otra realización, se administra una cantidad de dosificación eficaz aproximadamente cada 6 h hasta que la afección se reduce. En otra realización, se administra una cantidad de dosificación eficaz aproximadamente cada 4 h hasta que la afección se reduce.

Las cantidades de dosificación eficaces descritas en la presente memoria se refieren a cantidades totales administradas; es decir, si se administra más de un Compuesto de Fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, las cantidades de dosificación eficaces se corresponden con la cantidad total administrada.

Cuando se pone en contacto una célula capaz de expresar TRPV1 con un Compuesto de Fórmula (I) *in vitro*, la cantidad eficaz para inhibir la función del receptor TRPV1 en una célula variará de aproximadamente 0,01 µg/l a aproximadamente 5 mg/l; en una realización, de aproximadamente 0,01 µg/l a aproximadamente 2,5 mg/l; en otra realización, de aproximadamente 0,01 µg/l a aproximadamente 0,5 mg/l; y en otra realización, de aproximadamente 0,01 µg/l a aproximadamente 0,25 mg/l, de una solución o suspensión de un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables. En una realización, el volumen de solución o suspensión que comprende el Compuesto de Fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 0,01 µl a aproximadamente 1 ml. En otra realización, el volumen de solución o suspensión es de aproximadamente 200 µl.

Los Compuestos de Fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden ensayarse *in vitro* para determinar la actividad terapéutica o profiláctica deseada antes de su uso en seres humanos. Pueden emplearse sistemas de modelos animales para demostrar seguridad y eficacia.

Los métodos *in vitro* para inhibir la función de TRPV1 en una célula capaz de expresar TRPV1 pueden comprender adicionalmente poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico.

Una cantidad eficaz del segundo agente o agentes terapéuticos será conocida por los expertos de la técnica, dependiendo del agente. Sin embargo, pertenece al ámbito de los profesionales cualificados la determinación del intervalo óptimo de cantidades eficaces del segundo agente terapéutico. Un Compuesto de Fórmula (I) y el segundo agente terapéutico combinados pueden actuar de forma aditiva o sinérgica para tratar la misma afección o pueden actuar de forma independiente el uno del otro de manera que el Compuesto de Fórmula (I) trata o previene una primera afección y el segundo agente terapéutico trata o previene un segundo trastorno, que puede ser igual a la primera afección u otro trastorno. En una realización de la descripción, donde se administra un segundo agente terapéutico a un animal para el tratamiento de una afección (por ejemplo, el dolor), la cantidad eficaz mínima del Compuesto de Fórmula (I) será menor que la que sería su cantidad eficaz mínima cuando no se administra el segundo agente terapéutico. En esta realización, el Compuesto de Fórmula (I) y el segundo agente terapéutico pueden actuar de forma sinérgica para tratar o prevenir una afección. En una realización, un Compuesto de Fórmula (I) se administra simultáneamente con un segundo agente terapéutico como una sola composición que comprende una cantidad eficaz de un Compuesto de Fórmula (I) y una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico. Como alternativa, una composición que comprende una cantidad eficaz de un Compuesto de Fórmula (I) y una segunda composición que comprende una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico se administran simultáneamente. En otra realización, una cantidad eficaz de un Compuesto de Fórmula (I) se administra antes o después de la administración de una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico. En esta realización, se administra el Compuesto de Fórmula (I) mientras que el segundo agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, o se administra el segundo agente terapéutico mientras que el Compuesto de Fórmula (I) ejerce su efecto terapéutico para tratar o

prevenir una afección.

El segundo agente terapéutico puede ser, pero no se limita a, un agonista opioide, un analgésico no opioide, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente antimigrañoso, un inhibidor de la Cox-II, un antiemético, un bloqueante β -adrenérgico, un anticonvulsivante, un antidepresivo, un bloqueante de los canales de Ca^{2+} , un agente antineoplásico, un agente para tratar o prevenir la MI, un agente para tratar o prevenir una úlcera, un agente para tratar o prevenir la EII, un agente para tratar o prevenir el SII, un agente para tratar un trastorno adictivo, un agente para tratar la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo, un agente para tratar la ansiedad, un agente para tratar la epilepsia, un agente para tratar un ictus, un agente para tratar las convulsiones, un agente para tratar una afección prurítica, un agente para tratar la psicosis, un agente para tratar la corea de Huntington, un agente para el tratamiento de la ELA, un agente para tratar un trastorno cognitivo, un agente para tratar una migraña, un agente para tratar los vómitos, un agente para tratar la discinesia, un agente para tratar la depresión, un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquier mezcla de los mismos. Los ejemplos de agonistas opioides útiles incluyen, pero no se limitan a, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bectramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpiperona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos o cualquier mezcla de los mismos.

En ciertas realizaciones, el agonista opioide es codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxycodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos o cualquier mezcla de los mismos.

Los ejemplos de analgésicos no opioides útiles incluyen, pero no se limitan a, agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxapropfeno, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclórico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, tiopinaco, zidometacina, acemetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier mezcla de los mismos. Otros analgésicos no opioides adecuados incluyen las siguientes clases químicas, no limitantes, de fármacos analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos: derivados del ácido salicílico, incluyendo aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de colina y magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina y olsalazina; derivados de para-aminofenol incluyendo acetaminofeno y fenacetina; indol y ácidos acéticos de indeno, incluyendo indometacina, sulindaco y etodolaco; ácidos heteroaril acéticos, incluyendo tolmetina, diclofenaco y ketorolaco; ácidos antranílicos (fenamatos), incluyendo ácido mefenámico y ácido meclofenámico; ácidos enólicos, incluyendo oxicames (piroxicam, tenoxicam) y pirazolidindionas (fenilbutazona, oxifentartazona); alcanonas, incluyendo nabumetona; un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos; o cualquier mezcla de los mismos. Para una descripción más detallada de los AINE, véase Insel, "Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout", págs. 617-657 en *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Goodman et al. eds., 9ª Ed., McGraw-Hill, Nueva York, 1996), y Hanson, "Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs", págs. 1196-1221 en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol 2* (Gennaro, ed., 19ª ed., Mack Publishing, Easton, PA, 1995).

Los ejemplos de agentes antimigrañosos útiles incluyen, pero no se limitan a, aliproprida, bromocriptina, dihidroergotamina, dolasetrón, ergocomina, ergocominina, ergocriptina, ergonovina, cornezuelo, ergotamina, acetato de flumedroxona, fonacina, ketanserina, lisurida, lomerizina, metilergonovina, metisergida, metoprolol, naratriptán, oxetorona, pizotilina, propranolol, risperidona, rizatriptán, sumatriptán, timolol, trazodona, zolmitriptán, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier mezcla de los mismos.

Se describen ejemplos de inhibidores de Cox-II e inhibidores de 5-lipoxigenasa útiles, así como combinaciones de los mismos, en la Patente de los EE.UU. N.º 6.136.839. Los ejemplos de inhibidores de Cox-II útiles incluyen, pero no se limitan a, celecoxib, DUP-697, flosulida, meloxicam, 6-MNA, L-745337, rofecoxib, nabumetona, nimesulida, NS-398, SC-5766, T-614, L-768277, GR-253035, JTE-522, RS-57067-000, SC-58125, SC-078, PD-138387, NS-398, flosulida, D-1367, SC-5766, PD-164387, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier mezcla de los mismos.

El segundo agente terapéutico puede ser también un agente útil para reducir cualquier efecto secundario potencial de un Compuesto de Fórmula (I). Por ejemplo, el segundo agente terapéutico puede ser un agente antiemético. Los ejemplos de agentes antieméticos útiles incluyen, pero no se limitan a, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetrón, hidroxicina, monoetanolamina de acetileucina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina,

cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxipemdilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tietilperacina, tioproperacina, tropisetrón, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier mezcla de los mismos.

5 Los ejemplos de bloqueantes beta-adrenérgicos útiles incluyen, pero no se limitan a, acebutolol, alprenolol, amosulabol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, hidrocloreto de butidrina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nifenalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sulfinalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, xibenolol, un derivado
10 farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier mezcla de los mismos.

Los ejemplos de anticonvulsivos útiles incluyen, pero no se limitan a, acetilfeneturida, albutoína, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hidroxibutírico, atrolactamida, beclamida, buramato, bromuro de calcio, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonazepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxinitroína, eterobarbo, etadiona, etosuximida, etotoína, felbamato, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxitriptófano, lamotrigina, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, mefenitoína, mefobarbital, metarbital, metetoína, metsuximida, 5-metil-
15 5-(3-fenantril)-hidantoína, 3-metil-5-fenilhidantoína, narcobarbital, nimetazepam, nitrazepam, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, fenetarbital, feneturida, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbitúrico, fenitoína, fetenilato de sodio, bromuro de potasio, pregabalina, primidona, progabida, bromuro de sodio, solanum, bromuro de estroncio, suclofenida, sultiamo, tetrantoína, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valproico, valpromida, vigabatrina, zonisamida, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier mezcla de los mismos.
20

Los ejemplos de antidepresivos útiles incluyen, pero no se limitan a, binedalina, caroxazona, citalopram, (S)-citalopram, dimetazano, fencamina, indalpina, hidrocloreto de indeloxacina, nefopam, nomifensina, oxitriptán, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiacesim, trazodona, benmoxina, iproclozida, iproniazida, isocarboxazida, nialamida, octamoxina, fenelzina, cotinina, roliciprina, rolipram, maprotilina, metralindol, mianserina, mirtazapina, adinazolam, amitriptilina, amitriptilinoxido, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibencepina, dimetacrina, dotiepina, doxepina, fluacicina, imipramina, N-óxido de imipramina, iprindol, lofepramina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propicepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinilo, benacticina, bupropión, butacetina, dioxadrol, duloxetina, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fententadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnaciprán, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozano, piberalina, prolintano, pirisuccideanol, ritanserina, roxindol, cloruro de rubidio, sulpirida, tandospirona, tozalinona, tolfenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-
25 triptófano, venlafaxina, viloxazina, zimeldina, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier mezcla de los mismos.
30

Los ejemplos de bloqueantes de canales de Ca^{2+} útiles incluyen, pero no se limitan a, bepridilo, clentiazem, diltiazem, fendilina, galopamilol, mibefradilo, prenilamina, semotiadilo, terodilina, verapamilol, amlodipino, aranidipina, bamidipina, benidipina, cilnidipina, efonidipina, elgodipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, cinarizina, flunarizina, lidoflazina, lomerizina, benciclano, etafenona, fantofarona, perhexilina, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier
35 mezcla de los mismos.

Los ejemplos de agentes antineoplásicos útiles incluyen, pero no se limitan a, acivicina, aclarubicina, hidrocloreto de acodazol, acronina, adozelesina, aldesleucina, altretamina, ambomicina, acetato de ametantrona, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antramicina, asparaginasa, asperlina, azacidina, azetepa, azotomicina, batimastat, benzodepa, bicalutamida, hidrocloreto de bisantreno, dimesilato de bisnafida, bizelesina, sulfato de bleomicina, brequinar de sodio, bropirimina, busulfán, cactinomicina, calusterona, caracemida, carbetímero, carboplatino, carmustina, hidrocloreto de carubicina, carcelesina, cedefingol, clorambucilo, cirolemicina, cisplatino, cladribina, mesilato de crinazol, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, hidrocloreto de daunorubicina, decitabina, dexormaplatino, dezaguanina, mesilato de dezaguanina, diaziquona, docetaxel, doxorubicina, hidrocloreto de doxorubicina, droloxifeno, citrato de droloxifeno, propionato de dromostanolona, duazomicina, edatrexato, hidrocloreto de eflornitina, elsamitrucina, enloplatino, enpromato, epipropidina, hidrocloreto de
40 epirubicina, hidrocloreto de erbulozol, esorubicina, estramustina, fosfato de sodio de estramustina, etanidazol, etopósido, fosfato de etopósido, etoprina, hidrocloreto de fadrozol, fazarabina, fenretinida, floxuridina, fosfato de fludarabina, fluorouracilo, flurocitabina, fosquidona, fostriecina sodio, gemcitabina, hidrocloreto de gemcitabina, hidroxiurea, hidrocloreto de idarubicina, ifosfamida, ilmofoquina, interleucina II (incluyendo interleucina recombinante II o rIL2), interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-la, interferón
45 gamma-lb, ioprolatino, hidrocloreto de irinotecán, acetato de lanreótido, letrozol, acetato de leuprolida, hidrocloreto de liarozol, lometrexol de sodio, lomustina, hidrocloreto de losoxantrona, masoprocol, maitansina, hidrocloreto de mecloretamina, acetato de megestrol, acetato de melengestrol, melfalán, menogarilo, mercaptopurina, metotrexato, metotrexato de sodio, metoprina, meturedpa, mitindomida, mitocarcina, mitocromina, mitogilina, mitomalcina, mitomicina, mitosper, mitotano, hidrocloreto de mitoxantrona, ácido micofenólico, nocodazol, nogalamicina, ormaplatino, oxisurán, paclitaxel, pegaspargasa, peliomicina, pentamustina, sulfato de peplomicina, perfosfamida, pipobromano, pipsulfano, hidrocloreto de piroxantrona, plicamicina, plomestano, porfímero de sodio, porfíromicina, prednimustina, hidrocloreto de procarbazona, puromicina, hidrocloreto de puromicina, pirazofurina, riboprina,
50
55
60

- rogletimida, safingol, hidroclicloruro de safingol, semustina, simtraceno, sodio esparfosato, esparsomicina, hidroclicloruro de espirogermanio, espiromustina, espiroplatino, estreptonigrina, estreptozocina, sulofenur, talisomicina, sodio tecogalán, tegafur, hidroclicloruro de teloxantrona, temoporfina, tenipósido, teroxirona, testolactona, tiamiprina, tioguanina, tiotepa, tiazofurina, tirapazamina, citrato de toremifeno, acetato de trestolona, fosfato de triciribina, trimetrexato, glucuronato de trimetrexato, triptorelina, hidroclicloruro de tubulozol, mostaza de uracilo, uredepa, vaporetida, verteporfina, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, sulfato de vindesina, sulfato de vinepidina, sulfato de vinglicinato, sulfato de vinleurosina, tartrato de vinorelbina, sulfato de vinrosidina, sulfato de vinzolidina, vorozol, zeniplatino, zinostatina, hidroclicloruro de zorubicina, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier mezcla de los mismos.
- Los ejemplos de otros fármacos antineoplásicos incluyen, pero no se limitan a, 20-epi-1,25-dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética anti-dorsalizante 1; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos no codificantes; glicinato de afidicolina; moduladores de genes apoptóticos; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinileispermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; IL-2 de viruela del canario; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína cinasa (ICOS); castanospermiine; cecropina B; cetorelix; clorinas; sulfonamida de cloroquinoxalina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; criptoficina A derivados; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidenmina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziquna; didemina B; didox; dietilnorespermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dihidrotaxol; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxiluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de los estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; hidroclicloruro de fluorodaunorubicina; forfenimex; fonestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandronico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento-1 similar a la insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguana; yododoxorubicina; 4-ipomeanol; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplaquinolida; kahalalido F; triacetato de lamelarina-N; lanreótido; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprolida + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecano; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de la metaloproteínasa de la matriz; menogarilo; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; Inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; milimostim; ARN de doble cadena desapareado; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitoxina, factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A + extracto de pared celular de micobacterias; mopidamol; inhibidor de gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia a base de supresor 1 de tumores múltiples; agente antineoplásico de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular de micobacterias; miriaporona; N-acetildinalina; Benzamidas N-sustituidos; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridróico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitrulina; O6-bencilguanina; octreótido; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citocinas por vía oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de sodio pentosano; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perflórico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanilo; hidroclicloruro de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero de sodio; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteosoma; inmunomodulador a base de proteína A; inhibidor de la proteína cinasa C; inhibidores de la proteína cinasa C, microalgal; inhibidores de la tirosina proteína fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurina; pirazoloacridina; conjugado polioxietileno de hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de transferencia de farnesil proteína ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; Sdi 1 miméticos;

semustina; inhibidor 1 derivado de la senescencia; oligonucleótidos codificantes; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de transducción de señales; proteína de unión a antígeno de cadena única; sizofirano; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a la somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espamicina D; espiromustina; esplenopentina; esponjistatina 1; esculamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfmosina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán de sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante de la tiroides; etiopurpurina de etilo de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células madre totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de la tirosina cinasa; tirfostinas; Inhibidores de la UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de urocina; vapreotida; variolina B; sistema vector, terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; estimalámero de zinostatina, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier mezcla de los mismos.

Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la MI incluyen, pero no se limitan a, propantelina, imipramina, hiosciamina, oxibutinina, diciclomina, un derivado farmacéuticamente aceptable de las mismas o cualquier mezcla de las mismas.

Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una úlcera incluyen, antiácidos tales como hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, bicarbonato de sodio y bicarbonato de calcio; sucralfato; compuestos de bismuto tales como subsalicilato de bismuto y subcitrate de bismuto; antagonistas de H_2 tales como cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina; inhibidores de la H^+, K^+ -ATPasa tales como omeprazol, lansoprazol y lansoprazol; carbenoxolona; misoprostol; antibióticos tales como la tetraciclina, metronidazol, timidazol, claritromicina y amoxicilina; un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos; o cualquier mezcla de los mismos. Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la EII incluyen, pero no se limitan a, fármacos anticolinérgicos; difenoxilato; loperamida; tintura de opio desodorizado; codeína; antibióticos de amplio espectro tales como metronidazol; sulfasalazina; olsalazina; mesalamina; prednisona; azatioprina; mercaptopurina; metotrexato; un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier mezcla de los mismos.

Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir el SII incluyen, pero no se limitan a, propantelina; antagonistas de receptores muscarínicos tales como pirenzepina, metoclopramina, ipratropio, tiotropio, escopolamina, metescopolamina, homatropina, metilbromuro de homatropina y metantelina; medicamentos anti-diarreicos tales como difenoxilato y loperamida; un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier mezcla de los mismos. Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir un trastorno adictivo incluyen, pero no se limitan a, la metadona, desipramina, amantadina, fluoxetina, buprenorfina, un agonista opiáceo, 3-fenoxipiridina, hidrocloreto de acetato de levometadilo, antagonistas de la serotonina, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier mezcla de los mismos.

Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo incluyen, pero no se limitan a, carbidopa/levodopa, pergolida, bromocriptina, ropinirol, pramipexol, entacapona, tolcapona, selegilina, amantadina, hidrocloreto de trihexifenidilo, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier mezcla de los mismos. Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la ansiedad incluyen, pero no se limitan a, benzodiazepinas, tales como alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepato, demoxepam, diazepam, estazolam, flumazenilo, flurazepam, halazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam y triazolam; agentes no benzodiazepínicos, tales como buspirona, gepirona, ipsapirona, tiospirona, zolpicona, zolpidem y zaleplón; tranquilizantes, tales como barbitúricos, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital y tiopental; carbamatos de propanodiol, tales como meprobamato y tibamato; un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos; o cualquier mezcla de los mismos.

Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la epilepsia incluyen, pero no se limitan a, carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiazepinas, y vinil GABA, acetazolamida, felbamato, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier mezcla de los mismos. Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir el ictus incluyen, pero no se limitan a, anticoagulantes tales como la heparina, agentes que descomponen los coágulos tales como estreptocinasa o activador del plasminógeno tisular, agentes que reducen la hinchazón, tales como manitol o corticoesteroides, ácido acetilsalicílico, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier mezcla de los mismos. Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una convulsión incluyen, pero no se limitan a, carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiazepinas, gabapentina, lamotrigina, γ -vinil GABA, acetazolamida, felbamato, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier mezcla de los mismos.

Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una afección prurítica incluyen, pero no se limitan a, naltrexona; nalmefeno; danazol; tricíclicos tales como amitriptilina, imipramina y doxepina; antidepresivos tales como los que se proporcionan a continuación, mentol; alcanfor; fenol; pramoxina; capsaicina; alquitrán; esteroides; antihistamínicos; un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos; o cualquier mezcla de los mismos

- 5 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la psicosis incluyen, pero no se limitan a, fenotiazinas tales como hidrocloreto de clorpromazina, besilato de mesoridazina y hidrocloreto de toridacina; tioxantenos tales como clorprotixeno e hidrocloreto de tiotixeno; clozapina; risperidona; olanzapina; quetiapina; fumarato de quetiapina; haloperidol; decanoato de haloperidol; succinato de loxapina; hidrocloreto de molindona; pimozida; ziprasidona; un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos; o cualquier mezcla de los mismos.
- 10 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la corea de Huntington incluyen, pero no se limitan a, haloperidol, pimozida, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier mezcla de los mismos.

- Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la ELA incluyen, pero no se limitan a, baclofeno, factores neurotróficos, riluzol, tizanidina, benzodiazepinas, tales como clonazepam, dantroleno, un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquier mezcla de los mismos.
- 15

Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir trastornos cognitivos incluyen, pero no se limitan a, agentes para tratar o prevenir la demencia tales como tacrina; donepezilo; ibuprofeno; fármacos antipsicóticos tales como tioridazina y haloperidol; fármacos antidepresivos tales como los indicados anteriormente; un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo; o cualquier mezcla de los mismos.

- 20 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una migraña incluyen, pero no se limitan a, alpiropirida, bromocriptina, dihidroergotamina, dolasetrón, ergocomina, ergocominina, ergocriptina, ergonovina, cornezuelo, ergotamina, acetato de flumedroxona, fonacina, ketanserina, lisurida, lomerizina, metilergonovina, metisergida, metoprolol, naratriptán, oxetorona, pizotilina, propranolol, risperidona, rizatriptán, sumatriptán, timolol, trazodona, zolmitriptán, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier mezcla de los mismos.
- 25 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir los vómitos incluyen, pero no se limitan a, antagonistas del receptor 5-HT₃ tales como ondansetrón, dolasetrón, granisetrón y tropisetrón; antagonistas del receptor de dopamina tales como proclorperazina, tietilperacina, clorpromacina, metoclopramida y domperidona; glucocorticoides tales como dexametasona; benzodiazepinas tales como lorazepam y alprazolam; un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos; o cualquier mezcla de los mismos.

- 30 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la discinesia incluyen, pero no se limitan a, reserpina, tetrabenazina, un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier mezcla de los mismos.

- Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la depresión incluyen, pero no se limitan a, los antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina, amoxapina, bupropión, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nefazadona, nortriptilina, protriptilina, trazodona, trimipramina y venlafaxina; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tales como citalopram, (S)-citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y setralina; inhibidores de la monoaminoxidasa tales como isocarboxazida, pargilina, fenzilina, tranilcipromina; psicostimulantes tales como dextroanfetamina y metilfenidato; un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos; o cualquier mezcla de los mismos.
- 35

- 40 Un Compuesto de Fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y el segundo agente terapéutico pueden actuar de forma aditiva o, en una realización, de forma sinérgica. En una realización, un Compuesto de Fórmula (I) se administra simultáneamente con un segundo agente terapéutico; por ejemplo, puede administrarse una composición que comprende una cantidad eficaz de un Compuesto de Fórmula (I) y una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico. Como alternativa, pueden administrarse al mismo tiempo una composición
- 45 que comprende una cantidad eficaz de un Compuesto de Fórmula (I) y una composición diferente que comprende una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico. En otra realización, una cantidad eficaz de un Compuesto de Fórmula (I) se administra antes o después de la administración de una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico. En esta realización, el Compuesto de Fórmula (I) se administra mientras que el segundo agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico o se administra el segundo agente terapéutico mientras que el Compuesto de Fórmula (I) ejerce su efecto terapéutico para tratar o prevenir una afección.
- 50

- Una composición de la descripción se prepara mediante un método que comprende mezclar un Compuesto de Fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo con un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables. La mezcla puede lograrse empleando métodos conocidos para mezclar un compuesto (o derivado) y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables. En una realización, el Compuesto de Fórmula (I) está presente en la composición en una cantidad eficaz.
- 55

4.7 Kits

La descripción proporciona adicionalmente kits que pueden simplificar el manejo y la administración de un Compuesto de Fórmula (I) a un animal.

