

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 994 239**

51 Int. Cl.:

A61K 31/497 (2006.01)

C07D 295/205 (2006.01)

C07D 401/02 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2018** **PCT/US2018/022049**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2018** **WO18169880**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2018** **E 18768237 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2024** **EP 3595665**

54 Título: **Inhibidores duales de MAGL y FAAH**

30 Prioridad:

13.03.2017 US 201762470830 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.01.2025

73 Titular/es:

LUNDBECK LA JOLLA RESEARCH CENTER, INC.
(100.00%)

251 Little Falls Drive
Wilmington, New Castle County, DE 19808, US

72 Inventor/es:

GRICE, CHERYL A.;
CISAR, JUSTIN S.;
DUNCAN, KATHARINE K.;
FENG, YU;
WIENER, JOHN J. M. y
WEBER, OLIVIA D.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 994 239 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

Inhibidores duales de MAGL y FAAH

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

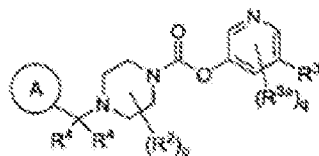
La monoacilglicerol lipasa (MAGL) es una enzima responsable de hidrolizar endocannabinoides tales como 2-AG (2-araquidonoilglicerol), un lípido basado en araquidonato, en el sistema nervioso. La amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) es otra enzima responsable de hidrolizar endocannabinoides tales como la anandamida.

De este modo, el documento US 2010/0009971 A1 se refiere a FAAH y se refiere a derivados de 1-carboxilato heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático de piridilo o su sal farmacéuticamente aceptable, que sirven como medicamento, especialmente como remedio para la frecuencia urinaria y la incontinencia urinaria, como remedio para la vejiga hiperactiva y/o como remedio para el dolor que tiene una actividad inhibidora de amida hidrolasa de ácido graso (FAAH).

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

La presente divulgación proporciona compuestos y composiciones que son moduladores de MAGL y FAAH, y su uso como agentes medicinales, procesos para su preparación, y composiciones farmacéuticas que incluyen compuestos divulgados como al menos un principio activo. La divulgación también proporciona el uso de compuestos divulgados como medicamentos y/o en la fabricación de medicamentos para la inhibición de la actividad de MAGL y FAAH en animales de sangre caliente tales como seres humanos.

En el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula (I):

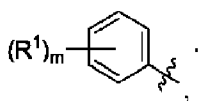


Fórmula (I)

en la que:



es



cada R^1 se selecciona independientemente de entre alquino C_{2-6} , alquil C_{1-6} -OR⁷, cicloalquilo C_{3-8} , -NR⁵R⁶, -OR⁷, -SO₂R¹², -SF₅, -SR⁸, arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre -C(O)NR⁸R⁹, o dos R^1 adyacentes forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R^{11} ;

R^2 es alquilo C_{1-6} ;

R^3 se selecciona de entre halógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -NR⁸R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹ y -NR⁹SO₂R⁸;

R^{3a} se selecciona de entre halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

cada R^4 se selecciona independientemente de entre H y alquilo C_{1-6} ;

cada R^5 y R^6 se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} ; o R^5 y R^6 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R^{10} ;

cada R^7 se selecciona independientemente de entre H, alquil C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en los que el heterocicloalquilo, el arilo y el

heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

5 cada R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo y heteroarilo;

10 cada R¹⁰ se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, oxo, -CN, -C(O)OR⁸, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂R⁸, -NR⁹C(O)R⁸ y -NR⁹SO₂R⁸; cada R¹¹ se selecciona independientemente de entre halógeno y alquilo C₁₋₆;

15 cada R¹² se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈;

m es 1, 2, 3, 4 o 5;

20 p es 1; y

q es 0 o 1;

o una sal, solvato, forma marcada isotópicamente o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, forma marcada isotópicamente o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es H.

25 En algunas formas de realización es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, forma marcada isotópicamente o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es -CH₃. En otra forma de realización es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, forma marcada isotópicamente o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1 o 2. En algunas formas de realización es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, forma marcada isotópicamente o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es haloalquilo C₁₋₆, -CF₃, halógeno, -C(O)NH₂ o -CN. En otras formas de realización es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, forma marcada isotópicamente o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 0 o 1. En algunas formas de realización es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, forma marcada isotópicamente o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ se selecciona independientemente de -OR⁷. En otras formas de realización es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, forma marcada isotópicamente o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁷ se selecciona independientemente de entre haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo y heteroarilo. En otras formas de realización es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, forma marcada isotópicamente o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁷ se selecciona independientemente de entre arilo y haloalquilo C₁₋₆.