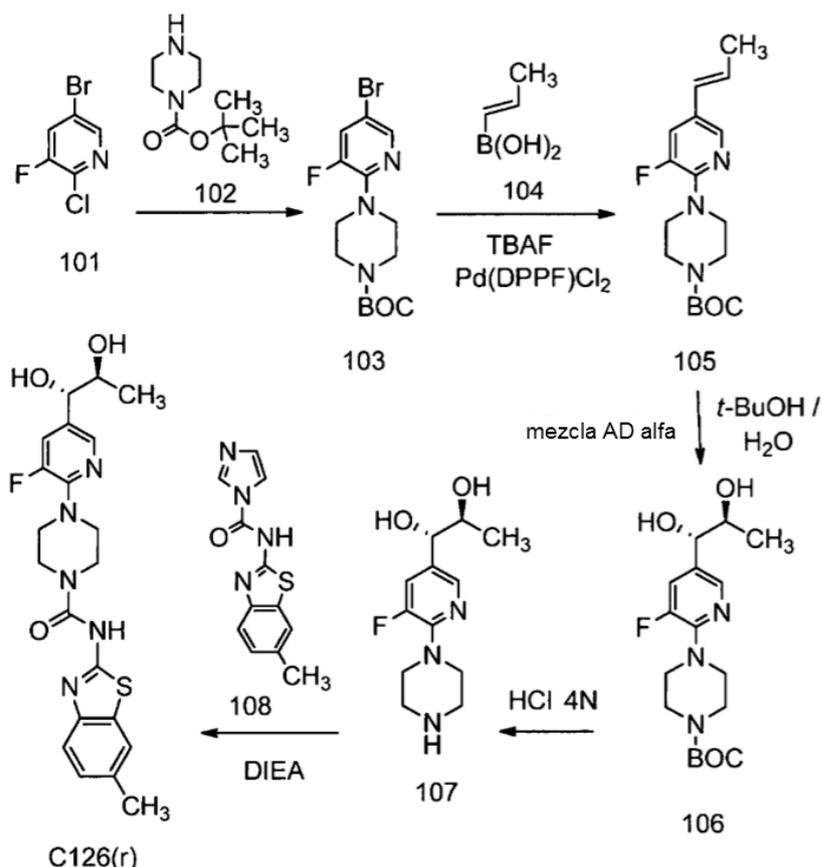
En una realización, un kit de la descripción comprende una forma de dosificación unitaria de un Compuesto de Fórmula (I). En una realización, la forma de dosificación unitaria comprende un primer recipiente, que puede ser estéril, que contiene una cantidad eficaz de un Compuesto de Fórmula (I) y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables. El kit puede comprender adicionalmente una etiqueta o instrucciones impresas que instruyen acerca del uso del Compuesto de Fórmula (I) para tratar o prevenir una afección. El kit puede comprender adicionalmente una forma de dosificación unitaria de un segundo agente terapéutico, por ejemplo, un segundo recipiente que contiene una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables. En otra realización, el kit comprende un recipiente que contiene una cantidad eficaz de un Compuesto de Fórmula (I), una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de segundos agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, los enumerados anteriormente.

Los kits de la descripción pueden comprender adicionalmente un dispositivo que es útil para administrar las formas de dosificación unitarias. Los ejemplos de un dispositivo de este tipo incluyen, pero no se limitan a, una jeringa, una bolsa de goteo, un parche, un inhalador y una bolsa de enema.

5. Ejemplos

Ciertos Ejemplos a continuación se refieren a la síntesis de compuestos de ejemplo de Fórmula (I) y/o (II).

5.1 Ejemplo 1: Preparación del compuesto C126(r) (no reivindicado)



4-(5-Bromo-3-fluoropiridin-2-il)-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (103)

Una mezcla de reacción de 5-bromo-2-cloro-3-fluoropiridina (101, 8,0 g, 38,02 mmol, de Oakwood Products, Inc., West Columbia, SC) y piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (102, 7,08 g, 38,02 mmol, Sigma-Aldrich) en DMSO (32 ml) se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25 °C, se vertió sobre carbonato de sodio acuoso al 10 % frío y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 15,5 g de un semisólido. El semisólido se lavó con hexanos y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar 7,5 g de un residuo. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluida con un gradiente desde el 100 % de hexanos a EtOAc:Hexanos 10:90 para proporcionar 103 en forma de un sólido (rendimiento del 24 %).

4-(3-Fluoro-5-(prop-1-enil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de (E) *terc*-butilo (105)

En una atmósfera de argón, a una solución de 103 (3,30 g, 9,16^ommol) y ácido (*E*)-prop-1-enilborónico (104, 0,95 g, 11,0^ommol, Sigma-Aldrich) se le añadieron una solución 1 M de fluoruro de tetra(*n*-butil)amonio (TBAF) en THF (22 ml, 22,0^ommol, Sigma-Aldrich) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (Pd(DPPF)Cl₂, 0,075 g, 0,092^ommol, Sigma-Aldrich). La mezcla de reacción resultante se agitó a reflujo durante 2 horas, se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25 °C, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró para proporcionar 3,6 g de un residuo. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluida con EtOAc:Hexanos para proporcionar 105 (rendimiento del 91 %).

4-(5-((1*S*,2*S*)-1,2-dihidroxipropil)-3-fluoropiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (106)

A una solución de 105 (2,67 g, 8,29^ommol) en *terc*-butanol (80 ml) y agua (80 ml) se le añadió metanosulfonamida (0,79 g, 8,29^ommol, Sigma-Aldrich). La mezcla se enfrió a 5 °C y se añadió mezcla AD- α (11,50 g, 8,29^ommol) para formar una mezcla de reacción. Después de calentar la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 25 °C y agitar durante 16 horas, se añadió un exceso de sulfito de sodio sólido y se dejó que la suspensión resultante se agitara a 15 °C durante 30 min. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluida con EtOAc:Hexanos 50:50 y EtOAc:hexanos 70:30 para proporcionar 106 en forma de un sólido (rendimiento del >99 %).

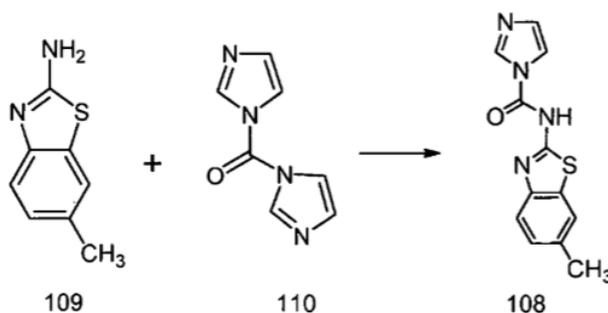
(1*S*,2*S*)-1-(5-Fluoro-6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)propano-1,2-diol (107)

A una solución de 106 (3,0 g, 8,65^ommol) en DCM (25 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (2,51 ml, 43,2^ommol). La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de aproximadamente 25 °C en un recipiente cerrado durante 16 h; se formó una suspensión. La suspensión se agitó con éter dietílico; precipitó un sólido. El precipitado se recogió por filtración y se lavó varias veces con éter para proporcionar 107 (rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color castaño que, teniendo un >99 % de pureza analizada mediante análisis por CL/EM, se empleó directamente en la siguiente etapa.

(6-Metil-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 4-[5-((1*S*,2*S*)-1,2-dihidroxi-propil)-3-fluoro-piridin-2-il]piperazina-1-carboxílico (Compuesto C126 (r))

Una suspensión de 107 (200 mg, 0,61^ommol) y *N*-(6-metilbenzo[*d*]tiazol-2-il)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (108, 160 mg, 0,61^ommol) en DCM (6,0 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió diisopropiletilamina (DIEA, 2,0 ml, Sigma-Aldrich) para formar una mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de aproximadamente 25 °C durante 16 horas; se formó un precipitado. El precipitado se filtró y se lavó con DCM. Después, el precipitado se disolvió en MeOH:DCM 20:80, se concentró sobre sílice y se cromatografió en una columna de gel de sílice eluida con un gradiente de EtOAc:DCM 30:70 a EtOAc:DCM 80:20 para proporcionar C126(r) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 24 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ : 0,88 (3H, d, *J* = 6,4 Hz), 2,37 (3H, s), 3,38 (4H, m), 3,69 (5H, m), 4,37 (1H, t, *J* = 4,8 Hz), 4,65 (1H, d, *J* = 4,6 Hz), 5,28 (1H, d, *J* = 4,4 Hz), 7,18 (1H, m), 7,44 (1H, d, *J* = 14,3 Hz), 7,52 (1H, s a), 7,66 (1H, s a), 7,97 (1H, s), 11,20 (1H, s a). CL/EM (M+1): *m/z* = 446.

El Compuesto 108 se preparó de la siguiente manera:



A una solución de 6-metilbenzo[*d*]tiazol-2-amina (109, 328 mg, 2^ommol, Sigma-Aldrich) en DMF (5 ml) se le añadió di(1*H*-imidazol-1-il)metanona (110, 357 mg, 2,2^ommol, Sigma-Aldrich) a 0 °C. Con agitación vigorosa, la mezcla de reacción resultante se dejó calentar lentamente a una temperatura de aproximadamente 25 °C durante 14 h. Se formó un precipitado de color blanco. El precipitado se recogió por filtración a presión reducida, se lavó dos veces con EtOAc (10 ml para cada lavado) y se secó a presión reducida para proporcionar 108 (rendimiento del >99 %).

5.2 Ejemplo 2: Preparación de compuestos no reivindicados B122(j), B122(k), B122(o), B122(p), B125(j), B125(k), B125(o), B125(p), B155(h), B155(j), B155(o), B158(j), B158(o), C4(r), C123(r), C125(r) y C170(r)

Empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 1 anterior, se prepararon los siguientes Compuestos de Fórmula (I).

- B122(j): (*R*)-*N*-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-{5-[(1*S*,2*S*)-1,2-dihidroxiopropil]-3-fluoropiridin-2-il}-3-metilpiperazina-1-carboxamida. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 0,87 (3H, d, *J* = 6,1 Hz), 1,07 (3H, d, *J* = 6,4 Hz), 3,08-3,45 (3H, m), 3,75-3,54 (2H, m), 3,94-4,30 (3H, m), 4,35 (1H, t, *J* = 5,0 Hz), 4,66 (1H, d, *J* = 4,6 Hz), 5,28 (1H, d, *J* = 4,4 Hz), 7,20 (1H, t, *J* = 7,4 Hz), 7,70-7,28 (3H, m), 7,72-7,91 (1H, m), 7,96 (1H, s), 11,33 (1H, s a). CL/EM (M+1): *m/z* = 447.
- 5 B122(k): (*S*)-*N*-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-{5-[(1*S*,2*S*)-1,2-dihidroxiopropil]-3-fluoropiridin-2-il}-3-metilpiperazina-1-carboxamida. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 0,87 (3H, d, *J* = 6,4 Hz), 1,07 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 3,28-3,39 (3H, m), 3,60-3,70 (2H, m), 4,20-4,22 (3H, m), 4,34 (1H, d, *J* = 5,5 Hz), 4,67 (1H, s a), 5,25 (1H, s a), 7,20 (1H, t, *J* = 7,5 Hz), 7,32-7,51 (3H, m), 7,80 (1H, s), 7,96 (1H, s), 11,32 (1H, s a). CL/EM (M+1): *m/z* = 447.
- 10 B122(o): (*R*)-*N*-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-{5-[(1*S*,2*S*)-1,2-dihidroxiopropil]-3-fluoropiridin-2-il}-3-metilpiperazina-1-carboxamida. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 0,88 (3H, d, *J* = 6,3 Hz), 1,05 (3H, d, *J* = 6,4 Hz), 2,99-3,46 (3H, m), 3,50-3,60 (1H, m), 3,61-3,75 (1H, m), 4,00-4,31 (3H, m), 4,33 (1H, d, *J* = 5,3 Hz), 4,66 (1H, s a), 5,27 (1H, s a), 6,89 (1H, t, *J* = 7,4 Hz), 7,11 (1H, t, *J* = 7,1 Hz), 7,25 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,39 (1H, dd, *J* = 1,8, 14,5 Hz), 7,54 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,95 (1H, s). CL/EM (M+1): *m/z* = 447.
- 15 B122(p): (*S*)-*N*-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-{5-[(1*S*,2*S*)-1,2-dihidroxiopropil]-3-fluoropiridin-2-il}-3-metilpiperazina-1-carboxamida. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 0,87 (3H, d, *J* = 6,3 Hz), 1,07 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 3,21-3,35 (3H, m), 3,62-3,66 (2H, m), 4,03-4,36 (4H, m), 4,66 (1H, d, *J* = 4,0 Hz), 5,28 (1H, d, *J* = 4,0 Hz), 7,20 (1H, t, *J* = 7,5 Hz), 7,33-7,50 (3H, m), 7,80 (1H, s a), 7,95 (1H, s), 11,27 (1H, s a). CL/EM (M+1): *m/z* = 447.
- 20 B125(j): (*R*)-4-{5-[(1*S*,2*S*)-1,2-dihidroxiopropil]-3-fluoropiridin-2-il}-*N*-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 0,87 (3H, d, *J* = 6,3 Hz), 1,07 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 3,10-3,46 (3H, m), 3,55-3,75 (2H, m), 4,03 (1H, d, *J* = 13,9 Hz), 4,11-4,28 (2H, m), 4,35 (1H, t, *J* = 4,7 Hz), 4,66 (1H, d, *J* = 4,6 Hz), 5,28 (1H, d, *J* = 4,4 Hz), 7,20 (1H, td, *J* = 2,7, 9,1 Hz), 7,41 (1H, dd, *J* = 1,6, 14,4 Hz), 7,50-7,59 (1H, m), 7,77 (1H, dd, *J* = 2,6, 8,5 Hz), 7,95 (1H, s), 11,43 (1H, s a). CL/EM (M+1): *m/z* = 465.
- 25 B125(k): (*S*)-4-{5-[(1*S*,2*S*)-1,2-dihidroxiopropil]-3-fluoropiridin-2-il}-*N*-(5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 0,87 (3H, d, *J* = 6,3 Hz), 1,07 (3H, d, *J* = 6,4 Hz), 3,24-3,40 (3H, m), 3,71-3,60 (2H, m), 4,04-4,20 (3H, m), 4,35 (1H, t, *J* = 4,6 Hz), 4,65 (1H, d, *J* = 4,6 Hz), 5,27 (1H, d, *J* = 4,6 Hz), 7,24-7,38 (3H, m), 7,82 (1H, s a), 7,96 (1H, s), 11,27 (1H, s a). CL/EM (M+1): *m/z* = 465.
- 30 B125(o): (*R*)-4-{5-[(1*R*,2*R*)-1,2-dihidroxiopropil]-3-fluoropiridin-2-il}-*N*-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 0,87 (3H, d, *J* = 6,4 Hz), 1,07 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 3,43-3,08 (3H, m), 3,55-3,74 (2H, m), 3,97-4,08 (1H, m), 4,13-4,26 (2H, m), 4,34 (1H, d, *J* = 5,0 Hz), 4,66 (1H, s a), 5,28 (1H, s a), 7,15 (1H, td, *J* = 2,7, 9,1 Hz), 7,41 (1H, dd, *J* = 1,6, 14,4 Hz), 7,48 (1H, dd, *J* = 4,7, 8,7 Hz), 7,70 (1H, dd, *J* = 2,6, 8,7 Hz), 7,95 (1H, s). CL/EM (M+1): *m/z* = 465.
- 35 B125(p): (*S*)-4-*Z*-{5-[(1*R*,2*R*)-1,2-dihidroxiopropil]-3-fluoropiridin-2-il}-*N*-(5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 0,87 (3H, d, *J* = 6,3 Hz), 1,07 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 3,21-3,35 (3H, m), 3,62-3,69 (2H, m), 4,02-4,20 (3H, m), 4,34 (1H, t, *J* = 4,6 Hz), 4,66 (1H, d, *J* = 4,6 Hz), 5,28 (1H, d, *J* = 4,6 Hz), 7,21 (1H, dt, *J* = 1,7, 9,0 Hz), 7,41 (1H, dd, *J* = 1,7, 14,3 Hz), 7,55 (1H, s a), 7,77 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,95 (1H, s), 11,30 (1H, s a). CL/EM (M+1): *m/z* = 465.
- 40 B155(h): (*S*)-4-{5-[(1*S*,2*S*)-1,2-dihidroxiopropil]-3-fluoropiridin-2-il}-*N*-(5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,16 (3H, d, *J* = 6,3 Hz), 1,31 (3H, d, *J* = 6,7 Hz), 2,97-2,92 (1H, m), 3,11-3,16 (2H, m), 3,39 (1H, dt, *J* = 3,5, 12,6 Hz), 3,89-4,01 (4H, m), 4,40-4,42 (3H, m), 6,99 (1H, dt, *J* = 2,4, 8,8 Hz), 7,30-7,34 (2H, m), 7,65 (1H, dd, *J* = 5,2, 8,5 Hz), 7,98 (1H, s), 9,31 (1H, s a). CL/EM (M+1): *m/z* = 465.
- 45 B155(j): (*R*)-4-{5-[(1*S*,2*S*)-1,2-dihidroxiopropil]-3-fluoropiridin-2-il}-*N*-(5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 0,87 (3H, d, *J* = 6,3 Hz), 1,07 (3H, d, *J* = 6,4 Hz), 3,10-3,44 (3H, m), 3,76-3,52 (2H, m), 4,04 (1H, d, *J* = 13,9 Hz), 4,13-4,26 (2H, m), 4,29-4,38 (1H, m), 4,61-4,69 (1H, m), 5,28 (1H, d, *J* = 4,3 Hz), 7,02 (1H, td, *J* = 9,1, 2,4 Hz), 7,25-7,35 (1H, m), 7,41 (1H, dd, *J* = 14,3, 1,5 Hz), 7,81 (1H, dd, *J* = 5,5, 8,7 Hz), 7,95 (1H, s), 11,60 (1H, s a). CL/EM (M+1): *m/z* = 465.
- 50 B155(o): (*R*)-4-{5-[(1*R*,2*R*)-1,2-dihidroxiopropil]-3-fluoropiridin-2-il}-*N*-(5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 0,87 (3H, d, *J* = 6,3 Hz), 1,07 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 3,08-3,47 (3H, m), 3,56-3,74 (2H, m), 4,04 (1H, d, *J* = 12,7 Hz), 4,27-4,13 (2H, m), 4,34 (1H, d, *J* = 5,0 Hz), 4,66 (1H, s a), 5,27 (1H, s a), 6,98 (1H, td, *J* = 2,2, 9,0 Hz), 7,26 (1H, dd, *J* = 2,1, 10,1 Hz), 7,41 (1H, dd, *J* = 1,3, 14,4 Hz), 7,77 (1H, dd, *J* = 5,6, 8,5 Hz), 7,95 (1H, s). CL/EM (M+1): *m/z* = 465.
- 55 B158(j): (*R*)-*N*-(5,6-difluorobenzo[d]tiazol-2-il)-4-{5-[(1*S*,2*S*)-1,2-dihidroxiopropil]-3-fluoropiridin-2-il}-3-metilpiperazina-1-carboxamida. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 0,87 (3H, d, *J* = 6,3 Hz), 1,06 (3H, d, *J* = 6,4 Hz), 3,04-3,42 (4H, m), 3,51-3,76 (2H, m), 3,97-4,10 (1H, m), 4,11-4,25 (1H, m), 4,30-4,38 (1H, m), 4,65 (1H, d, *J* = 4,3 Hz), 5,27 (1H, d, *J* = 4,6 Hz), 7,35-7,51 (2H, m), 7,80-7,98 (2H, m), 11,52 (1H, s a). CL/EM (M+1): *m/z* = 483.
- B158(o): (*R*)-*N*-(5,6-difluorobenzo[d]tiazol-2-il)-4-{5-[(1*R*,2*R*)-1,2-dihidroxiopropil]-3-fluoropiridin-2-il}-3-metilpiperazina-1-carboxamida. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 0,87 (3H, d, *J* = 6,3 Hz), 1,06 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 3,06-3,44 (3H, m), 3,52-3,74

(2H, m), 3,94-4,08 (1H, m), 4,10-4,26 (2H, m), 4,29-4,40 (1H, m), 4,58-4,72 (1H, m), 5,19-5,34 (1H, m), 7,34-7,52 (2H, m), 7,81-7,99 (2H, m), 11,49 (1H, s a). CL/EM (M+1): $m/z = 483$.

5 C4(r): 4-[3-cloro-5-[(1S,2S)-1,2-dihidroxiopropil]piridin-2-il]-N-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)piperazina-1-carboxamida. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,89 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 3,24-3,31 (4H, m), 3,69-3,73 (5H, m), 4,40 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 4,67 (1H, s a), 5,34 (1H, s a), 7,14 (1H, dt, $J = 8,6, 1,7$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 8,6, 4,6$ Hz), 7,67-7,71 (2H, m), 8,15 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 11,52 (1H, s a). CL/EM (m + l): $m/z = 466$.

10 C123(r): N-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-4-(5-((1S,2S)-1,2-dihidroxiopropil)-3-fluoropiridin-2-il)piperazina-1-carboxamida. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,88 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 3,40 (4H, m), 3,70 (5H, m), 4,37 (1H, t, $J = 4,8$ Hz), 4,65 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 5,28 (1H, d, $J = 4,7$ Hz), 7,39 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 7,63 (1H, s a), 7,97 (1H, s), 8,03 (1H, s a), 11,40 (1H, s a). CL/EM (M+1): $m/z = 466$.

C125(r): 4-(5-((1S,2S)-1,2-dihidroxiopropil)-3-fluoropiridin-2-il)-N-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)piperazina-1-carboxamida. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,88 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 3,39 (4H, m), 3,69 (5H, m), 4,37 (1H, t, $J = 4,82$ Hz), 4,66 (1H, d, $J = 4,6$ Hz), 5,28 (1H, d, $J = 4,6$ Hz), 7,22 (1H, t, $J = 9,4$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 14,2$ Hz), 7,64 (1H, s a), 7,81 (1H, s a), 7,97 (1H, s), 11,33 (1H, s a). CL/EM (M+1): $m/z = 450$.

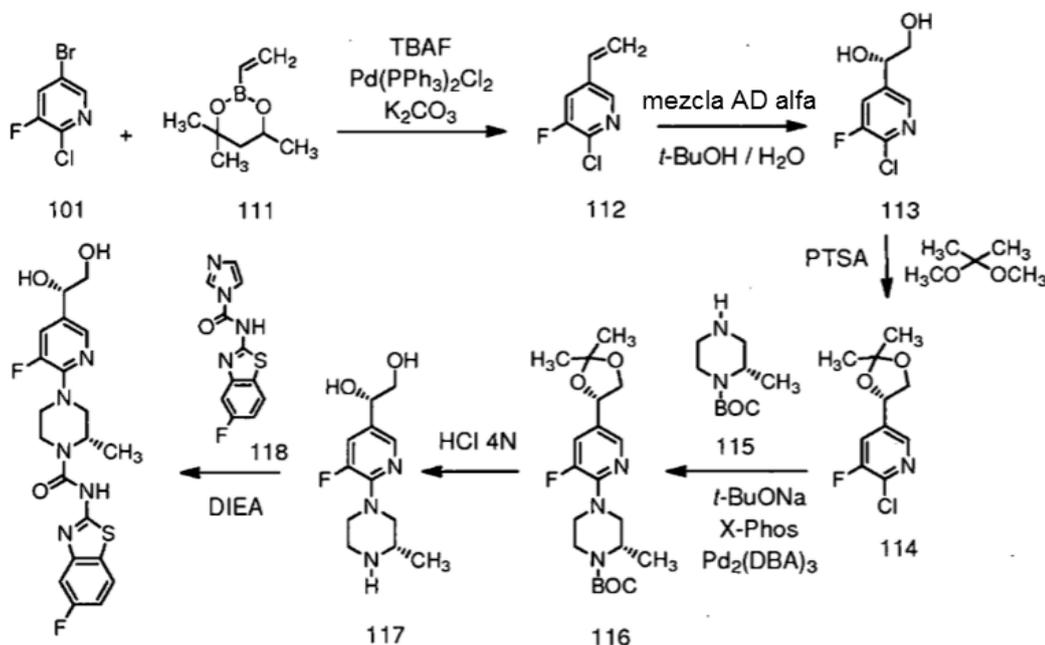
15 C170(r): 4-(5-((1S,2S)-1,2-dihidroxiopropil)-3-fluoropiridin-2-il)-N-(5,6-dimetilbenzo[d]tiazol-2-il)piperazina-1-carboxamida. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,88 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,28 (6H, d, $J = 5,7$ Hz), 3,38 (4H, m), 3,70 (5H, m), 4,36 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,66 (1H, s a), 5,28 (1H, s a), 7,44 (1H, d, $J = 12,7$ Hz), 7,46 (1H, s a), 7,56 (1H, s a), 7,97 (1H, s), 11,17 (1H, s a). CL/EM (M+1): $m/z = 460$.

5.3 Ejemplo 3: Preparación del Compuesto BB

20 Empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 1 anterior, se preparó el compuesto BB.

BB: (S)-4-[5-[(1S,2S)-1,2-dihidroxiopropil]-3-fluoropiridin-2-il]-N-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,86 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 1,24 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,85 (1H, t, $J = 1, 1,6$ Hz), 3,05 (1H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,24-3,33 (1H, m), 3,65-3,73 (1H, m), 3,77 (1H, d, $J = 12,9$ Hz), 3,93 (1H, d, $J = 12,3$ Hz), 4,16 (1H, s a), 4,36 (1H, t, $J = 4,6$ Hz), 4,57 (1H, s a), 4,66 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,29 (1H, d, $J = 4,6$ Hz), 7,21 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 7,64 (1H, s a), 7,79 (1H, s a), 7,95 (1H, s), 11,30 (1H, s a). CL/EM (M+1): $m/z = 464$.

5.4 Ejemplo 4: Preparación del Compuesto A155(a)



2-Cloro-3-fluoro-5-vinilpiridina (112)

30 A una solución de 101 (5,00 g, 23,8 $^{\circ}$ mmol) y 4,4,6-trimetil-2-vinil-1,3,2-dioxaborinano (111, 3,29 g, 21,39 $^{\circ}$ mmol, Sigma-Aldrich) en una mezcla de TBAF (30,0 ml) y THF (64,0 ml) en una atmósfera de argón se le añadió catalizador de bis(trifenilfosfina)dicloropaladio (II) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 1,33 g, 1,90 $^{\circ}$ mmol, Sigma-Aldrich) y K_2CO_3 (8,20 g, 59,4 $^{\circ}$ mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60 $^{\circ}\text{C}$ y se mantuvo durante 16 horas en un frasco

sellado. La mezcla se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25 °C, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluida con EtOAc:Hexanos para proporcionar 3,2 g de 112 en forma de un aceite incoloro (rendimiento del 85 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,48 (1H, d, *J* = 10,97 Hz), 5,83 (1H, d, *J* = 17,62 Hz), 6,68 (1H, dd, *J* = 10,97, 17,62 Hz), 7,52 (1H, d, *J* = 1,60 Hz), 8,20 (1H, d, *J* = 1,60 Hz). CL/EM (M+1): *m/z* = 158.

(S)-1-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)etano-1,2-diol (113)

A una solución de 112 (5,00 g, 31,75°mmol) en agua (162 ml) y terc-butanol (162 ml) enfriada a 0 °C con un baño de hielo se le añadió mezcla AD (54,6 g, Sigma-Aldrich) para formar una mezcla de reacción. Con el baño de hielo dejado en su lugar, se dejó que la mezcla de reacción se calentara a una temperatura de aproximadamente 25 °C. Después de 16 horas, se añadió exceso de sulfato de sodio sólido (60 g) y se dejó la suspensión resultante en agitación a una temperatura de aproximadamente 25 °C durante 30 min. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a presión reducida. La mezcla resultante se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluida con un gradiente de EtOAc:hexanos 50:50 a EtOAc al 100 % para proporcionar 5,39 g de 113 en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 89 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,16 (1H, t, *J* = 5,60Hz), 2,88 (1H, d, *J* = 3,54Hz), 3,66 (1H, m), 3,84 (1H, m), 4,91 (1H, m), 7,59 (1H, dd, *J* = 1,61, 8,73 Hz), 8,29 (1H, d, *J* = 1,88 Hz). CL/EM (M+1): *m/z* = 192.

(S)-2-cloro-5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-fluoropiridina (114)

Una suspensión de 113 (5,39 g, 28,2°mmol) en 2,2-dimetoxipropano (58 ml, Sigma-Aldrich) se enfrió con un baño de hielo. Se añadió monohidrato de ácido para-tolueno sulfónico (PTSA, 0,54 g, 2,82°mmol, Sigma-Aldrich) para formar una mezcla de reacción. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de aproximadamente 25 °C durante 16 h. Después, la mezcla se enfrió con un baño de hielo, se trató con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar 5,65 g de 114 en forma de un aceite (rendimiento del 87 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,48 (3H, s), 1,54 (3H, s), 3,71 (1H, m), 4,37 (1H, m), 5,11 (1H, t, *J* = 6,76Hz), 7,53 (1H, dd, *J* = 1,93, 8,63 Hz), 8,18 (1H, d, *J* = 1,88 Hz). CL/EM (M+1): *m/z* = 232.

4-{5-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-fluoropiridin-2-il}-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (116)

A una solución de 114 (1,60 g, 6,91°mmol) en tolueno (21,1 ml) en una atmósfera de argón se le añadió (S)-*terc*-butil-2-metilpiperazina-1-carboxilato (115, 1,38 g, 6,91°mmol, AK Scientific, Inc., Union City, CA), *terc*-butóxido de sodio (0,73 g, 7,60°mmol, Sigma-Aldrich) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (es decir, "X-Phos", 0,49 g, 1,04°mmol, Sigma-Aldrich). La mezcla se desgasificó en atmósfera de argón y después se añadió tris(dibencilidienacetona)dipaladio (Pd₂(DBA)₃, 0,63 g, 0,69°mmol, Sigma-Aldrich) para formar una mezcla de reacción. La mezcla de reacción, se calentó en un baño de aceite mantenido a temperatura dentro del intervalo de 80 °C a 85 °C, se agitó durante 1,5 horas. Después, la mezcla se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25 °C, se vertió en agua fría y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró hasta un aceite que se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluida con EtOAc:hexanos 10:90 y EtOAc:hexanos 20:80 para proporcionar 1,71 g de 116 en forma de un sólido (rendimiento del 63 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,25 (3H, d, *J* = 6,80 Hz), 1,46 (3H, s), 1,48 (9H, s), 1,53 (3H, s), 2,89 (1H, dt, *J* = 3,29, 13,59 Hz), 3,09 (1H, dd, *J* = 3,73, 12,06 Hz), 3,23 (1H, dt, *J* = 2,85, 13,59 Hz), 3,69 (1H, t, *J* = 7,89 Hz), 3,83 (1H, d, *J* = 12,72 Hz), 3,92 (1H, d, *J* = 13,81 Hz), 4,01 (1H, d, *J* = 12,90 Hz), 4,27 (1H, t, *J* = 6,14 Hz), 4,31 (1H, s a), 5,01 (1H, t, *J* = 7,24Hz), 7,30 (1H, d, *J* = 1,97Hz), 7,95 (1H, s). CL/EM (M+1): *m/z* = 396.

(S)-1-{5-fluoro-6-[(S)-3-metil-piperazin-1-il]piridin-3-il}etano-1,2-diol (117)

A una solución de 116 (1,71 g, 4,33°mmol) en DCM (9,60 ml) y MeOH (1,50 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (6,49 ml) para formar una mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de aproximadamente 25 °C en un recipiente cerrado durante 16 h. Después, la suspensión resultante se agitó con éter dietílico. El precipitado sólido se recogió sobre papel de filtro y se lavó varias veces con éter dietílico para proporcionar 1,25 g de 117 en forma de un sólido de color castaño (rendimiento del 88 %) que, al tener una pureza del >99 % según el análisis por CL/EM, se empleó directamente en la siguiente etapa.

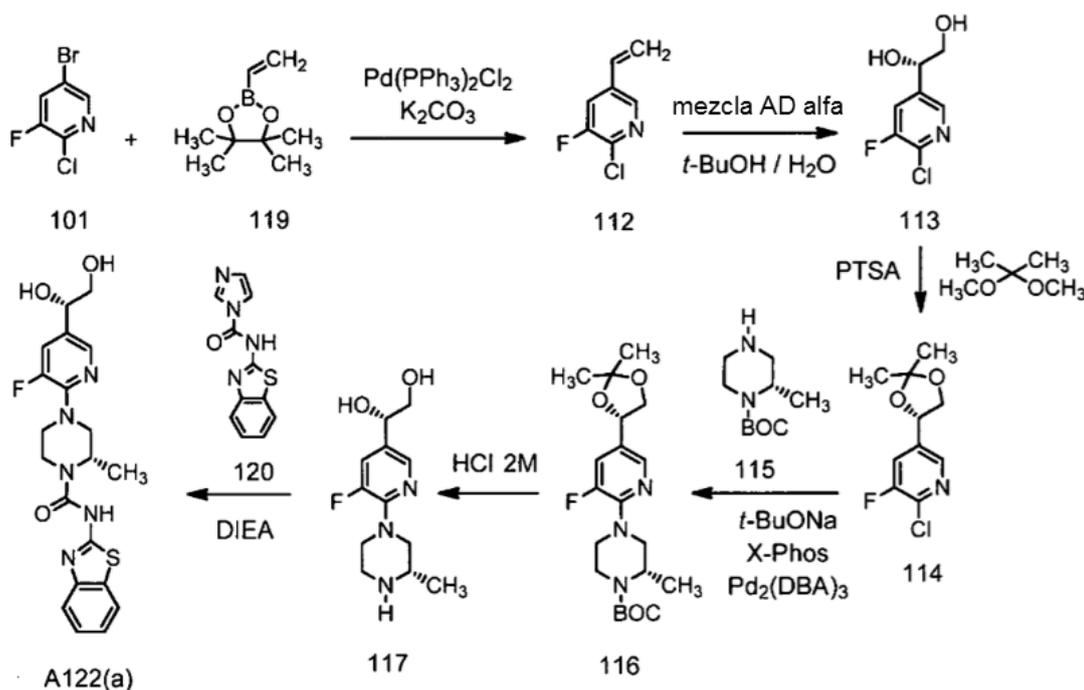
(S)-4-{5-[(S)-1,2-dihidroxietil]-3-fluoropiridin-2-il}-N-(5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida (Compuesto A155 (a))

Una suspensión de 117 (0,18 g, 0,40°mmol) y N-(5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carboxamida (118, 0,105 g, 0,40°mmol) en DCM (5 ml) se enfrió con un baño de hielo. Se añadió DIEA (1,0 ml) para formar una mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 16 h. La mezcla se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó dos veces con salmuera, se secó y se concentró. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de desde DCM al 100 % a MeOH:DCM 10:90 para proporcionar 0,095 g del Compuesto A 155(a) en forma de una espuma de color blanco (rendimiento del 53 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 1,24 (3H, d, *J* = 6,80 Hz), 2,86 (1H, dt, *J* = 3,51, 12,50 Hz), 3,05 (1H, dd, *J* = 3,29, 12,24 Hz), 3,30 (1H, t, *J* = 12,28 Hz), 3,41 (1H, m, *J* = 6,14 Hz), 3,48 (1H, m, *J* = 5,26 Hz), 3,77 (1H, d, *J* = 12,94 Hz), 3,93 (1H, d, *J* = 11,62 Hz), 4,19 (1H,

d, $J = 12,28$ Hz), 4,52 (1H, ct, $J = 5,48$ Hz), 4,61 (1H, s a), 4,77 (1H, t, $J = 6,14$ Hz), 5,36 (1H, d, $J = 4,60$ Hz), 7,09 (1H, t, $J = 9,21$ Hz), 7,36 (1H, s a), 7,47 (1H, d, $J = 14,25$ Hz), 7,88 (1H, m), 7,97 (1H, s), 11,67 (1H, s a). CL/EM (M+1): $m/z = 450$.

- 5 Compuesto 118, *N*-(5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carboxamida, se preparó de manera similar al compuesto 108 excepto por que se empleó 5-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina (Sigma-Aldrich) en lugar de 6-metilbenzo[d]tiazol-2-amina.

5.5 Ejemplo 5: Preparación del Compuesto A122(a)



2-cloro-3-fluoro-5-vinilpiridina (112)

- 10 A una solución de 101 (5,00 g, 23,8°mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (119, 21,39°mmol, Sigma-Aldrich) en una mezcla de EtOH (30,0 ml) y THF (64,0 ml) en una atmósfera de argón se le añadieron Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,33 g, 1,90°mmol) y K₂CO₃ (8,20 g, 59,4°mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C y se mantuvo durante 16 horas en un frasco sellado. La mezcla se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25 °C, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluida con EtOAc:hexanos para proporcionar 112 en forma de un aceite incoloro (rendimiento del 85 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,48 (1H, d, $J = 10,97$ Hz), 5,83 (1H, d, $J = 17,62$ Hz), 6,68 (1H, dd, $J = 10,97, 17,62$ Hz), 7,52 (1H, d, $J = 1,60$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 1,60$ Hz). CL/EM (M+1): $m/z = 158$.

- 20 Después, el Compuesto A122(a) se preparó de forma similar al Compuesto A155 (a) en el Ejemplo 4 excepto por que se empleó el compuesto 120 en lugar del compuesto 118.

- 25 A122(a): (S)-*N*-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-(5-((S)-1,2-dihidroxiethyl)-3-fluoropiridin-2-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 1,24 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,85 (1H, t, $J = 11,0$ Hz), 3,04 (1H, d, $J = 12,9$ Hz), 3,29 (1H, m), 3,41 (1H, m, $J = 5,5$ Hz), 3,48 (1H, m, $J = 5,5$ Hz), 3,77 (1H, d, $J = 12,7$ Hz), 3,93 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 4,21 (1H, s a), 4,52 (1H, c, $J = 5,0$ Hz), 4,61 (1H, s a), 4,76 (1H, t, $J = 6,1$ Hz), 5,34 (1H, d, $J = 4,6$ Hz), 7,20 (1H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,36 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 1,8, 14,3$ Hz), 7,55 (1H, s a), 7,82 (1H, s a), 7,97 (1H, s), 11,37 (1H, s a). CL/EM (M+1): $m/z = 432$.

El Compuesto 120, *N*-(benzo[d]tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carboxamida, se preparó de forma similar al compuesto 108 excepto por que se empleó benzo[d]tiazol-2-amina (Sigma-Aldrich) en lugar de 6-metilbenzo[d]tiazol-2-amina.

- 30 **5.6 Ejemplo 6: Preparación de los compuestos A122 (b) (No reivindicado), A122(c) (No reivindicado), A122(e) (No reivindicado), A123(e) (No reivindicado), A125(b) (No reivindicado), A125(e) (No reivindicado), A126(a), A126(e) (No reivindicado), A155 (b) (No reivindicado), A155(d) (No reivindicado), A155(e) (No reivindicado) y A158(a)**

Empleando procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 4 y 5 anteriormente, se prepararon los

siguientes Compuestos de Fórmula (I).

- 5 A122(b): (R)-N-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-(5-((S)-1,2-dihidroxietyl)-3-fluoropiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida
 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 1,08 (3H, d, *J* = 6,4 Hz), 3,11-3,70 (6H, m), 4,35-3,93 (3H, m), 4,51 (1H, c, *J* = 5,3 Hz), 4,75 (1H, t, *J* = 5,6 Hz), 5,33 (1H, d, *J* = 4,4 Hz), 7,20 (1H, t, *J* = 7,5 Hz), 7,35 (1H, t, *J* = 7,8 Hz), 7,44 (1H, d, *J* = 14,3 Hz), 7,54 (1H, s a), 7,81 (1H, s a), 7,98 (1H, s), 11,32 (1H, s a) CL/EM (m + l): *m/z* = 433.
- A122(c): (S)-N-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-{5-[(S)-1,2-dihidroxietyl]-3-fluoropiridin-2-il}-3-metil-piperazina-1-carboxamida.
 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 1,08 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 3,23-3,63 (6H, m), 3,90-4,21 (3H, m), 4,50 (1H, t, *J* = 5,9 Hz), 7,19 (1H, t, *J* = 7,5 Hz), 7,35 (1H, t, *J* = 7,5 Hz), 7,44 (1H, dd, *J* = 1,8, 14,3 Hz), 7,52 (1H, s a), 7,80 (1H, s a), 7,98 (1H, s), 11,26 (1H, s a). CL/EM (M+1): *m/z* = 433.
- 10 A122(e): (R)-N-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-(5-((R)-1,2-dihidroxietyl)-3-fluoropiridin-2-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida.
 RMN ¹H (CD₃OD-*d*₄) δ: 1,36 (3H, d, *J* = 6,4 Hz), 2,95 (1H, m), 3,12 (1H, d, *J* = 13,6 Hz), 3,41 (1H, m), 3,63 (2H, m), 3,89 (1H, d, *J* = 12,0 Hz), 4,03 (1H, d, *J* = 11,0 Hz), 4,67 (1H, m), 7,23 (1H, m), 7,37 (1H, m), 7,48 (2H, d, *J* = 14,0 Hz), 7,69 (1H, s a), 8,00 (1H, s). CL/EM (M+1): *m/z* = 432.
- 15 A123(e): (R)-N-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-4-(5-((R)-1,2-dihidroxietyl)-3-fluoropiridin-2-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida. RMN ¹H (CD₃OD-*d*₄) δ: 1,15 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 2,73 (1H, t, *J* = 10,0 Hz), 2,91 (1H, d, *J* = 14,0 Hz), 3,22 (1H, m), 3,42 (2H, m), 3,67 (1H, d, *J* = 14,0 Hz), 3,81 (1H, d, *J* = 12,0 Hz), 4,00 (1H, m), 4,45 (1H, t, *J* = 5,2 Hz), 7,13 (1H, dt, *J* = 2,0, 8,4 Hz), 7,25 (2H, dd, *J* = 1,6, 14,0 Hz), 7,55 (1H, m), 7,79 (1H, s). CL/EM (M+1): *m/z* = 466.
- 20 A125(b): (R)-4-{5-[(S)-1,2-dihidroxietyl]-3-fluoropiridin-2-il}-N-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-3-metil-piperazina-1-carboxamida. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 1,08 (3H, d, *J* = 6,5 Hz), 3,14-3,68 (6H, m), 4,02 (1H, d, *J* = 11,9 Hz), 4,26-4,10 (2H, m), 4,51 (1H, dd, *J* = 5,6, 10,7 Hz), 4,74 (1H, t, *J* = 5,7 Hz), 5,32 (1H, d, *J* = 4,5 Hz), 7,21 (1H, td, *J* = 2,6, 9,1 Hz), 7,39-7,49 (1H, m), 7,51-7,60 (1H, m), 7,78 (1H, dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz), 7,98 (1H, s), 11,37 (1H, s a). CL/EM (M+1): *m/z* = 451.
- 25 A125(e): (R)-4-(5-((R)-1,2-dihidroxietyl)-3-fluoropiridin-2-il)-N-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-metil-piperazina-1-carboxamida. RMN ¹H (CD₃OD-*d*₄) δ: 1,26 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 2,85 (1H, dt, *J* = 3,2, 13,0 Hz), 3,02 (1H, dd, *J* = 3,6, 13,0 Hz), 3,32 (1H, m), 3,53 (2H, m), 3,78 (1H, d, *J* = 12,0 Hz), 3,92 (1H, d, *J* = 12,0 Hz), 4,12 (1H, m), 4,56 (1H, t, *J* = 6,0 Hz), 7,02 (1H, dt, *J* = 2,8, 12,0 Hz), 7,35 (1H, dd, *J* = 1,6, 14,0 Hz), 7,41 (2H, m), 7,89 (1H, s). CL/EM (M+1): *m/z* = 450.
- 30 A126(a): (S)-4-(5-((S)-1,2-dihidroxietyl)-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-N-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)piperazina-1-carboxamida. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 1,23 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 2,37 (3H, s), 2,84 (1H, t, *J* = 11,0 Hz), 3,03 (1H, dd, *J* = 3,5, 12,1 Hz), 3,28 (1H, m), 3,41 (1H, m, *J* = 5,5 Hz), 3,48 (1H, m, *J* = 5,5 Hz), 3,77 (1H, d, *J* = 12,7 Hz), 3,93 (1H, d, *J* = 11,6 Hz), 4,19 (1H, s a), 4,52 (1H, c, *J* = 5,3 Hz), 4,59 (1H, s a), 4,75 (1H, t, *J* = 5,3 Hz), 5,34 (1H, d, *J* = 4,6 Hz), 7,17 (1H, d, *J* = 7,0, Hz), 7,46 (1H, d, *J* = 13,6 Hz), 7,61 (2H, s a), 7,97 (1H, s), 11,23 (1H, s a). CL/EM (M+1): *m/z* = 446.
- 35 A126(e): (R)-4-(5-((R)-1,2-dihidroxietyl)-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-1-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)piperazina-1-carboxamida. RMN ¹H (CD₃OD-*d*₄) δ: 1,36 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 2,43 (3H, s), 2,95 (1H, t, *J* = 13 Hz), 3,12 (1H, dd, *J* = 3,6, 13,0 Hz), 3,42 (1H, m), 3,64 (2H, m), 3,88 (1H, d, *J* = 13,0 Hz), 4,02 (1H, d, *J* = 13,0 Hz), 4,2 (1H, m), 4,67 (1H, t, *J* = 6,0 Hz), 7,19 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,34 (1H, m), 7,46 (1H, dd, *J* = 2,4, 14,0 Hz), 7,50 (1H, m), 8,00 (1H, s). CL/EM (M+1): *m/z* = 446.
- 40 A155(b): (R)-4-{5-[(S)-1,2-dihidroxietyl]-3-fluoropiridin-2-il}-N-(5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 1,08 (4H, d, *J* = 6,7 Hz), 3,13-3,67 (6H, m), 3,94-4,07 (1H, m), 4,07-4,28 (2H, m), 4,50 (1H, c, *J* = 5,2 Hz), 4,75 (1H, t, *J* = 5,7 Hz), 5,33 (1H, d, *J* = 4,4 Hz), 7,00-7,15 (1H, m), 7,38-7,50 (2H, m), 7,85-8,02 (2H, m), 11,39 (1H, s a). CL/EM (M+1): *m/z* = 451.
- 45 A155(d): (S)-4-{5-[(R)-1,2-dihidroxietyl]-3-fluoropiridin-2-il}-N-(5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 1,25 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 2,83-2,93 (1H, m), 3,04 (1H, dd, *J* = 13,0, 3,4 Hz), 3,25-3,48 (3H, m), 3,77 (1H, d, *J* = 13,0 Hz), 3,92 (1H, d, *J* = 13,0 Hz), 4,19 (1H, d, *J* = 13,0 Hz), 4,57-4,69 (3H, m), 5,33 (1H, s), 7,08 (1H, td, *J* = 1,5, 8,5 Hz), 7,34 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,45 (1H, dd, *J* = 1,5, 14,2 Hz), 7,86 (1H, dd, *J* = 5,5, 8,5 Hz), 7,97 (1H, s), 11,63 (1H, s a). CL/EM (M+1): *m/z* = 451.
- 50 A155(e): (R)-4-{5-[(R)-1,2-dihidroxietyl]-3-fluoropiridin-2-il}-N-(5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 1,24 (3H, d, *J* = 6,7 Hz), 2,86 (1H, td, *J* = 12,7, 3,3 Hz), 3,05 (1H, dd, *J* = 12,7, 3,3 Hz), 3,25-3,48 (3H, m), 3,74-3,79 (1H, m), 3,93 (1H, d, *J* = 12,7 Hz), 4,19 (1H, d, *J* = 12,7 Hz), 4,58-4,70 (3H, m), 5,34 (1H, s), 7,08 (1H, dt, *J* = 2,3, 9,1 Hz), 7,35-7,48 (2H, m), 7,84-7,96 (2H, m), 11,66 (1H, s a). CL/EM (M+1): *m/z* = 451.
- 55 A158(a): (S)-N-(5,6-difluorobenzo[d]tiazol-2-il)-4-(5-((S)-1,2-dihidroxietyl)-3-fluoropiridin-2-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 1,24 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 2,87 (1H, t, *J* = 12,9 Hz), 3,06 (1H, d, *J* = 10,1 Hz), 3,31 (1H, m), 3,46 (2H, m), 3,76 (1H, d, *J* = 12,9 Hz), 3,92 (1H, d, *J* = 12,9 Hz), 4,14 (1H, d, *J* = 12,1 Hz), 4,54 (2H, m), 4,76 (1H, m), 5,35 (1H, d, *J* = 4,2 Hz), 7,46 (1H, dd, *J* = 1,5, 14,0 Hz), 7,71 (1H, t, *J* = 10,5 Hz), 7,97 (1H, s), 8,07

(1H, t, $J = 8,6$ Hz), 11,40 (1H, s a). CL/EM (M+1): $m/z = 468$.

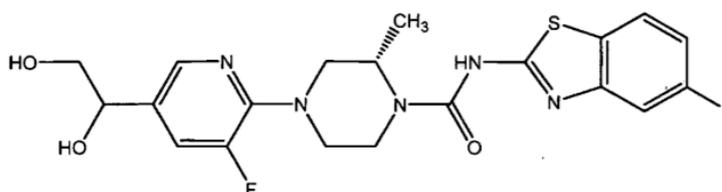
5.7 Ejemplo 7: Preparación del compuesto AE (no reivindicado)

Empleando procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 4 y 5 anteriores, se preparó el compuesto AE.

- 5 AE: (*R*)-*N*-(5,6-difluorobenzo[d]tiazol-2-il)-4-{5-[(5)-1,2-dihidroxi-etil]-3-fluoropiridin-2-il}-3-metilpiperazina-1-carboxamida. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,08 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 3,12-3,68 (6H, m), 4,00 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 4,08-4,30 (2H, m), 4,51 (1H, c, $J = 5,3$ Hz), 4,75 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 5,33 (1H, d, $J = 4,6$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J = 1,8, 14,3$ Hz), 7,64 (1H, dd, $J = 7,6, 10,8$ Hz), 7,94-7,99 (1H, m), 8,04 (1H, dd, $J = 8,0, 10,3$ Hz), 11,49 (1H, s a). CL/EM (M+1): $m/z = 469$.

5.8 Ejemplo 8: Preparación del Compuesto A155(ad) (No reivindicado)

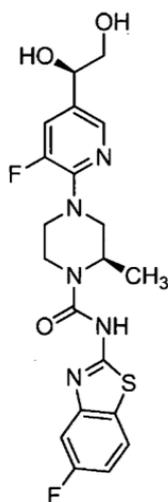
- 10 El siguiente compuesto, el Compuesto A155(ad), que es una mezcla racémica de los enantiómeros (*R*)-1,2-dihidroxi-etilo y (*S*)-1,2-dihidroxi-etilo, se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 4 anterior, excepto por la etapa 2 en la que se emplearon OsO_4 y NMO como reactivos oxidantes en lugar de mezcla AD alfa.



- 15 A155(ad): (2*S*)-4-(5-(1,2-dihidroxi-etil)-3-fluoropiridin-2-il)-*N*-(5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,24 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,84-2,87 (1H, m), 3,03-3,06 (1H, m), 3,25-3,52 (3H, m), 3,76 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 3,92 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 4,19 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 4,53-4,75 (3H, m), 5,34 (1H, d, $J = 4,1$ Hz), 7,08 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,24-7,50 (2H, m), 7,86 (1H, a), 7,96 (1H, s), 11,57 (1H, s a). CL/EM (M+1): $m/z = 450$.

5.9 Ejemplo 9: Determinación de la pureza óptica para el Compuesto A155(e) (No reivindicado)

- 20 El % de ee se determinó para el compuesto A155(e) como se muestra a continuación:



A155(e)

94% de ee por HPLC

Se empleó HPLC quiral para determinar el % de ee para el Compuesto A155(e). Se empleó una columna CHIRALPAK 1A (Daicel Chemical, Tokio, Japón). Se determinaron las áreas de los picos para los enantiómeros principales y minoritarios y se calculó el 94 % de ee empleando la ecuación de la Sección 4.3.