40 Se proporciona además una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) como principio activo, o una sal, solvato, forma marcada isotópicamente o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización de la invención, un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, forma marcada isotópicamente o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, es para su uso en un procedimiento para tratar el dolor en un paciente. En otra forma de realización, un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, forma marcada isotópicamente o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, es para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno neurológico en un paciente.

50 En otra forma de realización es un procedimiento para tratar el dolor en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de <Compuestos según la Fórmula (II), (III), (IIIa), (IIIb) o (IV) se describen en el presente documento como ejemplos de referencia.> Fórmula (I) descrito en el presente documento, o una sal, solvato, forma marcada isotópicamente o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 En otra forma de realización es un procedimiento para tratar un trastorno neurológico en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), descrito en el presente documento, o una sal, solvato, forma marcada isotópicamente o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos según la Fórmula (II), (III), (IIIa), (IIIb) o (IV) se describen en el presente documento como ejemplos de referencia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

65 La presente divulgación se refiere, al menos en parte, a moduladores o inhibidores de MAGL y FAAH. Por ejemplo, en el presente documento se proporcionan compuestos capaces de inhibir MAGL y FAAH. En algunas formas de

realización, los compuestos descritos en el presente documento son inhibidores duales capaces de inhibir MAGL y FAAH.

Tal como se utilizan en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un agente" incluye una pluralidad de tales agentes, y la referencia a "la célula" incluye la referencia a una o más células (o a una pluralidad de células) y equivalentes de las mismas. Cuando se usan intervalos en el presente documento para propiedades físicas, tales como el peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, se pretende que estén incluidas todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y formas de realización específicas en los mismos. El término "aproximadamente", cuando se refiere a un número o un intervalo numérico, significa que el número o intervalo numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico), y por lo tanto el número o intervalo numérico varía entre el 1% y el 15% del número o intervalo numérico indicado. El término "que comprende" (y términos relacionados tales como "comprenden" o "comprende" o "que tiene" o "que incluye") no pretende excluir que en otras determinadas formas de realización, por ejemplo, una forma de realización de cualquier composición de materia, composición, procedimiento o proceso, o similares, descrita en el presente documento, pueda "consistir en" o "consistir esencialmente en" las características descritas.

Definiciones

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

Tal como se utiliza en el presente documento, C₁-C_x incluye C₁-C₂, C₁-C₃ ... C₁-C_x. C₁-C_x se refiere al número de átomos de carbono que constituyen el resto al que designa (excluyendo sustituyentes opcionales).

"Amino" se refiere al radical -NH₂.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

"Nitro" se refiere al radical -NO₂.

"Oxa" se refiere al radical -O-.

"Oxo" se refiere al radical =O.

"Tioxo" se refiere al radical =S.

"Imino" se refiere al radical =N-H.

"Oximino" se refiere al radical =N-OH.

"Alquilo" o "alquilenno" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturaciones, que tiene de uno a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₁₅). En determinados casos, un alquilo comprende de uno a trece átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₁₃). En determinados casos, un alquilo comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₈). En otras formas de realización, un alquilo comprende de uno a seis átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₆). En otras formas de realización, un alquilo comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₅). En otras formas de realización, un alquilo comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₄). En otras formas de realización, un alquilo comprende de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₃). En otras formas de realización, un alquilo comprende de uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₂). En otras formas de realización, un alquilo comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquilo C₁). En otros casos, un alquilo comprende de cinco a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₅-C₁₅). En otros casos, un alquilo comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₅-C₈). En otras formas de realización, un alquilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₂-C₅). En otras formas de realización, un alquilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₃-C₅). En otras formas de realización, el grupo alquilo se selecciona de entre metilo, etilo, 1-propilo (*n*-propilo), 1-metiletilo (*iso*-propilo), 1-butilo (*n*-butilo), 1-metilpropilo (*sec*-butilo), 2-metilpropilo (*iso*-butilo), 1,1-dimetiletilo (*terc*-butilo) y 1-pentilo (*n*-pentilo). El alquilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilano, -OR^a, -SR^a, -OC(O)R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^aR^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tR^f (en el que t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), en los que R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y cada R^f es independientemente alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de fórmula -O-alquilo, en la que alquilo es una cadena de alquilo tal como se ha definido anteriormente.