- 25 Si se desea, también puede emplearse RMN ^1H . Para una determinación por RMN ^1H , se preparan derivados de éster de bis-Mosher para el compuesto o compuestos de interés, por ejemplo, el Compuesto A155(e), mediante una técnica conocida en la técnica. La determinación del % de ee se realiza mediante la adición de un exceso de cloruro de ácido de Mosher a un compuesto de interés (aproximadamente 0,6 mg) en piridina- d_5 (aproximadamente

0,530 ml) a una temperatura de aproximadamente 25 °C en un tubo de RMN. Se toma un RMN ¹H 20 horas después de la adición de cloruro de ácido de Mosher. Se elige un pico adecuado para el éster de bis-Mosher con δ en el intervalo de aproximadamente 7,00 ppm a aproximadamente 6,60 ppm. Es importante tener en cuenta si se observan satélites ¹³C campo arriba y/o campo abajo del pico seleccionado. Los picos de RMN ¹H para el enantiómero minoritario y principal se integran, los satélites ¹³C se restan y el % de ee se calcula empleando la ecuación citada anteriormente.

5.10 Ejemplo 10: Combinación de un Compuesto de Fórmula (I) y ácido fumárico

A 20 mg de la base libre del compuesto A155(a) en 0,3 ± 0,1 ml de MeOH en un vial de 4 ml a una temperatura de aproximadamente 25 °C se le añadió 1,1 eq. de ácido fumárico (AK Scientific). La suspensión resultante se agitó con una barra de agitación magnética durante aproximadamente 32 h. Después, la suspensión se evaporó a sequedad empleando un evaporador centrífugo (HT-8 Series II, Genevac Inc., Gardiner, NY). El producto se analizó mediante RMN ¹H, ATD, DRXP, RMN ¹³C y RMN ¹⁵N.

La disolución del producto seguida del análisis por RMN ¹H de la solución resultante para cada componente demostró que la relación molar media del compuesto A155(a) a ácido fumárico era de aproximadamente 1:0,5 ± 0,2, con valores de múltiples determinaciones que variaban desde 1:0,4 a 1:0,7. El ATD, a una velocidad de 10 °C/minuto, del producto proporcionó un inicio de fusión de 176,8 °C, como se determinó por la temperatura a la que la endotermia de fusión extrapolada se desvió de la línea basal extrapolada y un punto de fusión de 182,9 °C, como se determinó por la temperatura en el pico endotérmico de fusión. Por el contrario, para el Compuesto A155(a) cristalizado de manera similar a cristales de anhídrido en MeOH, pero en ausencia de ácido fumárico, la aparición de fusión en el ATD fue a 185,7 °C y el punto de fusión por ATD fue de 189,4 °C.

Los datos de intensidad de difracción de rayos x de polvo se recogieron en un aparato Bruker D8 Discover empleando radiación CuK α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). El intervalo de barrido fue de 3,0 ° a 40 ° 2 θ . Los valores de 2 θ notificados son ± 0,2 ° 2 θ . La Figura 1 muestra el patrón de DRXP y en la Tabla 4 se resumen los picos observados para el producto preparado con ácido fumárico como se describió anteriormente, mientras que en la Tabla 5 se resumen los picos observados para el Compuesto A155(a) anhidratado cristalino (es decir, la base libre). Para cada tabla, la intensidad relativa del pico máximo se representa de la siguiente manera: MF = muy fuerte, F = fuerte, M = medio y D = débil.

Tabla 4: Resultados de difracción de rayos X de polvo para el producto

| Posición [° 2 θ] | Intensidad relativa |
|--------------------------|---------------------|
| 5,8 | D |
| 6,5 | F |
| 8,6 | M |
| 9,3 | D |
| 10,8 | D |
| 12,5 | F |
| 14,0 | M |
| 16,8 | MF |
| 18,7 | M |
| 19,7 | D |

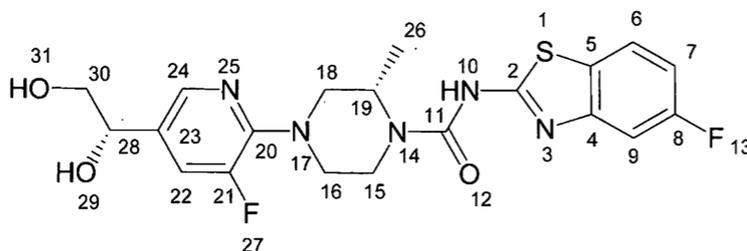
| Posición [$^{\circ}$ 2 θ] | Intensidad relativa |
|------------------------------------|---------------------|
| 20,4 | M |
| 21,3 | M |
| 22,0 | M |
| 23,2 | F |
| 25,3 | F |
| 26,8 | D |
| 28,2 | D |
| 28,5 | D |
| 30,8 | D |
| 35,0 | D |
| 38,5 | F |

Tabla 5: Resultados de difracción de rayos X de polvo para el Compuesto A155(a)

| Posición [$^{\circ}$ 2 θ] | Intensidad relativa |
|------------------------------------|---------------------|
| 13,5 | D |
| 15,8 | D |
| 17,5 | D |
| 18,5 | D |
| 20,3 | M |
| 22,6 | F |
| 23,2 | M |

| | |
|------|----|
| 24,7 | MF |
| 26,1 | M |
| 26,9 | F |
| 27,8 | M |
| 36,3 | D |
| 38,7 | M |

5 Todas las determinaciones de RMN de polarización cruzada en estado sólido con rotación en ángulo mágico (CP/MAS) se realizaron en un espectrómetro Varian NMR System 600 MHz (RMN Varian, Inc., Palo Alto, CA) con una sonda de 3,2°mm de diámetro por fuera del rotor a una frecuencia de 150,8 MHz para ^{13}C y 60,79 MHz para ^{15}N .
 10 La temperatura de la muestra se controló a $10\text{ }^\circ\text{C} \pm 0,2\text{ }^\circ\text{C}$. Los espectros de ^{15}N se midieron en las siguientes condiciones: ancho espectral de 24,510 Hz, tiempo de obtención de 40 ms, tiempo de retardo de reciclado de 5 s a 15 s, tiempo de contacto de 2 ms, longitudes de impulso $\pi/2$ de ^{15}N de 4,2 μs , longitudes de impulso $\pi/2$ de ^1H de 2,2 μs . Como referencia, se empleó ^{15}N glicina a δ de -347,54. Los espectros de ^{13}C se midieron en las siguientes condiciones: ancho espectral de 43,103 Hz, tiempo de obtención de 40 ms, tiempo de retardo de reciclado de 10 s,
 15 tiempo de contacto de 3 ms, longitudes de impulso $\pi/2$ de ^{13}C $\pi/2$ de 2,0 μs , longitudes de impulso $\pi/2$ de ^1H de 2,2 μs . Como referencia, se empleó el pico de ^{13}C metileno de adamantano a δ de 38,52. Para los efectos de los análisis por RMN ^{13}C y RMN ^{15}N , los átomos que no son hidrógeno del Compuesto A155(a) se identifican de la siguiente manera:



15 Los productos de RMN ^{15}N CP/MAS del producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico, la sal de dihidrocloruro del Compuesto A155(a) y la base libre del Compuesto A155(a) se muestran en la Figura 2. Pueden observarse diferencias significativas en las formas y/o desplazamientos químicos de los picos de N-3 y N-25 entre el espectro de la base libre del Compuesto A155(a) y la sal de dihidrocloruro del Compuesto A155(a), diferencias que se cree que son atribuibles a la naturaleza iónica de la sal formada con cada uno de estos átomos de nitrógeno en la
 20 sal de dihidrocloruro. Por el contrario, las formas y/o desplazamientos químicos de los picos de N-3 y N-25 en los espectros de la base libre del Compuesto A155(a) y el producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico son mucho más similares, difiriendo los desplazamientos químicos solamente en menos de aproximadamente 12 ppm. Se cree que su naturaleza co-cristalina se demuestra por la falta de ionización significativa de los átomos de nitrógeno N-3 y N-25 en el producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido
 25 fumárico.

Un espectro de RMN ^{13}C CP/MAS del producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico se muestra en la Figura 3. Los desplazamientos químicos en este espectro son claramente diferentes de los desplazamientos químicos de la base libre del Compuesto A155(a) (no mostrado). Además, son evidentes nuevos picos (a aproximadamente 171,5, 170,3 y/o 135,6 ppm) atribuibles a la presencia de co-cristal de fumarato que difieren de los picos de ácido fumárico en su forma libre; estos nuevos picos se representan por las estrellas de cinco puntas en la
 30 Figura 3 y se cree que son indicativos de la naturaleza co-cristalina del producto.

En una realización, el producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico tiene un inicio de fusión de aproximadamente $175\text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $179\text{ }^\circ\text{C}$ cuando se mide empleando ATD a una velocidad de $10\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$. En otra realización, el producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico tiene un inicio de fusión de aproximadamente $175,5\text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $178,5\text{ }^\circ\text{C}$ cuando se mide empleando ATD a una velocidad de $10\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$. En otra realización, el producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico tiene un inicio
 35

de fusión de aproximadamente 176 °C a aproximadamente 178 °C cuando se mide empleando ATD a una velocidad de 10 °C/min. En otra realización, el producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico tiene un inicio de fusión de aproximadamente 176,4 °C a aproximadamente 177,2 °C cuando se mide empleando ATD a una velocidad de 10 °C/min. En otra realización, el producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico tiene un inicio de fusión de aproximadamente 176,8 cuando se mide empleando ATD a una velocidad de 10 °C/min.

En una realización, el producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico tiene un punto de fusión de aproximadamente 181 °C a aproximadamente 185 °C cuando se mide empleando ATD a una velocidad de 10 °C/min. En otra realización, el producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico tiene un punto de fusión de aproximadamente 181,5 °C a aproximadamente 184,5 °C cuando se mide empleando ATD a una velocidad de 10 °C/min. En otra realización, el producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico tiene un punto de fusión de aproximadamente 182 °C a aproximadamente 184 °C cuando se mide empleando ATD a una velocidad de 10 °C/min. En otra realización, el producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico tiene un punto de fusión de aproximadamente 182,5 °C a aproximadamente 183,3 °C cuando se mide empleando ATD a una velocidad de 10 °C/min. En otra realización, el producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico tiene un punto de fusión de aproximadamente 182,9 °C de fusión cuando se mide empleando ATD a una velocidad de 10 °C/min.

En una realización, el producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico en cada uno de 6,5 °, 12,5 °, 16,8 ° y 25,3 ° $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ cuando se mide empleando radiación CuK α . En otra realización, el producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico en cada uno de 6,5 °, 12,5 °, 16,8 °, 23,2 °, 25,3 ° y 38,5 ° $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ cuando se mide empleando radiación CuK α . En otra realización, el producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico en cada uno de 6,5 °, 8,6 °, 12,5 °, 14,0 °, 16,8 °, 18,7 ° y 25,3 $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ cuando se mide empleando radiación CuK α . En otra realización, el producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico en cada uno de 6,5 °, 8,6 °, 12,5 °, 14,0 °, 16,8 °, 18,7 °, 20,4 °, 21,3 °, 22,0 °, 23,2 °, 25,3 ° y 38,5 ° $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ cuando se mide empleando radiación CuK α .

En una realización, el producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico tiene un espectro de RMN ^{13}C CP/MAS que comprende picos con un desplazamiento químico de 170,3 $\pm 0,2$ ppm, 130,0 $\pm 0,2$ ppm y 72,2 $\pm 0,2$ ppm. En otra realización, el producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico tiene un espectro de RMN ^{13}C CP/MAS que comprende picos con un desplazamiento químico de 171,5 $\pm 0,2$ ppm, 170,3 $\pm 0,2$ ppm, 130,0 $\pm 0,2$ ppm y 72,2 $\pm 0,2$ ppm. En otra realización, el producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico tiene un espectro de RMN ^{13}C CP/MAS que comprende picos con un desplazamiento químico de 171,5 $\pm 0,2$ ppm, 170,3 $\pm 0,2$ ppm, 130,0 $\pm 0,2$ ppm, 72,2 $\pm 0,2$ ppm y 15,1 $\pm 0,2$ ppm. En otra realización, el producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico tiene un espectro de RMN ^{13}C CP/MAS que comprende picos con un desplazamiento químico de 170,3 $\pm 0,2$ ppm, 135,6 $\pm 0,2$ ppm y 72,2 $\pm 0,2$ ppm. En otra realización el producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico tiene un espectro de RMN ^{13}C CP/MAS que comprende picos con un desplazamiento químico de 171,5 $\pm 0,2$ ppm, 170,3 $\pm 0,2$ ppm y 135,6 $\pm 0,2$ ppm. En otra realización, el producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico tiene un espectro de RMN ^{13}C CP/MAS que comprende picos con un desplazamiento químico de 171,5 $\pm 0,2$ ppm, 170,3 $\pm 0,2$ ppm, 135,6 $\pm 0,2$ ppm y 72,2 $\pm 0,2$ ppm. En otra realización, el producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico tiene un espectro de RMN ^{13}C CP/MAS que comprende picos con un desplazamiento químico de 171,5 $\pm 0,2$ ppm, 170,3 $\pm 0,2$ ppm, 135,6 $\pm 0,2$ ppm, 72,2 $\pm 0,2$ ppm y 15,1 $\pm 0,2$ ppm. Como alternativa, se agitó 1,0 g de la base libre del Compuesto A155(a) en 20 ml de MeOH a una temperatura de aproximadamente 25 °C con una barra de agitación magnética. Después, se añadieron 1,1 eq. de ácido fumárico, la suspensión resultante se agitó con una barra de agitación magnética hasta la disolución pareció completa, se añadieron un cristal de siembra del producto preparado a partir del Compuesto A155(a) y ácido fumárico y se continuó con la agitación mientras se formaba un precipitado. Después, el precipitado se filtró y se secó a presión reducida para proporcionar un producto que, en el análisis por DRXP, produjo sustancialmente los mismos resultados de DRXP que los proporcionados en la Figura 1 y en la Tabla 4.

5.11 Ejemplo 11: Combinación de un Compuesto de Fórmula (I) y ácido clorhídrico

A 0,3 $\pm 0,1$ ml de MeOH en un vial de 4 ml que también contiene un agente de secado de tamices moleculares se les añade 1,1 eq. de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla resultante se agita con una barra de agitación magnética durante aproximadamente 1 h. Los tamices moleculares se retiran por filtración. Después, se añaden 20 mg de un Compuesto de Fórmula (I). La suspensión resultante se agita con una barra de agitación magnética durante aproximadamente 32 h. Después, la suspensión se evapora a sequedad empleando un evaporador centrífugo (HT-8 Series II, Genevac Inc., Gardiner, NY). El producto de residuo se analiza mediante RMN ^1H , ATD y DRXP como se describió en el Ejemplo 10.

5.12 Ejemplo 12: Combinación de un Compuesto de Fórmula (I) y ácido tartárico

A 20 mg de un Compuesto de Fórmula (I) en 0,3 $\pm 0,1$ ml de MeOH en un vial de 4 ml se les añaden 1,1 eq. de ácido tartárico, es decir, ácido 2,3-dihidroxisuccínico (Sigma-Aldrich). La suspensión resultante se agita con una barra de agitación magnética durante aproximadamente 32 h. Después, la suspensión se evapora a sequedad empleando un

evaporador centrífugo (HT-8 Series II, Genevac Inc., Gardiner, NY). El producto de residuo se analiza mediante RMN ¹H, ATD y DRXP como se describió en el Ejemplo 10.

5.13 Ejemplo 13: Combinación de un Compuesto de Fórmula (I) y ácido bencenosulfónico

5 A 20 mg de un Compuesto de Fórmula (I) en 0,3 ± 0,1 ml de MeOH en un vial de 4 ml se les añaden 1,1 eq. de ácido bencenosulfónico (Sigma-Aldrich). La suspensión resultante se agita con una barra de agitación magnética durante aproximadamente 32 h. Después, la suspensión se evapora a sequedad empleando un evaporador centrífugo (HT-8 Series II, Genevac Inc., Gardiner, NY). El producto de residuo se analiza mediante RMN ¹H, ATD y DRXP como se describió en el Ejemplo 10.

5.14 Ejemplo 14: Combinación de un Compuesto de Fórmula (I) y ácido toluenosulfónico

10 A 20 mg de un Compuesto de Fórmula (I) en 0,3 ± 0,1 ml de MeOH en un vial de 4 ml se les añaden 1,1 eq. de ácido toluenosulfónico, es decir, ácido 4-metilbencenosulfónico (Sigma-Aldrich). La suspensión resultante se agita con una barra de agitación magnética durante aproximadamente 32 h. Después, la suspensión se evapora a sequedad empleando un evaporador centrífugo (HT-8 Series II, Genevac Inc., Gardiner, NY). El producto de residuo se analiza mediante RMN ¹H, ATD y DRXP como se describió en el Ejemplo 10.

15 5.15 Ejemplo 15: Unión de los Compuestos de Fórmula (I) a TRPV1

Los métodos para ensayar compuestos capaces de inhibir TRPV1 son conocidos en la técnica, por ejemplo, los métodos descritos en la Patente de los EE.UU. N.º 6.239.267 para Duckworth *et al.*, la Patente de los EE.UU. n.º 6.406.908 para McIntyre *et al.* o la Patente de los EE.UU. N.º 6.335.180 para Julius *et al.* Los resultados de estos ensayos demostrarán que Compuestos de Fórmula (I) se unen a y modulan la actividad de TRPV1.

20 PROTOCOLO 1

Clonación de TRPV1 humano:

Se emplea ARN de médula espinal humana (disponible en el mercado en Clontech, Palo Alto, CA). La transcripción inversa se realiza en 1,0 µg de ARN total empleando Transcriptasa Inversa Thermoscript (disponible en el mercado en Invitrogen, Carlsbad, CA) y cebadores oligo dT como se detalla en su descripción del producto. Las reacciones de transcripción inversa se incuban a 55 °C durante 1 h, a 85 °C durante 5 min y se tratan con RNasa H a 37 °C durante 20 minutos.

La secuencia de ADNc de TRPV1 humano se obtiene mediante la comparación de la secuencia genómica humana, antes de la anotación, con la secuencia de rata publicada. Las secuencias de intrones se retiran y las secuencias exónicas que los flanquean se unen para generar el ADNc humano hipotético. Los cebadores que flanquean la región de codificación de TRPV1 humano se diseñan de la siguiente manera: cebador directo GAAGATCTTCGCTGGTTGCACACTGGGCCACA (SEQ ID NO: 1) y cebador inverso GAAGATCTTCGGGGACAGTGACGGTTGGATGT (SEQ ID NO: 2).

35 Empleando estos cebadores, se realiza la PCR de TRPV1 en una décima parte de la mezcla de reacción de transcripción inversa empleando polimerasa de molde largo Expand y tampón 2 Expand en un volumen final de 50 µl de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Roche Applied Sciences, Indianapolis, IN). Después de la desnaturalización a 94 °C durante 2 min se realiza la amplificación por PCR durante 25 ciclos a 94 °C durante 15 s, 58 °C durante 30 s y 68 °C durante 3 min, seguida de una incubación final a 72 °C durante 7 min para completar la amplificación. El producto de PCR de aproximadamente 2,8 kb se aísla en gel empleando un gel de Tris-acetato y agarosa al 1,0 %, que contiene 1,6 µg/ml de cristal violeta y se purificó con un kit de purificación de gel libre de UV S.N.A.P. (disponible en el mercado en Invitrogen). El producto de PCR de TRPV1 se clona en el vector pIND/V5-His-TOPO (disponible en el mercado en Invitrogen) según las instrucciones del fabricante para proporcionar dar como resultado la construcción TRPV1-pIND. Las preparaciones de ADN, las digestiones con enzimas de restricción y la secuenciación de ADN preliminar se realizan de acuerdo con protocolos convencionales. La secuenciación de longitud completa confirma la identidad del TRPV1 humano.

45 Generación de estirpes celulares inducibles:

A menos que se indique lo contrario, los reactivos de cultivo celular se adquirieron de Life Technologies de Rockville, MD. Se cultivan células HEK293-EcR que expresan el receptor de la ecdisona (disponible en el mercado en Invitrogen) en Medio de Crecimiento (Medio de Eagle modificado por Dulbecco que contiene suero bovino fetal al 10 % (disponible en el mercado en Hyclone, Logan, UT)), 1x penicilina/estreptomycin, 1x glutamina, piruvato de sodio 1^o mM y Zeocina 400 µg/ml (disponible en el mercado en Invitrogen)). Las construcciones de TRPV1-pIND se transfecan en la estirpe celular HEK293-EcR empleando el reactivo de transfección Fugene (disponible en el mercado en Roche Applied Sciences, Basilea, Suiza). Después de 48 h, las células se transfieren a un Medio de Selección (Medio de Crecimiento que contiene G418 300 µg/ml (disponible en el mercado en Invitrogen)). Aproximadamente 3 semanas después se aíslan colonias individuales resistentes a zeocina/G418 y se expanden. Para identificar clones funcionales, se siembran en placas múltiples colonias de 96 pocillos y se induce la expresión

durante 48 h empleando un Medio de Selección complementado con ponasterona A 5 μM ("PonA") (disponible en el mercado en Invitrogen). El día del ensayo, las células se cargan con Fluo-4 (un colorante sensible al calcio que está disponible en el mercado de Molecular Probes, Eugene, OR) y el flujo de entrada de calcio mediado por CAP se mide empleando un lector de placas de formación de imágenes por fluorescencia ("FLIPR", por sus siglas en inglés) como se describió anteriormente. Los clones funcionales se vuelven a ensayar, se amplifican y se crioconservan.

Ensayo basado en el pH:

Dos días antes de realizar este ensayo, las células se siembran en placas negras de 96 pocillos de fondo transparente recubiertas de poli-D-lisina (disponibles en el mercado en Becton-Dickinson) en 75.000 células/pocillo en medio de crecimiento que contiene PonA 5 μM (disponible en el mercado en Invitrogen) para inducir la expresión de TRPV1. El día del ensayo, las placas se lavan con 0,2 ml de solución salina equilibrada de Hank 1x (disponible en el mercado en Life Technologies) que contiene CaCl_2 1,6 mM y HEPES 20 mM, pH 7,4 ("tampón de lavado") y se cargan empleando 0,1 ml de tampón de lavado que contiene Fluo-4 (concentración final 3 μM , disponible en el mercado en Molecular Probes). Después de 1 h, las células se lavan dos veces con 0,2 ml de tampón de lavado y se resuspenden en 0,05 ml de Solución Salina equilibrada de Hank 1x (disponible en el mercado en Life Technologies) que contiene CaCl_2 3,5 mM y Citrato 10 mM, pH 7,4 ("tampón de ensayo"). Las placas se transfieren a un FLIPR para el ensayo. El compuesto de ensayo se diluye en tampón de ensayo y se añaden 50 μl de la solución resultante a las placas de células y la solución se controla durante dos minutos. La concentración final del compuesto de ensayo se ajusta al intervalo de aproximadamente 50 pM a aproximadamente 3 μM . Después se añade tampón agonista (tampón de lavado valorado con HCl 1 N para proporcionar una solución que tiene un pH de 5,5 cuando está mezclada 1:1 con tampón de ensayo) (0,1 ml) a cada pocillo, y las placas se incuban durante 1 minuto adicional. Los datos se recogen durante todo el transcurso del tiempo y se analizan empleando Excel y Graph Pad Prism para determinar la CI_{50} .

Ensayo basado en capsaicina:

Dos días antes de realizar este ensayo, las células se siembran en placas negras de 96 pocillos de fondo transparente recubiertas de poli-D-lisina (50.000 células/pocillo) en medio de crecimiento que contiene PonA 5 μM (disponible en el mercado en Invitrogen) para inducir la expresión de TRPV1. El día del ensayo, las placas se lavan con 0,2 ml de solución salina equilibrada de Hank 1x (disponible en el mercado en Life Technologies) que contiene CaCl_2 1 mM y HEPES 20 mM, pH 7,4 y las células se cargan empleando 0,1 ml de tampón de lavado que contiene Fluo-4 (3 μM final). Después de una hora, las células se lavan dos veces con 0,2 ml de tampón de lavado y se resuspenden en 0,1 ml de tampón de lavado. Las placas se transfieren a un FLIPR para el ensayo. Se añaden 50 μl de compuesto de ensayo diluido con tampón de ensayo (solución salina equilibrada de Hank 1x que contiene CaCl_2 1 mM y HEPES 20 mM, pH 7,4) a las placas de células y se incuban durante 2 min. La concentración final del compuesto se ajusta al intervalo de aproximadamente 50 pM a aproximadamente 3 μM . El TRPV1 humano se activa mediante la adición de 50 μl de capsaicina (400 nM) y las placas se incuban durante 3 min adicionales. Los datos se recogen durante todo el transcurso del tiempo y se analizan empleando Excel y Graph Pad Prism para determinar la CI_{50} .

PROTOCOLO 2

Para el Protocolo 2, se empleó una estirpe celular de ovario de hámster chino (CHO) que se obtuvo por ingeniería genética para expresar constitutivamente TRPV1 recombinante humano (TRPV1/células CHO). La estirpe celular TRPV1/CHO se generó como se describe a continuación.