5 "Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, y que tiene de dos a doce átomos de carbono. En determinados casos, un alquenilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otros casos, un alquenilo comprende de dos a cuatro átomos de carbono. El alquenilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^f, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^a R^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tR^f (en el que t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), en los que R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y cada R^f es independientemente alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

20 "Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que tiene de dos a doce átomos de carbono. En determinados casos, un alquenilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras formas de realización, un alquinilo tiene de dos a cuatro átomos de carbono. El alquinilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^aR^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tR^f (en el que t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), en los que R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y cada R^f es independientemente alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

35 "Arilo" se refiere a un radical derivado de un sistema anular de hidrocarburo monocíclico o multicíclico aromático mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono anular. El sistema anular de hidrocarburo monocíclico o multicíclico aromático contiene solo hidrógeno y carbono de seis a dieciocho átomos de carbono, en el que al menos uno de los anillos del sistema anular está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de (4n+2) electrones π cíclico deslocalizado según la teoría de Hückel. El sistema anular del que se derivan los grupos arilo incluye, pero sin limitación, grupos tales como benceno, fluoreno, indano, indeno, tetralina y naftaleno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, se pretende que el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") incluya radicales arilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (en el que t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tOR^a (en el que t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tR^a (en el que t es 1 o 2) y -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), en los que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquilenos o alquenileno lineal o ramificada.

50 "Arioxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de fórmula -O-arilo, en la que arilo es tal como se ha definido anteriormente.

55 "Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R^c-arilo en la que R^c es una cadena de alquilenos tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de cadena de alquilenos del radical aralquilo está opcionalmente sustituida tal como se ha descrito anteriormente para una cadena de alquilenos. La parte de arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida tal como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo.

60 "Aralquiloxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-aralquilo, en la que aralquilo es tal como se ha definido anteriormente.

65 "Aralquenilo" se refiere a un radical de la fórmula -R^d-arilo en la que R^d es una cadena de alquenileno tal como se ha definido anteriormente. La parte de arilo del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida tal como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo. La parte de cadena de alquenileno del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida tal como se ha definido anteriormente para un grupo alquenileno.

"Aralquinilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^e$ -arilo, en la que R^e es una cadena de alquinileno tal como se ha definido anteriormente. La parte de arilo del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida tal como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo. La parte de cadena de alquinileno del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida tal como se ha definido anteriormente para una cadena de alquinileno.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que incluye sistemas anulares condensados o puenteados, que tiene de tres a quince átomos de carbono. En determinados casos, un cicloalquilo comprende de tres a diez átomos de carbono. En otras formas de realización, un cicloalquilo comprende de cinco a siete átomos de carbono. El cicloalquilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los cicloalquilos están saturados (es decir, contienen enlaces C-C sencillos solamente). Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En determinadas formas de realización, un cicloalquilo comprende de tres a ocho átomos de carbono (por ejemplo, cicloalquilo C_3-C_8). En otras formas de realización, un cicloalquilo comprende de tres a siete átomos de carbono (por ejemplo, cicloalquilo C_3-C_7). En otras formas de realización, un cicloalquilo comprende de tres a seis átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_3-C_6). En otras formas de realización, un cicloalquilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, cicloalquilo C_3-C_5). En otras formas de realización, un cicloalquilo comprende de tres a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, cicloalquilo C_3-C_4). Un grupo cíclico parcialmente insaturado también se puede denominar "cicloalquenilo". Los ejemplos de cicloalquenilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo. Los radicales cicloalquilo policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo[2.2.1]heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo, y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, se pretende que el término "cicloalquilo" incluya radicales cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), en los que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada.

"Halo" o "halógeno" se refiere a sustituyentes bromo, cloro, fluoro o yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, tal como se han definido anteriormente.

"Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales fluoro, tal como se han definido anteriormente, por ejemplo trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, y similares. La parte alquilo del radical fluoroalquilo está opcionalmente sustituida tal como se ha definido anteriormente para un grupo alquilo.

"Haloalcoxi" se refiere a un radical alcoxi, tal como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, tal como se han definido anteriormente.