Clonación de TRPV1 humano:

Un ADNc para el receptor TRPV1 humano (hTRPV1) se amplificó por PCR (ADN polimerasa KOD-Plus, ToYoBo, Japón) a partir de una biblioteca de ADNc de cerebro humano (BioChain) empleando cebadores diseñados rodeando el marco de lectura abierto de hTRPV1 completo (directo 5'-GGATCCAGCAAGGATGAAGAAATGG (SEQ ID NO: 3) e inverso 5'-TGTCTGCGTGACGTCTCACTTCT (SEQ ID NO: 4)). Los productos de PCR resultantes se purificaron a partir de geles de agarosa empleando el Hit de Purificación Gel Band (GE Healthcare Bioscience) y se subclonaron en un vector pCR-Blunt (Invitrogen). El ADNc clonado se secuenció completamente empleando un colorante fluorescente - reactivo terminador (BigDye Terminator Ver3.1 Cycle Sequencing Kit, Applied Biosystems) y el analizador genético ABI Prism 3100 (Applied Biosystems). El vector pCR-Blunt que contenía el ADNc de hTRPV1 se sometió a digestión de restricción con EcoR1. El fragmento de restricción se subclonó en el vector de expresión ADNpc3.1(-) (Invitrogen) y se nombró plásmido ADNpc3.1(-)-hVR1. La secuencia de ADNc que codifica TRPV1 está disponible en GenBank número de registro AJ277028.

Generación de la estirpe celular TRPV1/CHO:

Se mantuvieron células CHO-K1 en medio de crecimiento que consistía en α -MEM, FBS al 10 % (Hyclone) y 100 UI/ml de penicilina - 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de solución mixta de estreptomycin (Nacalai Tesque, Japón) a 37 °C en un ambiente de 95 % de aire y 5 % de CO_2 humidificados. Las células se transfectaron con el plásmido ADNpc3.1(-)-hVR1 empleando FuGENE6 (Roche) según el protocolo del fabricante. 24 horas después de la transfección, se seleccionaron las células resistentes a la neomicina empleando G418 1 mg/ml (Nacalai Tesque). Después de 2

semanas, se recogieron colonias individuales, se expandieron y se cribaron para la expresión de hTRPV1 en el ensayo de entrada de Ca^{2+} inducida por capsaicina (véase a continuación) con un FLIPR (Molecular Devices). Se seleccionó un clon con la mayor respuesta de Ca^{2+} a la capsaicina y se volvió a clonar por el mismo procedimiento. Las células que expresaban hTRPV1 se cultivaron en el medio de crecimiento complementado con G418 1 mg/ml.

- 5 Aproximadamente 1 mes más tarde, se confirmó la expresión estable de receptores de TRPV1 funcionales en la estirpe celular seleccionada mediante la validación de respuestas de Ca^{2+} con o sin capsaicina (Sigma, a 1 nM-10 μM) en el ensayo de capsaicina.

Ensayo de entrada de Ca^{2+} inducida por capsaicina para la selección de células:

- 10 El siguiente ensayo se realizó para identificar las células con expresión de hTRPV1. Se sembraron células CHO-K1 transfectadas con plásmido ADNpc3.1(-)-hVR1 en placas de pared negra de 384 pocillos de fondo transparente (Corning) y se cultivaron en medio de crecimiento (véase anteriormente) durante 1 día. El día del experimento, el medio de cultivo se cambió por tampón de ensayo (HEPES 20°mM, NaCl 137°mM, KCl 2,7°mM, MgCl_2 0,9 mM, CaCl_2 5,0°mM, D-glucosa 5,6°mM, probenecid 2,5°mM, pH 7,4) que contenía Fluo-3-AM 4 μM (Dojin, Japón).
15 Después de la incubación a 37 °C durante 1 h, cada pocillo se lavó 3 veces con tampón de ensayo empleando un lavador de placas EMBLA 384 (Molecular Devices) y se rellenó con tampón de ensayo. Las placas se incubaron a una temperatura de aproximadamente 25 °C durante 10 min. Posteriormente, las placas se insertaron en un FLIPR y se añadió solución de capsaicina 1,5 μM (Sigma) preparada en tampón de ensayo a cada pocillo (la concentración final era 500 nM). Las respuestas celulares se controlaron durante 5 min.

Cultivo celular:

- 20 1. Medio de cultivo celular

1. Alfa-MEM (Gibco, CAT: 12561-056, LOTE: 1285752): 450 ml.

2. Suero bovino fetal (FBS), inactivado por calor (Gibco, CAT: 16140-071, LOTE: 1276457): 50 ml.

3. Solución Tampón HEPES, solución madre 1 M (Gibco, CAT: 15630-080): 10 ml (final 20°mM).

4. Geneticina, solución madre 50 mg/ml (Gibco, CAT: 10135-035): 10 ml (final 1 mg/ml).

- 25 5. Solución mixta de antibiótico antimicótico, solución madre 100x (Nacalai Tesque, CAT: 02892-54): 5 ml.

Los Componentes 1-5 anteriores se combinaron en las cantidades indicadas y se almacenaron a 4 °. Los medios de cultivo celular se llevaron a aproximadamente 37 °C antes de su uso. Opcionalmente, el componente 5 puede reemplazarse por solución de penicilina-estreptomina (por ejemplo, Gibco 15140-122 o Sigma P- 0781).

2. Descongelación de las células

- 30 Las células TRPV1/CHO se congelaron en un CELLBANKER™ (Juji-Field, Inc., Japón, CAT: BLC-1) y se almacenaron a -80 °C. Se empleó solución de crioconservación optimizada que contenía sulfóxido de dimetilo y FBS.

- Los viales que contenían las células TRPV1/CHO se almacenaron a -80 °C. Después de la retirada desde los -80 °C, el vial se transfirió inmediatamente a un baño de agua a 37 °C para descongelarse durante aproximadamente 1-2 minutos. Una vez descongelado completamente, el contenido del vial (1 ml/vial) se transfirió a un tubo de ensayo estéril de 15 ml y se añadieron lentamente 9 ml de medio de cultivo templado. El tubo de ensayo se centrifugó posteriormente a 1000 rpm durante 4 min a una temperatura de aproximadamente 25 °C. El sobrenadante se retiró y el sedimento se resuspendió en 10 ml de medio de cultivo. La suspensión celular se transfirió a un matraz de plástico estéril de 75°cm² y se incubó en CO₂ al 5 %/aire al 95 % humidificados a 37 °C. Para controlar la viabilidad, las células se inspeccionaron visualmente y/o se contaron, comenzando aproximadamente 1 h después de la incubación.
35

- 40 3. Pase de las células

- Las células en un matraz estaban cerca de la confluencia en el momento del pase. Se retiraron los medios de cultivo celular del matraz de cultivo y se añadieron 10 ml de PBS(-) estéril y el matraz se agitó suavemente. El PBS se retiró del matraz y se añadieron 2 ml de solución de tripsina/EDTA (tripsina al 0,05 % con EDTA-4Na; Gibco, CAT: 25300-054) y el matraz se agitó suavemente. El matraz se incubó a 37 °C durante aproximadamente 2 min. Posteriormente, se añadieron 8 ml de medio de cultivo celular al matraz y el matraz se agitó para asegurar que todas las células estaban en solución. La suspensión celular se transfirió a un tubo de plástico estéril de 15 ml o 50 ml y se centrifugó a 1000 rpm durante 4 min a una temperatura de aproximadamente 25 °C. El sobrenadante se retiró y el sedimento se resuspendió en aproximadamente 5 ml de medio de cultivo. El recuento de células se midió empleando el hemocitómetro Burkert-Turk.
45
50

Las células se sembraron en un matraz de plástico estéril de 75°cm² a aproximadamente 0,8 x 10⁵ células/ml durante 72 horas y se incubaron en CO₂ al 5 %/aire al 95 % humidificados a 37 °C.

3. Congelación de las células

El procedimiento hasta la medición del recuento de células fue el mismo que en la sección titulada "pases de las células" anterior. Posteriormente, la suspensión celular se centrifugó a 1000 rpm durante 4 min a una temperatura de aproximadamente 25 °C. El sobrenadante se retiró y el sedimento se resuspendió en solución CELLBANKER™ para obtener una concentración final de 5×10^5 a 5×10^6 células/ml. La suspensión celular se transfirió a crioviales de 1 ml debidamente etiquetados y después se colocó en el congelador a -80 °C.

Ensayo basado en el pH:

El siguiente ensayo se realizó para determinar la concentración de ácido sulfúrico que daría lugar a un pH que induzca una respuesta de Ca^{2+} óptima para ensayar los compuestos para determinar su efecto sobre el TRPV1.

1. Células

Se sembraron células TRPV1/CHO en la placa de pared negra de fondo transparente de 96 pocillos (Nunc) a densidades de $1-2 \times 10^4$ células/pocillo y se cultivaron en 100 µl de medio de cultivo (alfa-MEM complementado con FBS al 10 %, HEPES 20 mM, geneticina 1 mg/ml y solución madre mixta al 1 % de antibiótico antimicótico) durante 1-2 días antes del experimento.

2. Determinación de sensibilidad al pH y de dosis de agonista

2.1. Solución de agonista

Se prepararon siete soluciones de agonista diferentes con concentraciones de ácido sulfúrico de 15,0, 15,5, 16,0, 16,5, 17,0, 17,5 y 18,0 mM por dilución de ácido sulfúrico 1 M con tampón de medición (véase, por ejemplo, la Figura 1 de la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º US 2009/0170868 A1). Las diferentes concentraciones de ácido sulfúrico en las soluciones de agonista se seleccionaron de tal manera que una dilución 1:4 diera lugar a una concentración final de ácido sulfúrico de 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5 y 3,6 mM, representada por "B" hasta "H", respectivamente. También se empleó tampón sin ácido sulfúrico, representado por "A".

2.2. Ensayo

Se determinaron respuestas de Ca^{2+} dependientes de pH en las células TRPV1/CHO cultivadas en una placa de 96 pocillos (véase, por ejemplo, la Figura 2 de la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º US 2009/0170868 A1). En particular, se determinó el flujo de entrada de Ca^{2+} en células TRPV1/CHO en respuesta al pH bajo según se mide mediante fluorescencia Fura-2 AM. Las células se estimularon empleando H_2SO_4 3,0 mM (números de pocillo B1-B6), 3,1 mM (C1-C6), 3,2 mM (D1-D6), 3,3 mM (E1-E6), 3,4 mM (F1-F6), 3,5 mM (G1-G6) o 3,6 mM (H1-H6) o tampón de medición pH 7,2 sin H_2SO_4 (A1-A6).

(1) El medio de cultivo se retiró empleando una pipeta de 8 canales (Rainin, EE.UU.) de la placa de 96 pocillos y los pocillos se volvieron a llenar con 100 µl de tampón de carga (HEPES 20 mM, NaCl 115 mM, KCl 5,4 mM, MgCl_2 0,8 mM, CaCl_2 1,8 mM, D-glucosa 13,8 mM, probenecid 2,5 mM, pH 7,4) que contenía Fura-2 AM 5 µM (Dojin, Japón).

(2) La placa de 96 pocillos se incubó a 37 °C durante 45 min.

(3) El tampón de carga se retiró de cada pocillo. Las células se lavaron posteriormente dos veces con 150 µl de tampón de medición (HEPES 20 mM, NaCl 115 mM, KCl 5,4 mM, MgCl_2 0,8 mM, CaCl_2 5,0 mM, D-glucosa 13,8 mM, BSA al 0,1 %, pH 7,4) (sin probenecid). Los pocillos se rellenaron con 80 µl de tampón de medición.

(4) Después de una incubación a 4 °C durante 15 min, la placa de 96 pocillos se transfirió a un aparato lector de placas modelo FDSS-3000 (Hamamatsu Photonics KK, Japón).

(5) La intensidad fluorescente Fura-2 se controló a una longitud de onda de 340 nm y a 380 nm, respectivamente, a una velocidad de 0,5 Hz durante un total de 240 segundos. Después de 16 puntos temporales (32 s) de detección basal, se añadieron 20 µl de solución de agonista a cada pocillo. El volumen final fue de 100 µl/pocillo.

(6) La relación de intensidad de fluorescencia se refiere a la intensidad de fluorescencia a 340 nm sobre la intensidad de fluorescencia a 380 nm en un punto temporal particular. La línea basal se estableció como la media de las relaciones de intensidad de fluorescencia para los primeros 16 puntos temporales antes de la adición de la solución de agonista. La respuesta máxima fue la relación de intensidad de fluorescencia más alta durante los 60 puntos temporales después de la adición de la solución de agonista.

(7) Las relaciones de señal máximas de cada pocillo se calcularon como datos de salida empleando el programa de análisis FDSS-3000. Los datos se analizaron empleando el software Excel (Microsoft) y Xlfit (idbs).

2.3. Determinación del pH

Después de la observación de las respuestas de Ca^{2+} , se recogió el tampón de cada calle de la placa de 96 pocillos (50 μl /pocillo, 8-20 pocillos/placa) pocillo por pocillo y los valores de pH se midieron empleando un pehachímetro portátil (Shindengen, Japón).

5 Las respuestas de Ca^{2+} en las calles D y E fueron intermedias y, por tanto, óptimas para probar los efectos de los compuestos sobre el canal de calcio de TRPV1 (véase, por ejemplo, la Figura 2 de la publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º US 2009/0170868 A1). Las concentraciones de ácido sulfúrico finales en los pocillos de estas calles fueron 3,2^omM y 3,3^omM, respectivamente. Estas concentraciones de ácido sulfúrico finales se obtuvieron empleando soluciones de agonista con concentraciones de ácido sulfúrico 16,0^omM y 16,5^omM, respectivamente (calles D y E). El pH obtenido empleando estas concentraciones de ácido sulfúrico fue de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 5,1.

Por tanto, se seleccionaron las soluciones de agonista con concentraciones de ácido sulfúrico 16,0^omM y 16,5^omM, respectivamente (calles D y E), para los experimentos que se describen a continuación en la Sección 3.

3. Ensayo de pH

3.1. Agonista

15 En una "placa de agonista", se emplearon dos soluciones agonistas diferentes con diferentes concentraciones de H_2SO_4 para el ensayo de pH (véase, por ejemplo, la Figura 3 A de la publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º US 2009/0170868 A1). Para la primera mitad de una placa de 96 pocillos se empleó una solución de agonista; para la segunda mitad se empleó la otra solución agonista. Las soluciones de agonista se obtuvieron mediante la dilución de ácido sulfúrico (H_2SO_4 1 M) con tampón de medición. Las concentraciones para las dos
20 soluciones de agonista se determinaron como se describió anteriormente en la Sección 2 del Protocolo 2.

Las concentraciones de ácido sulfúrico entre las dos soluciones agonistas diferían en 0,5^omM. En el experimento descrito en la Sección 2 del Protocolo 2, se determinó que las concentraciones de ácido sulfúrico en las soluciones de agonista eran 16^omM y 16,5^omM, respectivamente. Después de la dilución 1:4 de las soluciones de agonista, la concentración de ácido sulfúrico final fue de 3,2^omM y 3,3^omM, respectivamente. El valor de pH resultante para el
25 ensayo de pH fue de 5,0 a 5,1.

3.2. Compuestos de ensayo

Se disolvieron compuestos de ensayo en DMSO para producir soluciones madre 1^omM. Las soluciones madre se diluyeron adicionalmente empleando DMSO en etapas de dilución en serie 1:3 con 6 puntos (1000, 250, 62,5, 15,625, 3,9062 y 0,977 μM). Las soluciones obtenidas de este modo se diluyeron adicionalmente en tampón de
30 medición (1:100) como diluciones en series de solución madre 10x con una concentración de DMSO de 1 %. Se añadieron 10 μl de una solución madre 10x en cada pocillo de una "placa de antagonista" (véase la etapa 3.3.(4) a continuación). Por tanto, las concentraciones finales de antagonistas fueron las siguientes: 0,977, 3,906, 15,63, 62,5, 250 y 1000 nM que contenían DMSO al 0,1 % (véase, por ejemplo, la Figura 3B de la publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º US 2009/0170868 A1).

3.3. Ensayo

Las etapas (1) y (2) de este ensayo fueron las mismas que las etapas 2.2.(1) y 2.2.(2), respectivamente, del Protocolo 2.

(3) Las células se lavaron dos veces con 150 μl de tampón de medición (mencionado en la etapa 2.2.(3) del Protocolo N.º 2, sin probenecid). Los pocillos se rellenaron posteriormente con 70 μl de tampón de medición.

40 (4) Se aplicaron a cada pocillo ya sea 10 μl de tampón de medición o 10 μl de dilución en serie de solución madre 10x de compuesto de ensayo (descrito en la etapa 3.2. anteriormente). Por lo general, solo se ensayó un compuesto de ensayo por placa de 96 pocillos. El número de duplicados por placa de 96 pocillos para un antagonista particular, a una concentración particular fue de 2 x 7, ya que, como se describió para la "placa de agonista", se emplearon dos concentraciones de ácido sulfúrico diferentes por cada placa de 96 pocillos y siete calles (A-C, E-H) por placa de 96
45 pocillos ($N = 2 \times 7$).

La etapa (5) fue la misma que la etapa 2.2.(4) anterior.

(6) La intensidad de fluorescencia Fura-2 se controló como se ha descrito en la etapa 2.2.(5) anteriormente. Después de 16 puntos temporales de detección basal, se añadieron 20 μl , de solución de agonista (tampón de medición valorado con H_2SO_4 para producir un pH en el intervalo de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 5,1 cuando se mezcla 1:4 con el tampón de medición que contiene compuesto de ensayo) a cada pocillo (volumen final
50 100 μl /pocillo).

Las etapas (7) y (8) fueron como se describió en las etapas 2.2.(6) y 2.2.(7) anteriores, respectivamente.

3.4. Comprobación del pH

(1) Los valores de pH del tampón en los pocillos de A1 a H1 y A7 a H7 se midieron uno por uno empleando un pehachímetro portátil.

(2) Cuando se confirmó que un pocillo tenía un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 5,1, los siguientes cinco pocillos a su derecha (por ejemplo, para el pocillo B1, los pocillos B2 a B6) se comprobaron uno tras otro.

5 (3) Para el cálculo de CI_{50} , solo se emplearon los datos de los pocillos con valores de pH de 5,0-5,1.

El número de pocillos ensayados para determinar su pH varió entre las placas (de aproximadamente 16 a 60 pocillos/placa). El número dependió de los resultados de la etapa 3.4(1) anterior y de las respuestas de Ca^{2+} .

Ensayo basado en capsaicina:

10 Un día antes del ensayo, se sembraron células TRPV1/CHO en placas de 96 pocillos negras de fondo transparente (20.000 células/pocillo) en medio de crecimiento. El día del experimento, las células se lavaron con 0,2 ml de solución salina equilibrada de Hank 1x (Life Technologies) que contenía $CaCl_2$ 1,6 mM y HEPES 20 mM, pH 7,4 ("tampón de lavado"). Posteriormente, las células se cargaron por incubación en 0,1 ml de tampón de lavado que contenía Fluo-4 a una concentración final de 3 μ M. Después de 1 hora, las células se lavaron dos veces con 0,2 ml de tampón de lavado y se resuspendieron en 0,1 ml de tampón de lavado. Las placas se transfirieron después a un lector de placas de formación de imágenes por fluorescencia (Molecular Devices). La intensidad de fluorescencia se controló durante 15 segundos para establecer una línea basal. Posteriormente, se añadieron compuestos de ensayo se diluyeron en tampón de ensayo (solución salina equilibrada de Hank 1x que contenía $CaCl_2$ 1 mM y HEPES 20 mM, pH 7,4) que contenía DMSO al 1 % a la placa de células y la fluorescencia se controló durante 2 minutos. La concentración final del compuesto se ajustó al intervalo de 100 μ M a 1,5625 μ M. Si el compuesto de ensayo era un antagonista especialmente potente, la concentración final del compuesto se ajustó al intervalo de 10 μ M a 1,5625 μ M. Después, el TRPV1 humano se activó mediante la adición de 50 μ l de capsaicina (concentración final 100 nM) y las placas se incubaron durante 3 min adicionales. Los datos se recogieron durante todo el curso de tiempo y se analizaron empleando Excel y la fórmula de ajuste de curvas GraphPad Prismen.

Los resultados de los ensayos del Protocolo 2 se muestran en la Tabla 6.

25 Ensayo basado en calor del TRPV1 humano:

Se emplearon células CHO que expresaban de forma estable el TRPV1 humano (hTRPV1). La evaluación funcional de la activación inducida por calor de hTRPV1 se realizó en un ensayo de flujo de Ca^{2+} basado en células empleando el sistema de PCR ABI7500 Fast Real-Time PCR System como se describe en Reubish *et al.*, "Functional Assessment of temperature-gated ion-channel activity using a real-time PCR machine", *www.BioTechniques.com* 47(3):iii-ix (2009), que se incorpora en la presente memoria por referencia.

35 En resumen, se cultivaron células hTRPV1/CHO en medio de crecimiento en una placa de cultivo de tejidos a 37 °C en una incubadora de CO_2 . El día del ensayo, los medios de cultivo se retiraron y las células se separaron empleando tripsina al 0,05 % a 37 °C con CO_2 al 5 %, durante 90 s. Las células separadas se centrifugaron (1000 rpm, 4 min) para retirar el sobrenadante que contenía tripsina y se resuspendieron en tampón de ensayo (NaCl 115 mM, KCl 5,4 mM, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 0,8 mM, $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ 1,8 mM, D-glucosa 13,8 mM y HEPES 20 mM). Después, las células se cargaron con Fluo-4 5 μ M, un colorante indicador de Ca^{2+} en presencia de probenecid 2,5 mM a 37 °C con CO_2 al 5 %, durante 45 min. Posteriormente, las células se lavaron dos veces con tampón de medición (tampón de ensayo complementado con BSA al 0,1 % y $CaCl_2$ 3,2 mM) después se transfirieron a una placa de reacción Fast de 96 pocillos (0,1 ml) (parte n.º 4346907, MICROAMP, Applied Biosystems, Foster City, CA). La densidad de células fue de 100.000 células/24 μ l/pocillo. Se añadió una solución del compuesto en ensayo (6 μ l/pocillo) en cada pocillo de la placa de 96 pocillos. Por tanto, el volumen de reacción por pocillo fue de 30 μ l.

45 Después, las placas se colocaron en el interior de un instrumento ABI7500 Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems) para leer la fluorescencia a diferentes temperaturas empleando el software 7500, versión 2.0.2 (Applied Biosystems). La temperatura inicial se fijó en 25 °C durante 1 min, seguida de una rampa de temperatura a 45 °C en 100 s para entregar calor a las células. La respuesta $[Ca^{2+}]_i$ de las células hTRPV1/CHO al calor se determinó como:

$$[\text{fluorescencia leída a } 45 \text{ }^\circ\text{C} - \text{fluorescencia leída a } 25 \text{ }^\circ\text{C}].$$

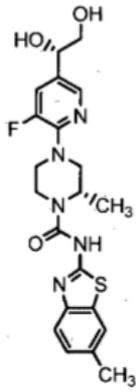
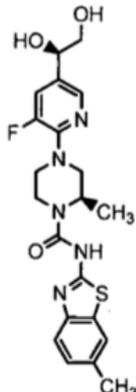
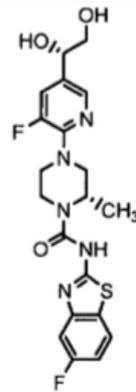
Las curvas de respuesta a la concentración del compuesto y los valores CI_{50} se analizaron empleando el software GraphPad Prism 4 (GraphPad Software, La Jolla, CA).

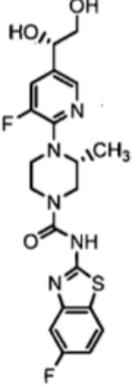
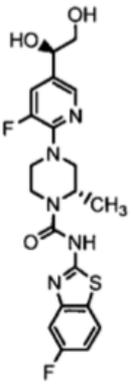
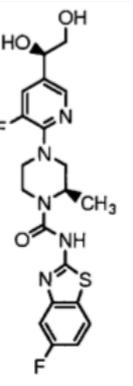
50 Los datos de CI_{50} proporcionados en la Tabla 6 se muestran como la media \pm el error típico de la media; el número de pruebas realizadas para cada ensayo se muestra entre paréntesis excepto por una sola prueba donde no se muestra ningún número de prueba entre paréntesis. Los resultados de la Tabla 6 demuestran que muchos Compuestos de Fórmula (I) y/o (II) son antagonistas potentes de TRPV1.

Tabla 6: Potencia de CI_{50} de TRPV1

| Compuesto n.º | CHO humana Capsaicina (hCAP-CHO) (nM) | CHO humana pH (hpH-CHO) (nM) | CHO humana calor (hcalor-CHO) (nM) | Estructura |
|------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|------------|
| A122(a) | 177 ± 69 (3) | 98 ± 27 (2) | | |
| A122(b) (no reivindicado) | 444 ± 79 (3) | 670 ± 94 (2) | | |
| A122(c) (no reivindicado) | 178 ± 29 (3) | 553 ± 12 (2) | | |
| A122(e) (no reivindicado) | 80,6 ± 7,5 (3) | 5,8 ± 0,7 (2) | 96,0 ± 2,4 (2) | |

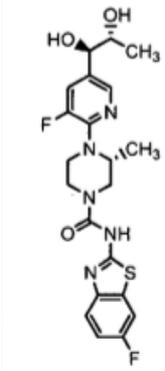
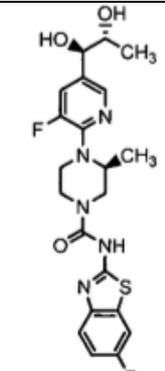
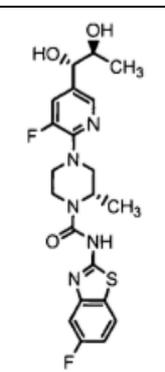
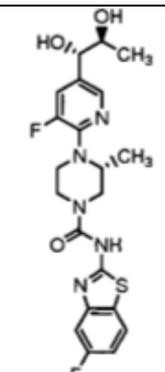
| Compuesto n.º | CHO humana Capsaicina (hCAP-CHO) (nM) | CHO humana pH (hpH-CHO) (nM) | CHO humana calor (hcalor-CHO) (nM) | Estructura |
|------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|------------|
| A123(e) (no reivindicado) | 11,5 ± 1,4 (3) | 0,4 ± 0,0 (2) | | |
| A125(b) (no reivindicado) | 112,3 ± 32 (3) | 81 ± 13 (3) | 398 ± 83 (3) | |
| A125(e) (no reivindicado) | 23,9 ± 3,8 (3) | 0,6 ± 0,2 (2) | 18,4 ± 0,8 (2) | |

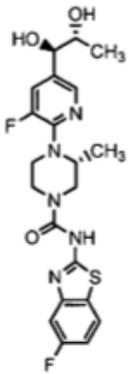
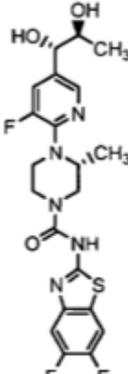
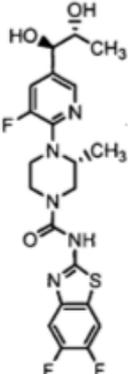
| Compuesto n.º | CHO humana Capsaicina (hCAP-CHO) (nM) | CHO humana pH (hpH-CHO) (nM) | CHO humana calor (hcalor-CHO) (nM) | Estructura |
|---------------------------------|---|------------------------------------|--|---|
| A126(a) | 40,2 ± 11,0 (4) | 12,2 ± 5,9 (2) | |  |
| A126(e) (no reivindicado) | 18,2 ± 2,9 (3) | 0,4 ± 0,0 (3) | |  |
| A155(a) | 96 ± 18 (4) | | 700 (2) |  |

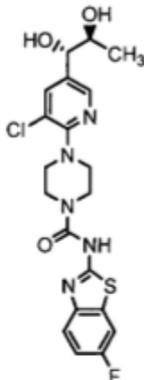
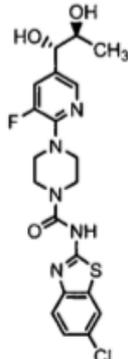
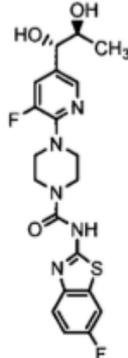
| Compuesto n.º | CHO humana Capsaicina (hCAP-CHO) (nM) | CHO humana pH (hpH-CHO) (nM) | CHO humana calor (hcalor-CHO) (nM) | Estructura |
|------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|---|
| A155(b) (no reivindicado) | 216,57 ± 42 (3) | 134 ± 16 (4) | |  |
| A155(d) (no reivindicado) | 168 ± 42 (3) | | |  |
| A155(e) (no reivindicado) | 16,5 ± 4,2 (4) | | |  |

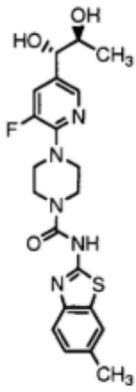
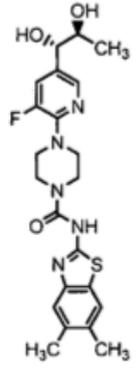
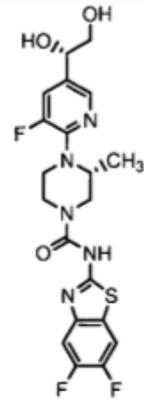
| Compuesto n.º | CHO humana Capsaicina (hCAP-CHO) (nM) | CHO humana pH (hpH-CHO) (nM) | CHO humana calor (hcalor-CHO) (nM) | Estructura |
|------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|------------|
| A158(a) | 62,4 ± 13,8 (3) | 17,1 | | |
| B122(j) (no reivindicado) | 586 ± 78 (3) | 1723 | | |
| B122(k) (no reivindicado) | 502 ± 128 (3) | 2045 ± 245 (2) | | |

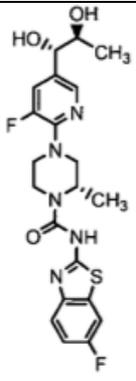
| Compuesto n.º | CHO humana Capsaicina (hCAP-CHO) (nM) | CHO humana pH (hpH-CHO) (nM) | CHO humana calor (hcalor-CHO) (nM) | Estructura |
|------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|------------|
| B122(o) (no reivindicado) | 199 ± 38 (3) | 6881 | | |
| B122(p) (no reivindicado) | 506 ± 155 (3) | 1016 | | |
| B125(j) (no reivindicado) | 194 ± 49 (3) | 303 | | |
| B125(k) (no reivindicado) | 186 ± 16 (3) | 415 | | |

| Compuesto n.º | CHO humana Capsaicina (hCAP-CHO) (nM) | CHO humana pH (hpH-CHO) (nM) | CHO humana calor (hcalor-CHO) (nM) | Estructura |
|------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|---|
| B125(o) (no reivindicado) | 309 ± 105 (3) | 398 ± 152 (2) | |  |
| B125(p) (no reivindicado) | 171 ± 1 (3) | 211 ± 50 (2) | |  |
| B155(h) (no reivindicado) | 107 ± 20 (4) | | |  |
| B155(j) (no reivindicado) | 344 ± 116 (3) | 439 ± 71 (2) | |  |

| Compuesto n.º | CHO humana Capsaicina (hCAP-CHO) (nM) | CHO humana pH (hpH-CHO) (nM) | CHO humana calor (hcalor-CHO) (nM) | Estructura |
|------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|---|
| B155(o) (no reivindicado) | 249 ± 34 (3) | 1233 ± 595 (2) | |  |
| B158(j) (no reivindicado) | 49 ± 10 (3) | 136 ± 20 (3) | |  |
| B158(o) (no reivindicado) | 146 ± 52 (3) | 171 ± 29 (2) | |  |

| Compuesto n.º | CHO humana Capsaicina (hCAP-CHO) (nM) | CHO humana pH (hpH-CHO) (nM) | CHO humana calor (hcalor-CHO) (nM) | Estructura |
|------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|---|
| C4(r) (no reivindicado) | 42 ± 2,0 (3) | 171 ± 1,2 (2) | 87 ± 13 (2) |  |
| C123(r) (no reivindicado) | 26,9 ± 3,6 (3) | 20,6 ± 2,6 (4) | 96 ± 14 (2) |  |
| C125(r) (no reivindicado) | 99 ± 24 (3) | 69 ± 3 (2) | 335 ± 40 (2) |  |

| Compuesto n.º | CHO humana Capsaicina (hCAP-CHO) (nM) | CHO humana pH (hpH-CHO) (nM) | CHO humana calor (hcalor-CHO) (nM) | Estructura |
|------------------------------|---|------------------------------------|--|---|
| C126(r) (no reivindicado) | 71 ± 20 (3) | 67 ± 12 (2) | 155 ± 25 (2) |  |
| C170(r) (no reivindicado) | 89 ± 34 (3) | 32,8 ± 8,1 (3) | 170 ± 20 (2) |  |
| AE (no reivindicado) | 68 ± 17 (4) | 40,8 ± 3,2 (3) | 101,5 ± 0,8 (2) |  |

| Compuesto n.º | CHO humana Capsaicina (hCAP-CHO) (nM) | CHO humana pH (hpH-CHO) (nM) | CHO humana calor (hcalor-CHO) (nM) | Estructura |
|-------------------------|---|------------------------------------|--|---|
| BB (no reivindicado) | 63,7 ± 13,4 (3) | | 490 |  |

5.16 Ejemplo 16: Ensayos in vivo para la prevención o el tratamiento del dolor

Animales de ensayo: Cada experimento emplea ratas con un peso entre 200-260 g al comienzo del experimento. Las ratas se alojan en grupos y tienen acceso libre a comida y agua en todo momento, excepto antes de la administración oral de un Compuesto de Fórmula (I) cuando se retira la comida durante 16 horas antes de la dosificación. Un grupo de control actúa como comparación con las ratas tratadas con un Compuesto de Fórmula (I). Al grupo de control se le administra el vehículo para el Compuesto de Fórmula (I). El volumen de vehículo administrado al grupo de control es el mismo que el volumen de vehículo y Compuesto de Fórmula (I) administrado al grupo de ensayo.

Dolor Agudo: Para evaluar las acciones de un Compuesto de Fórmula (I) para el tratamiento o la prevención del dolor agudo, puede emplearse el ensayo de coletazo de la cola de rata. Las ratas se restringen suavemente con la mano y la cola se expone a un rayo enfocado de calor radiante en un punto a 5°cm de la punta empleando una unidad de coletazo de la cola (Modelo 7360, disponible en el mercado en Ugo Basile de Italia). Las latencias de coletazo de la cola se definen como el intervalo entre la aparición del estímulo térmico y el movimiento rápido de la cola. Los animales que no responden a los 20 segundos se retiran de la unidad de coletazo de la cola y se les asigna una latencia de coletazo de 20 segundos. Las latencias de coletazo de la cola se miden inmediatamente antes (pretratamiento) y 1, 3 y 5 horas después de la administración de un Compuesto de Fórmula (I). Los datos se expresan como latencia o latencias de coletazo de la cola y el porcentaje del efecto máximo posible (% de EMP), es decir, 20 segundos, se calcula de la siguiente manera:

$$\% \text{ EMP} = \frac{[(\text{latencia después de la administración}) - (\text{latencia antes de la administración})]}{(\text{latencia antes de la administración de 20 s})} \times 100$$

El ensayo de coletazo de la cola de rata se describe en D'Amour *et al.*, "A Method for Determining Loss of Pain Sensation", *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 72:74-79 (1941).

Dolor inflamatorio: Para evaluar las acciones de un Compuesto de Fórmula (I) para el tratamiento o la prevención del dolor inflamatorio, se empleó el modelo de adyuvante completo de Freund ("FCA") de dolor inflamatorio. La inflamación de la pata trasera de la rata inducida por el FCA se asocia al desarrollo de la persistencia de la hiperalgesia mecánica inflamatoria y proporciona una predicción fiable de la acción anti-hiperalgésica de fármacos analgésicos clínicamente útiles (Bartho *et al.*, "Involvement of capsaicin-sensitive neurons in hyperalgesia and enhanced opioid antinociception in inflammation" *Naunyn-Schmiedeberg Archives of Pharmacol* 342:666-670 (1990)). A la pata trasera derecha de cada rata Jcl:SD macho, de 6 semanas de edad se le administró una inyección intraplantar de 50 µl de FCA al 50 % (Sigma-Aldrich). 24 horas después de la inyección, el animal se evaluó para determinar su respuesta a estímulos mecánicos nocivos determinando el URP, como se describe a continuación. A las ratas se les administró después una inyección única de 0,1, 0,3, 1, 3 o 10 mg/kg ya sea del producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10, 20 mg/kg de un control de ibuprofeno (EMD Millipore Chemicals, Inc.) o vehículo como control (metilcelulosa al 0,5 % peso/volumen (400cP, Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japón)/solución acuosa). También estaba presente en cada control una cantidad de ácido fumárico (AK Scientific) comparable a la presente con el producto preparado con el Compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10. Después, se determinaron las respuestas

a estímulos mecánicos nocivos, 1, 3, 5 y 7 horas después de la administración. El porcentaje de reversión de la hiperalgesia para cada animal se definió como:

$$\% \text{ de Reversión} = \frac{[(\text{URP después de la administración}) - (\text{URP antes de la administración})]}{[(\text{URP basal}) - (\text{URP antes de la administración})]} \times 100$$

5 Con la excepción de los controles (es decir, ibuprofeno, vehículos) donde se empleó el ensayo de t de Student, se realizó el ensayo de Dunnett para el % de reversión. En cualquier caso, los valores con p <0,05 se consideraron estadísticamente significativos. El % de reversión como resultado de la administración del producto preparado con el Compuesto A155 (a) y el ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 y los respectivos controles se presentan en la Tabla 7.

10 Tabla 7: Alivio del dolor inflamatorio después de la administración del producto preparado con el compuesto A155(a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10

| Tiempo después de la administración (horas) | % de Reversión [media] | | | | | | |
|---|--|-----------|---------|---------|----------|--------------------|----------|
| | Producto del Ejemplo 10 que comprende el Compuesto A155(a) | | | | | Ibuprofeno | Vehículo |
| | 0,1 mg/kg | 0,3 mg/kg | 1 mg/kg | 3 mg/kg | 10 mg/kg | 20 mg/kg | 2 ml/kg |
| Antes de la administración | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1 | 31,9 ** | 65,0 ** | 79,4 ** | 80,3 ** | 102,5 ** | 28,6 ^{TT} | -2,0 |
| 3 | 37,8 ** | 60,2 ** | 84,1 ** | 87,9 ** | 94,1 ** | 41,5 ^{TT} | -2,2 |
| 5 | 31,3 ** | 54,1 ** | 78,2 ** | 86,6 ** | 97,3 ** | 39,2 ^{TT} | 2,3 |
| 7 | 23,6 ** | 39,4 ** | 70,5 ** | 97,3 ** | 93,1 ** | 32,5 ^{TT} | 1,1 |

**indica p <0,01 (ensayo de Dunnett), ^{TT} indica p <0,01 (ensayo t de Student).

15 Como se demuestra por los resultados en la Tabla 7, la evaluación de las acciones de los Compuestos de Fórmula (I) reveló que estos compuestos eran eficaces, por ejemplo, el producto preparado con el Compuesto A155 (a) y el ácido fumárico como se describió en el ejemplo 10, redujo significativamente la inflamación inducida por FCA, con valores de DE₅₀ de desde aproximadamente 0,2 mg/kg a aproximadamente 0,4 mg/kg y valores de % de reversión máximo de aproximadamente el 24 % a aproximadamente el 100 %. Por ejemplo, el % de reversión de la inflamación inducida por FCA después de la administración de una dosis de 3 mg/kg del producto preparado con el Compuesto A155 (a) y el ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 era aproximadamente del 80 % o superior, es decir, el 80,3 % 1 hora después de la administración, el 87,9 % a las 3 horas después de la administración, el 86,6 % a las 5 horas después de la administración y el 97,3 % a las 7 horas después de la administración del producto preparado con el Compuesto A155 (a) y el ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10.

25 Incluso en la dosis eficaz mínima de 0,1 mg/kg del producto preparado con el Compuesto A155 (a) y el ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10, el % de reversión de la inflamación inducida por FCA era de aproximadamente el 24 % o superior, es decir, el 31,9 % 1 hora después de la administración, el 37,8 % a las 3 horas después de la administración, el 31,3 % a las 5 horas después de la administración y el 23,6 % a las 7 horas después de la administración del producto preparado con el compuesto A155 (a) y el ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10. Por el contrario, una dosis de 20 mg/kg de ibuprofeno fue mucho menos eficaz que una dosis de 0,3 mg/kg del producto preparado con el compuesto A155 (a) y el ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 en cada punto temporal ensayado, es decir, el 28,6 % frente al 65,0 %, respectivamente, en 1 hora después de la administración, el 41,5 % frente al 60,2 %, respectivamente, a las 3 horas después de la administración, el 39,2 % frente al 54,1 %, respectivamente, a las 5 horas después de la administración y el 32,5 %

frente al 39,4 %, respectivamente, a las 7 horas después de la administración. Al hacer esta comparación, cabe señalar que la dosis de ibuprofeno administrado, 20 mg/kg, fue más de 66 veces mayor que la dosis del producto preparado con el Compuesto A155 (a) y el ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10, 0,3 mg/kg.

5 Dolor de la osteoartritis: para evaluar las acciones de un Compuesto de Fórmula (I) para el tratamiento o la
 10 prevención del dolor de la osteoartritis, se empleó el modelo de osteoartritis inducida por acetato de monosodio yodo
 en rata (MIA, es decir, 2-yodoacetato de sodio). La inyección intrarticular de MIA provoca la degeneración de las
 articulaciones caracterizada por la osteólisis y la inflamación, con el desplazamiento de la rótula y las reducciones en
 el contenido mineral del hueso y la densidad mineral ósea (Pomonis *et. al.*, "*Development and pharmacological*
 15 *characterization of a rat model of osteoarthritis pain*", *Pain* 114: 339-346 (2005)). Con anestesia con isoflurano, se
 administró una inyección intrarticular de 2 mg de MIA (Sigma-Aldrich) en 50 µl de solución salina a través del
 ligamento infrapatelar de la articulación de la rodilla de la pata trasera derecha de las ratas Cri:CD(SD) machos de 6
 semanas de edad. Las ratas control recibieron una inyección intrarticular de 50 µl de solución salina en la
 articulación de la rodilla de la pata trasera derecha. No se trató la articulación de la rodilla izquierda de ninguna de
 20 las ratas. Dos semanas después de la inyección de MIA, las ratas se evaluaron para determina comportamientos
 relacionados con el dolor de la osteoartritis inmediatamente antes de y 1, 3, 5, 7 y 24 horas después de la
 administración oral de fármaco en vehículo (para el día 1) mediante la determinación de sus capacidades de carga
 del peso, a través del ensayo de la diferencia de carga de peso (DCP) y sus capacidades de agarre, a través del
 ensayo de fuerza de agarre, cada uno como se describe a continuación. Por tanto, en la evaluación para el alivio del
 dolor de la osteoartritis a través las determinaciones de capacidad de agarre, el punto temporal 24 horas fue el
 25 comienzo del día siguiente, cuando se administró de nuevo fármaco en vehículo por vía oral (24 horas después de la
 administración anterior) para ciertas dosis. En los días 2, 3 y 4, la respuesta de capacidad de agarre se determinó 3
 y 24 horas después.

Además, se administraron por vía oral como controles 3 mg/kg de celecoxib (BioVision Inc., Milpitas, CA), un
 25 inhibidor altamente selectivo de la COX-2 aceptado para el alivio de la inflamación y dolor, en vehículo y el vehículo
 solo (metilcelulosa al 0,5 % en peso/volumen (400cP, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)/solución acuosa).
 También estaba presente en cada control una cantidad de ácido fumárico comparable a la presente en el producto
 preparado con el Compuesto A155 (a) y el ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10.

Ensayo de la diferencia de carga de peso como evaluación del dolor de la osteoartritis: el ensayo de la diferencia de
 30 carga de peso proporciona una evaluación aceptada de la eficacia de fármacos analgésicos clínicamente útiles con
 respecto del dolor relacionado con la osteoartritis (véase Pomonis *et al.* (2005)). La DCP se evaluó mediante un
 medidor de la incapacidad de Linton (Linton Instrumentation, Norfolk, Reino Unido). Las ratas se colocaron en el
 aparato de manera que estaban de pie sobre sus patas traseras y se dejó que se aclimataran al aparato. Cuando
 estaban quietas, se midió el peso soportado en cada pata durante un periodo de 3 segundos. Se tomaron tres
 lecturas para cada rata en cada punto temporal; la media de las tres lecturas se empleó para el análisis de datos. La
 35 DCP se expresó como "% de PD", es decir, el porcentaje de peso soportado en la pata trasera derecha inyectada
 con MIA, empleando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de PD} = \frac{\text{PD}}{(\text{PD} + \text{PI})} \times 100$$

40 donde PD es el peso en la pata trasera derecha y PI es el peso de la pata trasera izquierda (sin tratar). El valor de
 50 % de % de P corresponde a una distribución de peso igual a través de ambas patas traseras. El "% de RPD", es
 decir, el porcentaje de reversión del impedimento del % de PD que ocurre después de la inyección con MIA, se
 determinó para cada dosis en cada punto temporal empleando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de RPD} = \frac{[(\% \text{ PD})_{\text{Después del fármaco}} - (\% \text{ PD})_{\text{Antes del fármaco}}]}{[(\% \text{ PD})_{\text{Rata Control}} - (\% \text{ PD})_{\text{Antes del fármaco}}]} \times 100$$

Donde (% de PD)_{Después del fármaco} es el % de PD determinada en cada punto temporal después de la administración
 45 oral para cada dosis de cada sustancia administrada, (% de PD)_{Antes del fármaco} es el % de PD determinado antes de la
 administración oral de cada sustancia administrada y (% de PD)_{Rata Control} es el % de PD determinado para las ratas
 de control (que recibieron la inyección de solución salina en la articulación de la rodilla de la pata trasera derecha).
 Con la excepción de los controles (es decir, celecoxib, vehículos) donde se empleó el ensayo de Student, se realizó
 el ensayo de Dunnett para el % de RPD. En cualquiera de los casos, los valores con p <0,05 se consideraron
 estadísticamente significativos. Los de resultados de % de RPD para la administración del producto preparado con el
 50 Compuesto A155 (a) y el ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8: Alivio del dolor de la osteoartritis tras la administración del producto preparado con el Compuesto A155 (a) y

ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 como se evaluó mediante el ensayo de diferencia de carga de peso

| | % de RPD [media] | | | | | | |
|---|--|---------|---------|----------|----------|-----------|----------|
| | Producto del Ejemplo 10 que comprende el Compuesto A155(a) | | | | | Celecoxib | Vehículo |
| Tiempo después de la administración (horas) | 0,3 mg/kg | 1 mg/kg | 3 mg/kg | 10 mg/kg | 20 mg/kg | 3 mg/kg | 2 ml/kg |
| Antes de la administración | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1 | 4,3 | 15,2 | 20,9 ** | 33,3 ** | 41,9 ** | 10,2 †† | 3,4 |
| 3 | 12,5 | 28,8 ** | 34,5 ** | 44,1 ** | 56,9 ** | 27,8 †† | 0,2 |
| 5 | 7,1 | 16,1 ** | 23,4 ** | 35,0 ** | 46,9 ** | 14,1 †† | -2,7 |
| 7 | 5,0 | 8,8 * | 9,5 * | 22,8 ** | 35,6** | 6,0 † | -4,4 |
| 24 | 0 | 2,1 | 3,7 | 9,8 | 19,8 ** | 2,0 | -1,2 |

* indica $p < 0,05$ (ensayo de Dunnett), ** indica $p < 0,01$ (ensayo de Dunnett), † indica $p < 0,05$ (ensayo de t de Student), †† indica $p < 0,01$ (ensayo de t de Student).

- 5 Como se demuestran por los resultados de la Tabla 8, las evaluaciones de las acciones de los Compuestos de Fórmula (I) reveló que estos compuestos fueron eficaces, por ejemplo, el producto preparado con el Compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 redujo significativamente el dolor de la osteoartritis, según lo determinado mediante DCP, con valores máximos de % de reversión de aproximadamente el 8,8 % a aproximadamente el 56,9 %. Por ejemplo, el % reversión de dolor de la osteoartritis después de la administración de una dosis de 20 mg/kg del producto preparado con el Compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 era de aproximadamente el 20 % o superior, es decir, el 41,9 % 1 hora después de la administración, el 56,9 % a las 3 horas después de la administración, el 46,9 % a las 5 horas después de la administración, el 35,6 % a las 7 horas después de la administración y hasta el 19,8 % a las 24 horas después de la administración del producto preparado con el Compuesto A 155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10.
- 10
- 15 Incluso en la dosis eficaz mínima de 1 mg/kg del producto preparado con el compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10, el % de PD fue de aproximadamente el 9 % o superior, es decir, el 15,2 % 1 hora después de la administración, el 28,8 % a las 3 horas después de la administración, el 16,1 % a las 5 horas después de la administración y el 8,8 % a las 7 horas después de la administración del producto preparado con el Compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10. Por el contrario, una dosis de 3 mg/kg de celecoxib fue menos eficaz que una dosis de 1 mg/kg del producto preparado con el compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 en cada punto temporal de menos de 24 horas ensayado, es decir, el 10,2 % frente al 15,2 %, respectivamente, 1 hora después de la administración, el 27,8 % frente al 28,8 %, respectivamente, a las 3 horas después de la administración, el 14,1 % frente al 16,1 %, respectivamente, a las 5 horas después de la administración y el 6,0 % frente al 8,8 %, respectivamente, a las 7 horas después de la administración. Al hacer esta comparación, cabe señalar que la dosis de celecoxib administrada, 3 mg/kg, fue 3 veces mayor que la dosis del producto preparado con el Compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10, 1 mg/kg.
- 20
- 25

30 Ensayo de fuerza de agarre como evaluación del dolor relacionado con la osteoartritis: el ensayo de fuerza de agarre proporciona una evaluación aceptada de la eficacia de los fármacos analgésicos clínicamente útiles con respecto al dolor relacionado con la osteoartritis (Chandran *et al.*, "Pharmacological modulation of movement-evoked pain in a rat model of osteoarthritis", *Eur. J. Pharmacol.* 613:39-45 (2009); Chu *et al.*, "TRPV 1-related modulation of spinal neuronal activity and behavior in a rat model of osteoarthritic pain", *Brain Res.* 1369:158-166 (2011)). La fuerza de agarre (FA) de las patas traseras se evaluó mediante un sistema de Fuerza de agarre Animal (San Diego

Instruments, San Diego, CA). Las ratas se restringieron suavemente y se las dejó alcanzar el medidor de tensión de malla de alambre con sus patas traseras. Después los animales se movieron en una dirección rostral-caudal hasta que soltaron el medidor. Se registró la fuerza (en g) a la que la rata lo soltó. Cada animal se ensayó dos veces en intervalos de aproximadamente 3-10 minutos en cada punto temporal y se empleó la media de las dos lecturas para el análisis de los datos de FA.

La fuerza de agarre, normalizada para tener en cuenta el peso de cada animal, se expresó como "FA/C", es decir, la relación de la FA al peso corporal, donde FA es la fuerza de agarre en gramos y C es el peso corporal del animal en kg. El "% de RFA", es decir, el porcentaje de reversión del impedimento de la fuerza de agarre (normalizada) que ocurre después de la inyección de MIA, se determinó para cada dosis en cada punto temporal empleando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de RFA} = \frac{[(FA/C)_{\text{Fármaco}} - (FA/C)_{\text{vehículo}}]}{[(FA/C)_{\text{Rata control}} - (FA/C)_{\text{vehículo}}]} \times 100$$

donde (FA/C)_{Fármaco} es el FA/C determinado en cada punto temporal después de la administración oral para cada dosis de cada sustancia administrada a los animales inyectados con MIA, (FA/C)_{vehículo} es el FA/C determinado en cada punto temporal después de la administración oral para el vehículo control administrado a los animales inyectados con MIA y (FA/C)_{Rata control} es el FA/C determinado para las ratas de control (animales inyectados con solución salina que recibieron solo vehículo administrado por vía oral). Con la excepción de los controles (es decir, celecoxib, vehículos) donde se empleó el ensayo de la t de Student, se realizó el ensayo de Dunnett para la el % de RFA. En cualquier caso, los valores con p <0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Los resultados de % de RFA para la administración del producto preparado con el Compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9: Alivio de dolor de la osteoartritis después de la administración del producto preparado con el compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 como se evaluó mediante el ensayo de la fuerza de agarre

| | % de RFA [media] | | | | | | |
|---|--|---------|---------|----------|----------|-----------|----------|
| | Producto del Ejemplo 10 que comprende el Compuesto A155(a) | | | | | Celecoxib | Vehículo |
| Tiempo después de la administración (horas) | 0,3 mg/kg | 1 mg/kg | 3 mg/kg | 10 mg/kg | 20 mg/kg | 3 mg/kg | 2 ml/kg |
| Antes de la administración | 2,2 | 1,0 | 0 | -2,6 | 2,3 | -3,7 | 0 |
| 1 (día 1) | 12,8 | 29,7 ** | 36,5 ** | 35,9 ** | 49,0 ** | 22,6 TT | 1,2 |
| 3 (día 1) | 21,1 * | 45,2 ** | 53,6 ** | 55,6 ** | 65,1 ** | 30,0 TT | 2,4 |
| 5 (día 1) | 17,3 * | 37,6 ** | 44,3 ** | 45,9 ** | 50,3 ** | 20,9 TT | 0,8 |
| 7 (día 1) | 3,7 | 16,5 * | 19,9 ** | 22,8 ** | 29,3 ** | 3,6 | -2,1 |
| 24 (0 horas del día 2) | 4,0 | 3,1 | -2,2 | -5,7 | -1,3 | -3,6 | -4,3 |
| 3 (día 2) | | 43,1 ** | 50,5 ** | 57,5 ** | | | 2,9 |

| | | % de RFA [media] | | | | | | |
|------------------------|--|--|---------|---------|-----------|----------|--|------|
| | | Producto del Ejemplo 10 que comprende el Compuesto A155(a) | | | Celecoxib | Vehículo | | |
| 24 (0 horas del día 3) | | 15,4 ** | 22,0 ** | 32,7 ** | | | | -4,7 |
| 3 (día 3) | | 38,0 ** | 45,0 ** | 51,6 ** | | | | -0,7 |
| 24 (0 horas del día 4) | | 26,1 ** | 32,0 ** | 33,4 ** | | | | -5,4 |
| 3 (día 4) | | 40,1 ** | 45,6 ** | 52,2 ** | | | | -5,5 |
| 24 (0 horas del día 5) | | 26,4 ** | 28,9 ** | 32,0 ** | | | | -5,7 |

* Indica $p < 0,05$ (ensayo de Dunnett), ** indica $p < 0,01$ (ensayo de Dunnett), ^{TT} indica $p < 0,01$ (ensayo t de Student).

Como se demuestra por los resultados en la Tabla 9, la administración de una sola vez del producto preparado con el compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 (0,3, 1, 3, 10 o 20 mg/kg) y la administración una vez al día del producto preparado con el Compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 (1, 3 o 10 mg/kg) durante cuatro días mostraron efectos estadísticamente significativas contra el dolor de la osteoartritis inducida por MIA en ratas. Después de una única administración, el efecto analgésico máximo del producto preparado con el Compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 a 1 y 3 mg/kg (y 10 y 20 mg/kg) fue mayor que el efecto de celecoxib a 3 mg/kg. Por tanto, los Compuestos de Fórmula (I) son eficaces para aliviar el dolor de la osteoartritis *in vivo*.

En particular, una única administración del producto preparado con el Compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 demostró efectos analgésicos en el modelo de dolor de la osteoartritis inducido por MIA. Después de la dosificación a 20 mg/kg, el producto preparado con el Compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 demostró efectos analgésicos significativos a las 1, 3, 5 y 7 horas después de la administración. La eficacia analgésica máxima observada con el producto preparado con el Compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 fue una reversión del 65,1 % conseguida 3 horas después de la administración.

De forma similar, después de la dosificación a 1, 3 y 10 mg/kg, el producto preparado con el compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 demostró efectos analgésicos significativos a las 1, 3, 5 y 7 horas después de la administración. Además, incluso después de la dosificación a 0,3 mg/kg, el producto preparado con el Compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 demostró efectos analgésicos significativos a las 3 y 5 horas después de la administración. La eficacia analgésica máxima a 0,3, 1, 3 y 10 mg/kg del producto preparado con el compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 fue una reversión del 21,1 %, del 45,2 %, del 53,6 % y del 55,6 %, respectivamente, cada una a las 3 horas posteriores a la administración. Estos resultados demuestran que se consiguió un efecto analgésico significativo dependiente de la dosis.

Los resultados de la administración repetida durante 4 días del producto preparado con el Compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 también demuestran un efecto analgésico significativo dependiente de la dosis. En el día 2 de la dosificación, el producto preparado con el Compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 demostró un efecto analgésico significativo dependiente de la dosis a las 3 horas después de la administración. La eficacia analgésica después de la dosificación a 1,3 y 10 mg/kg del producto preparado con el Compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 fue una reversión del 43,1 %, del 50,5 % y del 57,5 %, respectivamente. En el día 3 de dosificación, 1, 3 y 10 mg/kg del producto preparado con el compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 demostraron efectos analgésicos significativos dependientes de la dosis con una reversión del 38,0 %, del 45,0 % y del 51,6 %, respectivamente. En el día 4 de dosificación, 1, 3 y 10 mg/kg del producto preparado con el Compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 demostraron efectos analgésicos significativos dependientes de la dosis con una reversión del 40,1 %, 45,6 % y 52,2 %, respectivamente.

Además, estos resultados demuestran que existe, de manera deseable, una falta de desarrollo de tolerancia con la

administración repetida. Por ejemplo, la dosificación a 10 mg/kg del producto preparado con el Compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 demostró la eficacia analgésica máxima más o menos comparable 3 horas después de cada administración, con una reversión del 55,6 %, 57,5 %, 51,6 % y 52,2 %, respectivamente, después de los días 1, 2, 3 y 4 de administración.

5 La dosificación oral única de celecoxib, el control positivo, también produjo efectos analgésicos en el modelo de dolor de la osteoartritis inducida por MIA. Después de la dosificación a 3 mg/kg, el celecoxib mostró efectos analgésicos significativos a las 1, 3 y 5 horas después de la administración. Sin embargo, la eficacia analgésica máxima observada con el celecoxib, una reversión del 30,0 % 3 horas después de 1 día de administración de la dosis de 3 mg/kg, fue solo del 66,4 % y el 56,0 %, respectivamente, de la reversión del 45,2 % a 1 mg/kg (es decir, un tercio de la dosis de celecoxib) y la reversión del 53,6 % a 3 mg/kg, cada una conseguida 3 horas después de la administración del día 1 del producto preparado con el compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10.

Dolor neuropático: Para evaluar las acciones de un Compuesto de Fórmula (I) para el tratamiento o la prevención del dolor neuropático pueden emplearse o bien el modelo de Seltzer o el modelo de Chung.

15 En el modelo de Seltzer, se empleó el modelo de dolor neuropático de ligadura parcial del nervio ciático para producir hiperalgesia neuropática en ratas (Seltzer *et al.*, "A Novel Behavioral Model of Neuropathic Pain Disorders Produced in Rats by Partial Sciatic Nerve Injury", *Pain* 43:205-218 (1990)). La ligadura parcial del nervio ciático izquierdo se realiza con anestesia por inhalación de isoflurano/O₂. Después de la inducción de la anestesia, se afeitó el muslo izquierdo de la rata Jcl:SD macho, de 6-7 semanas de edad. El nervio ciático se expuso en el nivel alto del muslo a través de una pequeña incisión y se sacó cuidadosamente de los tejidos conectivos circundantes en un sitio cerca del trocánter distal al punto en donde el nervio semitendinoso del bíceps posterior se ramifica fuera del nervio ciático común. Se insertó una sutura de seda 7-0 en el nervio con una, mini aguja de corte invertido, curvada, de 3/8 y se ligó estrechamente de manera que del 1/3 al 1/2 dorsal del grosor del nervio se mantuvo dentro de la ligadura. La herida se cerró con una sutura muscular simple (nailon 4-0 (Vicryl)) y adhesivo tisular vetbond. Después, el área de la herida se espolvoreó con antibiótico en polvo. El tratamiento simulado implicó un procedimiento quirúrgico idéntico excepto que el nervio ciático no se manipuló ni ligó.

Después de la cirugía, los animales se pesaron y se colocaron en una almohadilla caliente hasta que se recuperaron de la anestesia. Los animales se devolvieron a sus jaulas hasta que comenzó el ensayo de comportamiento. Se evaluó la respuesta del animal a estímulos mecánicos nocivos mediante la determinación del URP para la pata trasera del animal, como se describe a continuación, antes de la cirugía (línea basal), después inmediatamente antes y 1, 3, 5, 7 y 24 horas después de la administración por vía oral del fármaco en el vehículo (para el día 1). Por tanto, el punto temporal 24 horas era el comienzo del día siguiente, cuando el fármaco en vehículo se administró de nuevo por vía oral (24 horas después de la administración previa). En los días 2 y 3, se determinó la respuesta de URP 1, 3 y 24 horas después. El porcentaje de reversión de la hiperalgesia neuropática en cada uno de los tiempos especificados después de la administración se define como:

$$\% \text{ de Reversión} = \frac{[\text{URP después de la administración}] - (\text{URP antes de la administración})}{[(\text{URP basal}) - (\text{URP antes de la administración})]} \times 100$$

Adicionalmente, se administraron por vía oral 10 mg/kg de pregabalina (Kemprotec, Ltd., Middlesbrough, Reino Unido), un anticonvulsivo aceptado para el alivio del dolor neuropático en particular, en el vehículo y el vehículo solo (metilcelulosa al 0,5 % en peso/volumen (400cP, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)/solución acuosa) como controles. Una cantidad de ácido fumárico comparable a la presente con el Compuesto A155 (a) también estaba presente en cada control. Se emplearon diez ratas que se sometieron a la ligadura parcial del nervio ciático izquierdo para cada grupo de tratamiento. Se realizó el ensayo de Dunnett para determinar el % de reversión; los valores de p < 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Los resultados para la administración del producto preparado con el Compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 se proporcionan en la Tabla 10.

45 Tabla 10: Alivio del dolor neuropático después de la administración del producto preparado con el Compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10

| % de Reversión [media ± ETM] | | |
|---|-------------|----------|
| Producto del Ejemplo 10 que comprende el Compuesto A155 (a) | Pregabalina | Vehículo |

ES 2 620 528 T3

| | % de Reversión [media ± ETM] | | | | |
|---|---|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| | Producto del Ejemplo 10 que comprende el Compuesto A155 (a) | | | Pregabalina | Vehículo |
| Tiempo después de la administración (horas) | 1 mg/kg | 3 mg/kg | 10 mg/kg | 10 mg/kg | 2 ml/kg |
| Antes de la administración | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1 (día 1) | 14,60 ± 4,26 | 15,69 ± 4,62 | 32,51 ± 5,00 ** | 24,05 ± 6,46 ** | - 0,75 ± 1,50 |
| 3 (día 1) | 17,04 ± 4,91 ** | 18,39 ± 1,67 ** | 34,17 ± 5,60 ** | 24,73 ± 4,12 ** | - 4,39 ± 1,80 |
| 5 (día 1) | 11,39 ± 3,13* | 12,22 ± 1,89 ** | 19,59 ± 3,04 ** | 19,97 ± 4,79 ** | - 2,98 ± 2,54 |
| 7 (día 1) | 3,04 ± 4,49 | 7,65 ± 2,79 | 17,06 ± 2,95 ** | 11,89 ± 3,16 ** | - 3,64 ± 2,99 |
| 24 (0 horas del día 2) | 0,71 ± 2,46 | -5,34 ± 4,20 | 3,38 ± 3,97 | -2,84 ± 4,74 | - 6,84 ± 3,04 |
| 1 (día 2) | 12,04 ± 4,92 * | 12,57 ± 2,38 * | 27,41 ± 4,56 ** | 16,74 ± 4,23 ** | - 3,82 ± 1,90 |
| 3 (día 2) | 12,84 ± 4,12 * | 17,14 ± 5,38 ** | 29,12 ± 5,44 ** | 23,21 ± 2,30 | - 4,81 ± 1,61 |
| 24 (0 horas del día 3) | 4,89 ± 2,68 | -3,85 ± 4,61 | 2,87 ± 4,62 | 1,70 ± 4,29 ** | - 0,58 ± 4,19 |
| 1 (día 3) | 6,44 ± 6,50 | 11,80 ± 3,29 | 23,36 ± 4,69 ** | 17,16 ± 6,64 * | - 2,20 ± 2,37 |
| 3 (día 3) | 9,58 ± 5,23 | 17,34 ± 3,91 * | 28,9 ± 5,72 ** | 26,56 ± 4,95 ** | 1,32 ± 2,14 |
| 24 (0 horas del día 4) | 0,51 ± 3,15 | -1,95 ± 2,97 | 11,09 ± 3,45 | -3,67 ± 2,66 | 1,02 ± 2,19 |

* indica $p < 0,05$ (ensayo de Dunnett), ** indica $p < 0,01$ (ensayo de Dunnett).

Adicionalmente, como control las ratas se sometieron a cirugía simulada en la que se siguió un procedimiento quirúrgico idéntico con respecto al muslo derecho, pero el nervio ciático no se manipuló ni se ligó.

5 Como se demuestra por los resultados de la Tabla 10, la administración una vez al día del producto preparado con el Compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 (1, 3 o 10 mg/kg) durante tres días mostró efectos estadísticamente significativos contra la hiperalgesia mecánica en ratas sometidas a ligadura parcial del nervio ciático en el modelo de dolor neuropático de Seltzer. Después de una sola administración o de administraciones repetidas durante 3 días, el efecto analgésico máximo del producto preparado con el Compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 a 10 mg/kg fue mayor que el efecto de la pregabalina a 10 mg /kg. Por tanto, los Compuestos de Fórmula (I) son eficaces para aliviar el dolor neuropático *in vivo*.

10 En particular, una única administración del producto preparado con el Compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 demostró efectos analgésicos en el modelo de Seltzer. Después de la dosificación a 10 mg/kg, el producto preparado con el Compuesto A 155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 demostró efectos analgésicos significativos a las 1, 3, 5 y 7 horas después de la administración. La eficacia analgésica máxima observada con el producto preparado con el Compuesto A 155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 fue una reversión del 34,17 % conseguida 3 horas después de la administración. De forma similar, después de la dosificación a 1 y 3 mg/kg, el producto preparado con el Compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 demostró efectos analgésicos significativos a las 3 y 5 horas después de la administración. La eficacia analgésica máxima a 1 y 3 mg/kg del producto preparado con el Compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 fue una reversión del 17,04 % y del 18,39 %, respectivamente. Estos resultados demuestran que se consiguió un efecto analgésico significativo dependiente de la dosis. Los resultados de la administración repetida de 3 días de producto preparado con el compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 también demuestran un efecto analgésico significativo dependiente de la dosis. El día 2 de la dosificación, el producto preparado con el Compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 demostró un efecto analgésico significativo dependiente de la dosis 1 y 3 horas después de la administración. La eficacia analgésica máxima después de la dosificación a 1, 3 y 10 mg/kg del producto preparado con el compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 fue una reversión del 12,84 %, del 17,14 % y del 29,12 %, respectivamente, cada uno en el punto temporal de 3 horas. En el día 3 de dosificación, 3 y 10 mg/kg del producto preparado con el Compuesto A 155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 demostraron efectos analgésicos significativos dependientes de la dosis con máximos de reversión del 17,34 % a 3 mg/kg y de reversión del 28,91 % a 10 mg/kg, cada uno en el punto temporal de 3 horas.

15 Además, estos resultados demuestran que existe, de manera deseable, una falta de desarrollo de tolerancia con la administración repetida. Por ejemplo, la dosificación a 3 mg/kg del producto preparado con el Compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10 demostró una eficacia analgésica máxima más o menos comparable 3 horas después de cada administración, con una reversión del 18,39 %, del 17,14 % y del 17,34 %, respectivamente, después de los días 1, 2 y 3 de la administración.

20 La dosificación oral única de la pregabalina, el control positivo, también produjo efectos analgésicos en el modelo de Selzer. Después de la dosificación a 10 mg/kg, la pregabalina mostró efectos analgésicos significativos a las 1, 3, 5 y 7 horas después de la administración. Sin embargo, la eficacia analgésica máxima observada con pregabalina, una reversión del 24,73 % 3 horas después de la administración del día 1 de la dosis de 10 mg/kg, fue solo aproximadamente el 72 % de la inversión del 34,17 % conseguida 3 horas después de 1 día de administración de la dosis de 10 mg/kg del producto preparado con el Compuesto A155 (a) y ácido fumárico como se describió en el Ejemplo 10.

25 En el modelo de Chung, el modelo de ligadura del nervio espinal del dolor neuropático se usa para producir hiperalgesia mecánica, hiperalgesia térmica y alodinia táctil en ratas. La cirugía se realiza con anestesia de inhalación con isoflurano/O₂. Después de la inducción de la anestesia, se hace una incisión de 3°cm y los músculos paraespinales izquierdos se separan de la apófisis espinosa en los niveles L₄-S₂. El proceso transversal L₆ se retira cuidadosamente con un par de pequeñas gubias para identificar visualmente los nervios espinales L₄-L₆. El nervio espinal L₅ izquierdo (o L₅ y L₆) se aísla y se liga estrechamente con hilo de seda. Se confirma una hemostasis completa y la herida se sutura empleando suturas no absorbibles, tales como suturas de nailon o grapas de acero inoxidable. Las ratas con tratamiento simulado experimentan un procedimiento quirúrgico idéntico excepto por que el nervio o nervios espinales no se manipulan. Después de la cirugía, los animales se pesan, se les administra una inyección subcutánea (sc) de solución salina o lactato de Ringer, la zona de la herida se espolvorea con antibiótico en polvo y se mantienen sobre una almohadilla caliente hasta que se recuperan de la anestesia. Los animales se devuelven a sus jaulas hasta que comience el ensayo de comportamiento. Los animales se evalúan para determinar la respuesta a estímulos mecánicos nocivos mediante la determinación del URP, tal como se describe a continuación, antes de la cirugía (línea basal), inmediatamente antes y 1, 3 y 5 horas después administrársele un Compuesto de Fórmula (I) a la pata trasera izquierda del animal. El animal también puede ser evaluado para determinar la respuesta a estímulos térmicos nocivos o para la alodinia táctil, tal como se describe a continuación. El modelo de Chung para el dolor neuropático se describe en Kim, "An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat", *Pain* 50(3): 355-363 (1992).

Respuesta a estímulos mecánicos como evaluación de la hiperalgesia mecánica: El ensayo de presión de la pata se empleó para evaluar la hiperalgesia mecánica. Para este ensayo, los umbrales de retirada de la pata trasera (URP) frente a un estímulo mecánico nocivo se determinaron empleando un analgesímetro (Modelo 37215, disponible en el mercado en Ugo Basile en Italia) tal como se describe en Stein, "*Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds*", *Pharmacol. Biochem. and Behavior* 31:451-455 (1988). El peso máximo que se podría aplicar a la pata trasera se fija en 250 g y se tomó como punto final la retirada completa de la pata. El URP se determinó una vez para cada rata en cada punto temporal y o bien solamente se ensayó la pata afectada (ipsilateral) o bien se ensayaron tanto la pata ipsilateral como la contralateral (no lesionada).

Respuesta a estímulos térmicos como evaluación de la hiperalgesia térmica: El ensayo plantar puede emplearse para evaluar la hiperalgesia térmica. Para este ensayo, se determinan las latencias de retirada de la pata trasera a un estímulo térmico nocivo empleando un aparato de ensayo plantar (disponible en el mercado en Ugo Basile de Italia) siguiendo la técnica descrita por Hargreaves *et al.*, "*A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgesia*", *Pain* 32(1): 77-88 (1988). El tiempo de exposición máximo se fija a 32 segundos para evitar daños en los tejidos y cualquier retirada de la pata dirigida desde la fuente de calor se toma como el punto final. Se determinan tres latencias en cada punto temporal y se promedian. O bien solamente se ensayó la pata afectada (ipsilateral) o bien se ensayaron tanto la pata ipsilateral como la contralateral (no lesionada).

Evaluación de la alodinia táctil: para evaluar la alodinia táctil, las ratas se colocan en compartimentos de plexiglás transparente con un suelo de malla de alambre y se les permite habituarse durante un periodo de al menos 15 minutos. Después de la habituación, se presentan una serie de monofilamentos de von Frey a la superficie plantar del pie izquierdo (operado) de cada rata. La serie de monofilamentos de von Frey consiste en seis monofilamentos de diámetro creciente, presentándose primero la fibra de diámetro más pequeño. Se realizan cinco ensayos con cada filamento con cada ensayo separado por aproximadamente 2 minutos. Cada presentación dura un período de 4-8 segundos o hasta que se observa un comportamiento nociceptivo de retirada. Un estremecimiento, una retirada de la pata o el lamido de la pata se consideran respuestas de comportamiento nociceptivo.

Ensayo de limpieza del ojo inducida por capsaicina: Para evaluar el efecto de los Compuestos de Fórmula (I) en el dolor mediado por el receptor TRPV1, se emplea el ensayo de limpieza del ojo inducida por capsaicina (Gavva *et al.*, "*AMG 9810 [(E)-3-(4-t-butilfenil)-N-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)acrilamida], a Novel Vanilloid Receptor 1 (TRPV1) Antagonist with Antihyperalgesic Properties*", *J. Pharmacol Exp Ther* 313:474-484 (2005)). El ensayo de la limpieza del ojo es un ensayo fiable de alto rendimiento del efecto de los antagonistas de TRPV1. A las ratas se les administra una inyección única de 1, 3, 10 o 30 mg/kg de cualquiera de un Compuesto de Fórmula (I), 30 mg/kg de un control seleccionado entre Celebrex, indometacina, ibuprofeno o naproxeno o un vehículo. A las 1, 3 o 5 horas después de la administración de los fármacos, se instilan 3 µl de una solución 100 µM de capsaicina (en EtOH al 10 %/PBS) en un ojo de cada animal con una pipeta. El número de movimientos de las extremidades anteriores (tocando o limpiando el ojo tratado con capsaicina) se cuentan durante un periodo de 2 minutos después de la instilación de la capsaicina en el ojo.

5.17 Ejemplo 17: Ensayo *in vivo* del aumento de la temperatura corporal

Es sabido que la hipertermia o la elevación indeseable de la temperatura del cuerpo animal es un efecto secundario no deseado que acompaña a la administración de ciertos antagonistas de TRPV1 (Gavva, "*Body-temperature maintenance as the predominant function of the vanilloid receptor TRPV1*", *Trends Pharmacol Sci* 29(11):550-557 (2008)). Los compuestos de Fórmula (I) y/o (II) son capaces de mejorar el efecto secundario indeseable del aumento de la temperatura corporal que puede aparecer después de la administración *in vivo*, como se demuestra en este ejemplo.

Animales de ensayo: La selección de ratas (ratas CrI/SD, de 7 semanas de edad, machos) se basó en la temperatura corporal rectal medida durante la mañana del día de la dosificación como se describe a continuación. Además, para reducir al mínimo los aumentos espontáneos, inducidos por estrés, de la temperatura corporal, las ratas se aclimataron por adelantado tanto para el procedimiento de medición rectal como para ser manipuladas y dosificadas. Todos los alojamientos y los ensayos se realizaron en los laboratorios de cuidado animal con temperatura ambiente y humedad constantes. Las ratas eran libres de moverse e ingerir alimentos y agua todo el tiempo. Cada rata se codificó con una línea de color en la cola, se alojó en una jaula separada y se le permitió la amplitud normal de movimiento. Inmediatamente antes de cada medición de la temperatura corporal, se transfirió una rata a una jaula de medición. Para reducir el estrés, que podría influir en su temperatura corporal, cada rata se cubrió con toallas durante la medición. Después de que se insertara una sonda termistor cuidadosamente en el recto de cada rata y se dejara en su lugar hasta que la temperatura de la lectura en la pantalla digital se hubiera estabilizado; este valor se registró.

Ensayo: El día antes de la dosificación, se midió la temperatura corporal rectal a las 9:00, 10:00, 11:00, 12:30, 13:30, 14:30 y 15:30 de la mañana para familiarizar a las ratas con el procedimiento de medida antes de la administración de los tratamientos de ensayo o de control. Las ratas también se dosificaron mediante sonda oral sin vehículo a las 12:30 de la mañana para aclimatarse y familiarizarse con el manejo y el procedimiento de dosificación.

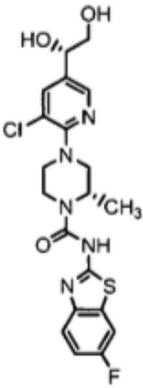
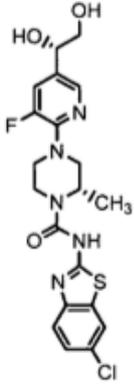
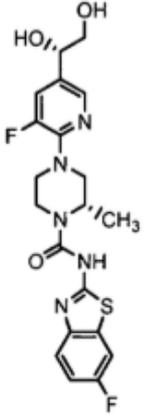
5 En el día de la dosificación, solo se seleccionaron las ratas con temperaturas corporales rectales dentro del intervalo de 37,0 °C a 37,7 °C para el estudio. Las temperaturas corporales rectales se midieron a las 9:00, 10:00 y 11:00 en punto. Las ratas se excluían del estudio si su temperatura corporal rectal era mayor de 37,9 °C a las 10:00 en punto o si estaba fuera del intervalo de 37,0 °C a 37,7 °C a las 11:00 en punto. Las ratas seleccionadas se dividieron en varios grupos en función de su temperatura corporal rectal a las 11:00 en punto. Las temperaturas corporales rectales de las ratas seleccionadas se midieron de nuevo a las 12:30 en punto y cualquier rata con una temperatura corporal rectal de 38,0 °C o mayor también se excluyó del estudio.

10 Después de la asignación a un grupo de ensayo o de control, se administró un compuesto de ensayo o un control a las ratas. Cada compuesto de ensayo se disolvió en un vehículo de solución acuosa de metilcelulosa al 0,5 % y la concentración final del compuesto de ensayo se ajustó a 1 mg/ml. Cada compuesto de ensayo se administró por vía oral una vez a una dosis de 10 ml/kg. El mismo volumen de control (vehículo solamente) se administró una vez al grupo de control. Las temperaturas corporales rectales se midieron en los puntos temporales siguientes: 0,5, 1 y 2 horas después de la administración.

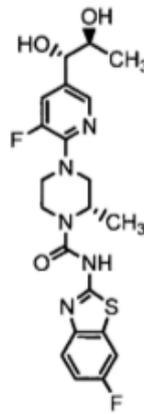
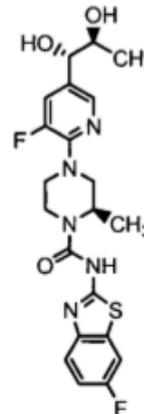
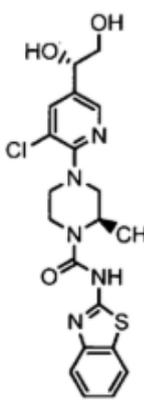
15 El aumento de la temperatura corporal (ΔT_c) para cada compuesto de ensayo se calculó restando, en cada punto temporal, la temperatura media del grupo de control de la temperatura media del grupo al que se le administró ese compuesto de ensayo. El mayor ΔT_c obtenido para cada compuesto de ensayo en cualquiera de los puntos temporales se muestra en la Tabla 11 a continuación, junto con el ΔT_c del control.

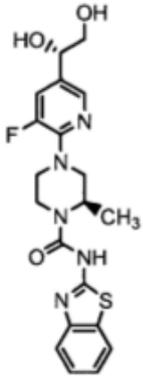
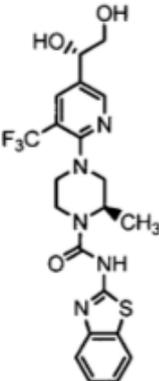
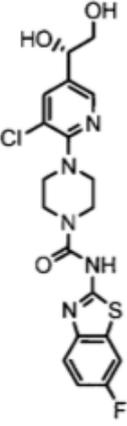
Tabla 11: Aumento de la temperatura corporal

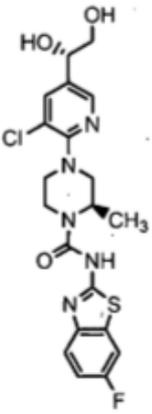
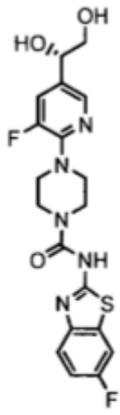
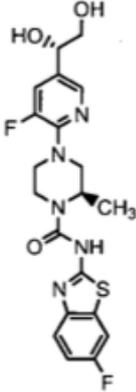
| Compuesto | ΔT_c (°C) | Estructura |
|------------------------------|-------------------|------------|
| Control | 0,0 | |
| A122(a) | 0,4 | |
| A125(b) (no reivindicado) | 0,1 | |
| A126(a) | 0,2 | |
| A155(a) | 0,2 | |
| A155(d) (no reivindicado) | 0,1 | |
| A155(e) (no reivindicado) | 0,1 | |
| A158(a) | 0,4 | |
| B158(j) (no reivindicado) | 0,1 | |
| C4(r) (no reivindicado) | 0,3 | |
| C125(r) (no reivindicado) | 0,3 | |
| C126(r) (no reivindicado) | 0,4 | |
| C170(r) (no reivindicado) | 0,2 | |

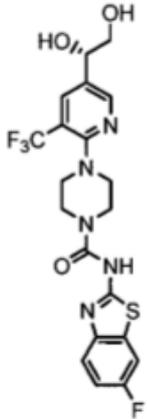
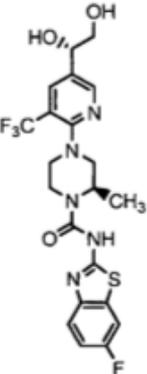
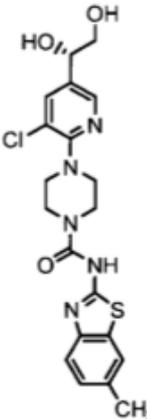
| Compuesto | ΔT_c (°C) | Estructura |
|-----------|-------------------|--|
| AA | 0,8 |  |
| AB | 0,6 |  |
| AC | 0,7 |  |

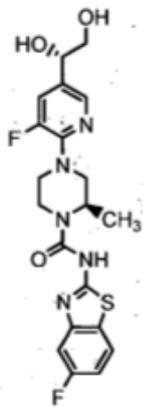
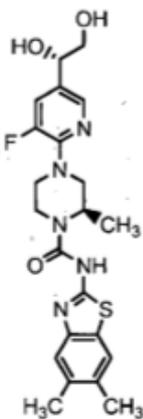
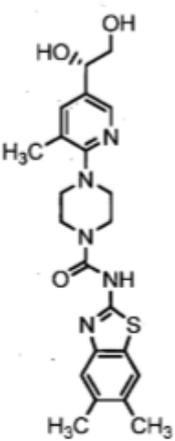
| Compuesto | ΔT_c (°C) | Estructura |
|-------------------------|-------------------|--|
| AD (no reivindicado) | 0,6 | <chem>CN1CCN(C1)NC(=O)Nc2nc3cc(F)cc3s2c4cc(F)ccn4</chem> |
| AE (no reivindicado) | 0,5 | <chem>CN1CCN(C1)NC(=O)Nc2nc3cc(F)c(F)c3s2c4cc(F)ccn4</chem> |
| BA (no reivindicado) | 0,9 | <chem>CN1CCN(C1)NC(=O)Nc2nc3cc(F)cc3s2c4cc(Cl)ccn4C(O)C</chem> |

| Compuesto | ΔT_c (°C) | Estructura |
|-------------------------|-------------------|--|
| BB | 0,5 |  |
| BC (no reivindicado) | 0,7 |  |
| DA (no reivindicado) | 0,9 |  |

| Compuesto | ΔT_c (°C) | Estructura |
|-------------------------|-------------------|--|
| DB (no reivindicado) | 1,1 |  |
| DC (no reivindicado) | 1,0 |  |
| DD (no reivindicado) | 1,0 |  |

| Compuesto | ΔT_c (°C) | Estructura |
|-------------------------|-------------------|--|
| DE (no reivindicado) | 1,3 |  |
| DF (no reivindicado) | 0,5 |  |
| DG (no reivindicado) | 1,0 |  |

| Compuesto | ΔT_c (°C) | Estructura |
|-------------------------|-------------------|--|
| DH (no reivindicado) | 0,9 |  |
| DI (no reivindicado) | 0,8 |  |
| DJ (no reivindicado) | 0,9 |  |

| Compuesto | ΔT_c (°C) | Estructura |
|-------------------------|-------------------|--|
| DK (no reivindicado) | 0,7 |  |
| DL (no reivindicado) | 0,9 |  |
| DM (no reivindicado) | 0,9 |  |

| Compuesto | ΔT_c (°C) | Estructura |
|-------------------------|-------------------|------------|
| DN (no reivindicado) | 0,8 | |
| DO (no reivindicado) | 1,1 | |
| DP (no reivindicado) | 1,2 | |

5 Como se ha demostrado por los datos anteriores, los compuestos de fórmula (I) y/o (II) son capaces de mejorar el efecto secundario indeseable de un aumento de la temperatura corporal que puede aparecer después de la administración *in vivo* de un compuesto que modula el receptor TRPV1. Por ejemplo, el aumento de la temperatura corporal después de la administración de Compuestos de Fórmula (I) y/o (II) es inferior a 0,7 °C en una realización, 0,6 °C o menos en otra realización, menos de 0,6 °C en otra realización, 0,5 °C o menos en otra realización, menos de 0,5 °C en otra realización, 0,4 °C o menos en otra realización, menos de 0,4 °C en otra realización, 0,3 °C o menos en otra realización, menos de 0,3 °C en otra realización o 0,2 °C o menos en otra realización.

10 En particular, se determinó que el aumento de la temperatura corporal después de la administración de los Compuestos de Fórmula (I) y/o (II) era de menos de 0,5 °C, en algunos casos mucho menos de 0,5 °C, por ejemplo, 0,1 °C para los Compuestos A125 (b), A155 (d), A155 (e) y B158 (j); 0,2 °C para los Compuestos A126 (a), A155 (a)

5 y C170 (r); y 0,3 °C para los Compuestos C4 (r) y C125 (r). Además, los Compuestos de Fórmula (I) y/o (II), por ejemplo, el compuesto A155 (a), mostraron una separación significativa entre las dosis eficaces en los modelos de dolor y las dosis a los que se observó un aumento de la temperatura corporal en ratas y monos. Las dosis que aumentaron la temperatura corporal eran más de 100 veces mayores que la DE₈₀ en el modelo de dolor inflamatorio de FCA en algunos casos.

10 Por el contrario, se determinó que el aumento de la temperatura corporal después de la administración de otros compuestos fue mayor de 0,5 °C, en algunos casos mucho mayor de 0,5 °C, por ejemplo, 0,8 °C para los compuestos DI, DN y AA; 0,9 °C para los Compuestos DA, DH, DJ, DL, DM y BA; 1,0 °C para los Compuestos CC, DD y DG; 1,1 °C para los Compuestos DB y DO; 1,2 °C para el Compuesto DP; y 1,3 °C para el Compuesto DE; en algunos casos, estos compuestos indujeron hipertermia en dosis que eran inferiores a las necesarias para la eficacia en modelos de dolor, mostrando una falta de separación entre la eficacia y el efecto secundario de la hipertermia.

LISTADO DE SECUENCIAS

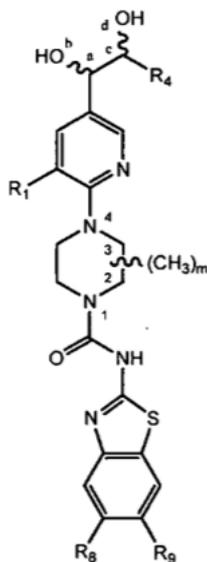
- <110> Purdue Pharma L.P Shionogi & Co. LTD.
- <120> Antagonistas de TRPV1 que incluyen el sustituyente dihidroxi y usos de los mismos
- 15 <130> P 12524 / DV
- <150> US 61/499 989
- <151> 22-06-20112
- <160> 4
- <170> PatentIn versión 3.5
- 20 <210> 1
- <211> 32
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 25 <223> cebador directo para TRPV1 humano
- <400> 1
- gaagatcttc gctggttgca cactgggcca ca 32
- <210> 2
- <211> 32
- 30 <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> cebador inverso para para TRPV1 humano
- <400> 2
- 35 gaagatcttc ggggacagtg acggttgat gt 32
- <210> 3
- <211> 25
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- 40 <220>
- <223> cebador directo para hTRPV1 ORF completo

ES 2 620 528 T3

<400> 3
ggatccagca aggatgaaga aatgg 25
<210> 4
<211> 24
5 <212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> cebador inverso para hTRPV1 ORF completo
<400> 4
10 tgtctgctg acgtcctcac tpc 24

REIVINDICACIONES

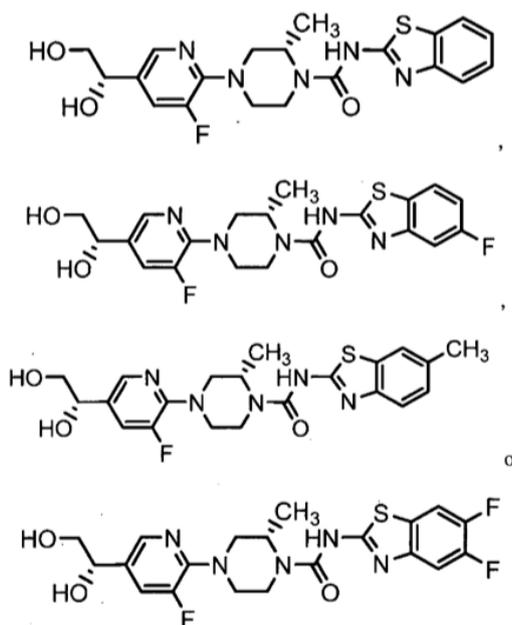
1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 5 R₁ es -halo;
 R₄ es -H;
 cada R₈ y R₉ es independientemente -H, -halo, -CH₃ o -CF₃;
 cada halo es independientemente -F, -Cl, -Br o -I; y
 m es el número entero 1;
- 10 en donde el grupo metilo unido al anillo de piperazina es un grupo (S)-2-metilo; y el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S);
 en donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en una sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, seudopolimorfo, solvato, co-cristal, forma radiomarcada y/o tautómero.
- 15 2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable, una forma radiomarcada o un co-cristal de ácido clorhídrico, ácido tartárico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico o ácido fumárico.
3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido fumárico, un co-cristal de ácido fumárico o una combinación de los mismos.
4. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (II):



en donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en una sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, pseudopolimorfo, solvato, co-cristal, forma radiomarcada y/o tautómero.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 7, que es

- 5 (i) una sal de ácido fumárico, un co-cristal de ácido fumárico o una combinación de los mismos, o
(ii) una base libre.

9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del dolor, el dolor asociado a la osteoartritis, la osteoartritis, la MI, una úlcera, la EII o el SII, en donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en una sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, pseudopolimorfo, solvato, co-cristal, forma radiomarcada y/o tautómero.

10 El producto de la combinación del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 con ácido fumárico, en donde la relación molar en el producto es de aproximadamente 1:0,5 de (el Compuesto de Fórmula (I) o (II)): (ácido fumárico).

10. El producto de la combinación del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 con ácido fumárico, en donde la relación molar en el producto es de aproximadamente 1:0,5 de (el Compuesto de Fórmula (I) o (II)): (ácido fumárico).

11. Una composición que comprende

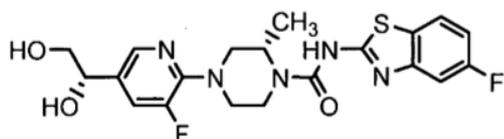
- 15 (i) el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo; o
(ii) el producto de la reivindicación 10;

y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables, en donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en una sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, pseudopolimorfo, solvato, co-cristal, forma radiomarcada y/o tautómero.

20

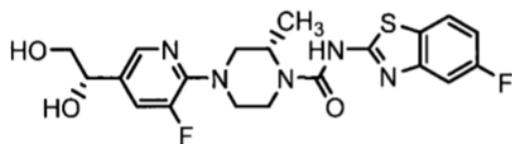
12. Un producto de la reivindicación 10 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del dolor, el dolor asociado a la osteoartritis, la osteoartritis, la MI, una úlcera, la EII o el SII, en donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en una sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, pseudopolimorfo, solvato, co-cristal, forma radiomarcada y/o tautómero.

25 13. Un compuesto de la reivindicación 4 que tiene la estructura:



o un co-cristal de ácido fumárico del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 13 en forma de un co-cristal de la combinación del compuesto



con ácido fumárico, en donde la relación molar en el co-cristal es de aproximadamente 1:0,5 de (el Compuesto):(ácido fumárico).

- 5 15. Un co-cristal de ácido fumárico de la reivindicación 13 o la reivindicación 14 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico en cada uno de $6,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,8^\circ \pm 0,2^\circ$ y $25,3^\circ \pm 0,2^\circ$.
16. Un co-cristal de ácido fumárico de la reivindicación 13 o la reivindicación 14 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico en cada uno de $6,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,7^\circ \pm 0,2^\circ$ y $25,3^\circ \pm 0,2^\circ$.
- 10 17. Un co-cristal de ácido fumárico de la reivindicación 13 o la reivindicación 14 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico en cada uno de $6,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,2^\circ$ y $38,5^\circ \pm 0,2^\circ$.

Fig. 1: Patrón de DRXP (radiación CuK α) del producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico

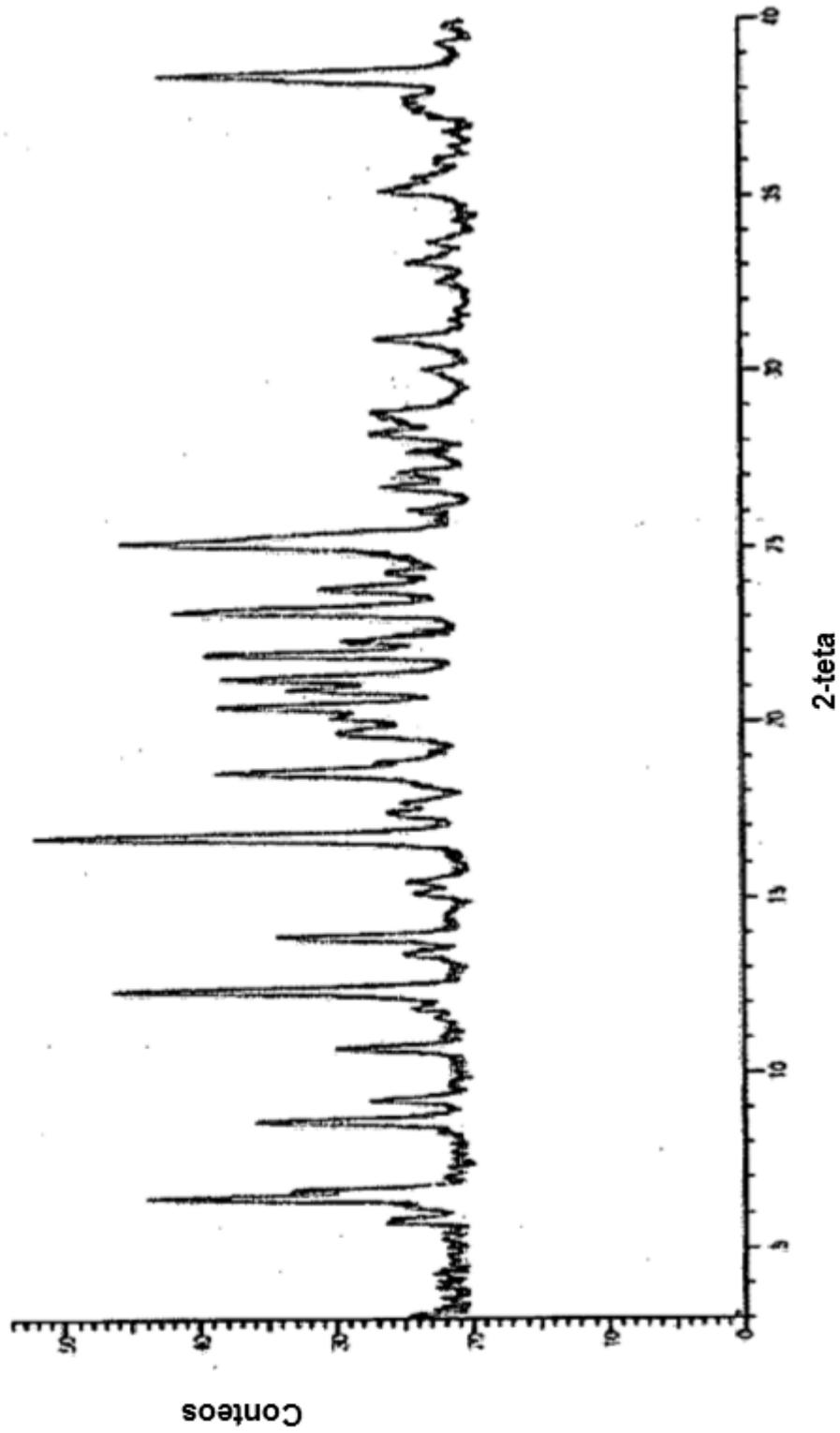


Fig. 2: Espectros de RMN ^{15}N CP/MAS del producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico (a la izquierda), la sal de dihidrocloruro del Compuesto A155(a) (centro) y la base libre del Compuesto A155(a) (a la derecha)

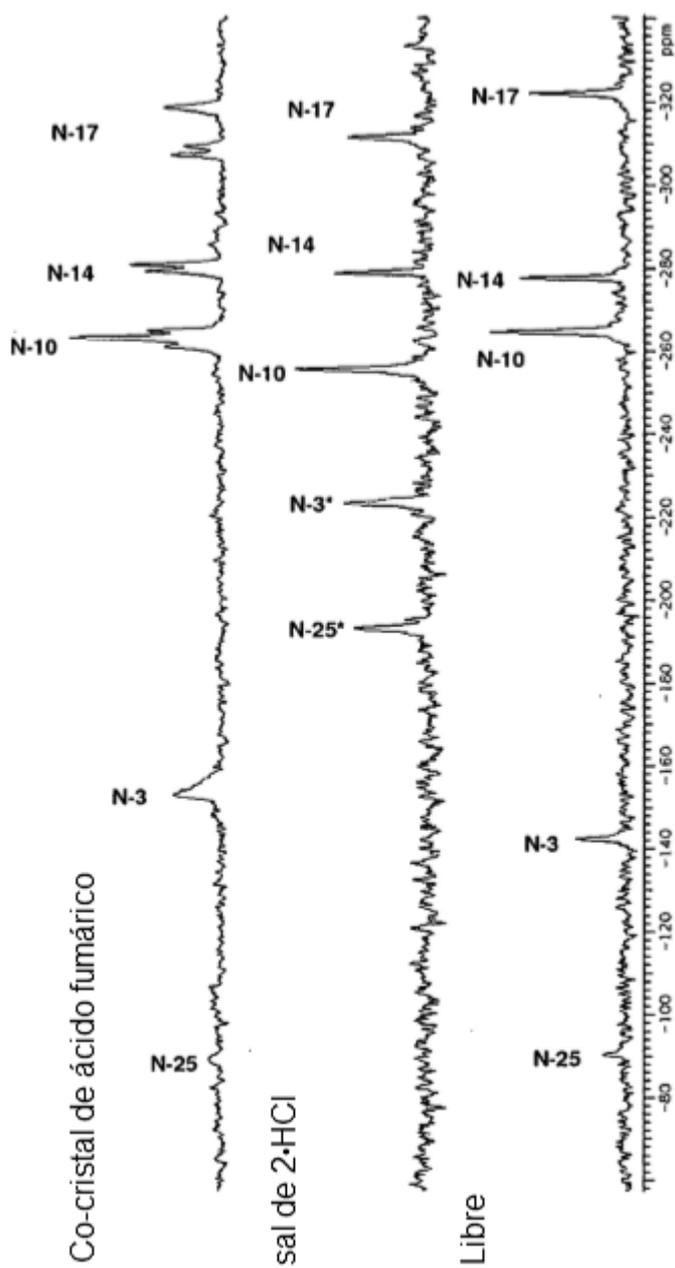


Fig. 3: Espectro de RMN ^{13}C CP/MAS del producto preparado con el Compuesto A155(a) y ácido fumárico