"Heterocicloalquilo" se refiere a un radical anular no aromático estable de 3 a 18 miembros que comprende de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el radical heterocicloalquilo es un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que incluye sistemas anulares condensados, espiro o puenteados. Los heteroátomos presentes en el radical heterocicloalquilo están opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El radical heterocicloalquilo está completamente saturado. El heterocicloalquilo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del o de los anillos. Los ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, dioxolanilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahydrofurilo, tritanilo, tetrahidropirranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, se pretende que el término heterocíclico incluya radicales heterocíclicos tal como se han definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), en los que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo,

heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileo lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquileo o alquenileo lineal o ramificada.

"Heteroarilo" se refiere a un radical derivado de un radical anular aromático de 5 a 18 miembros que comprende de uno a diecisiete átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Tal como se utiliza en el presente documento, el radical heteroarilo es un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en el que al menos uno de los anillos del sistema anular está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de $(4n+2)$ electrones π cíclico deslocalizado según la teoría de Hückel. El heteroarilo incluye sistemas anulares condensados o puenteados. El o los heteroátomos presentes en el radical heteroarilo están opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo se une al resto de la molécula a través de cualquier átomo del o de los anillos. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, se pretende que el término "heteroarilo" incluya radicales heteroarilo tal como se han definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, aralqueno, aralquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), en los que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileo lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquileo o alquenileo lineal o ramificada.

"N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo tal como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y en el que el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo está opcionalmente sustituido tal como se ha descrito anteriormente para radicales heteroarilo.

"C-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo tal como se ha definido anteriormente y en el que el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono del radical heteroarilo. Un radical C-heteroarilo está opcionalmente sustituido tal como se ha descrito anteriormente para radicales heteroarilo.

"Heteroariloxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $-O$ -heteroarilo, en la que heteroarilo es tal como se ha definido anteriormente.

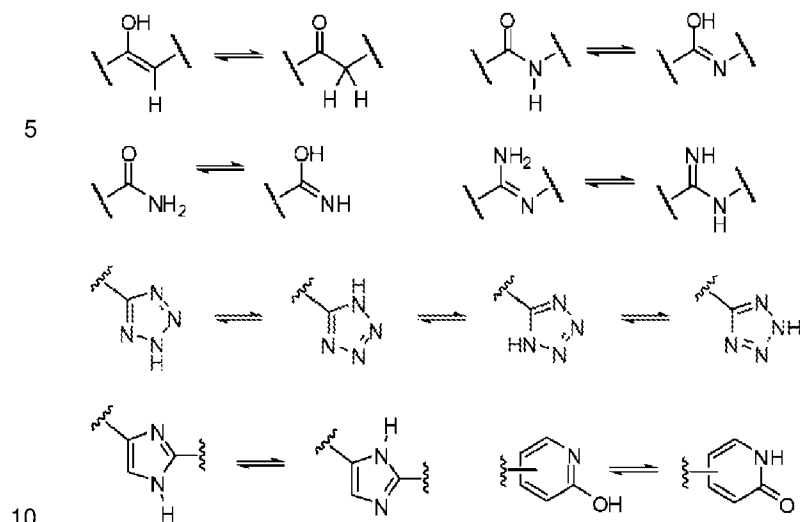
"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ -heteroarilo, en la que R^c es una cadena de alquileo tal como se ha definido anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida tal como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileo. La parte de heteroarilo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida tal como se ha definido anteriormente para un grupo heteroarilo.

"Heteroarilalcxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $-O-R^c$ -heteroarilo, en la que R^c es una cadena de alquileo tal como se ha definido anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heteroarilalcxi está opcionalmente sustituida tal como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileo. La parte de heteroarilo del radical heteroarilalcxi está opcionalmente sustituida tal como se ha definido anteriormente para un grupo heteroarilo.

En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos, y por lo tanto dan lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisómeras que se definen, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-. A menos que se indique lo contrario, se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos divulgados en el presente documento estén contempladas en la presente divulgación. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces de alqueno, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que la presente divulgación incluya ambos isómeros geométricos *E* y *Z* (por ejemplo, *cis* o *trans*). Asimismo, también se pretende que estén incluidos todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras, y todas las formas tautoméricas. La expresión "isómero geométrico" se refiere a los isómeros geométricos *E* o *Z* (por ejemplo, *cis* o *trans*) de un doble enlace de alqueno. El término isómero posicional se refiere a isómeros estructurales alrededor de un anillo central, tales como isómeros orto, meta y para alrededor de un anillo de benceno.

Un "tautómero" se refiere a una molécula en la que es posible un desplazamiento protónico de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. En determinadas formas de realización, los compuestos presentados en el presente documento existen como tautómeros. En circunstancias en las que sea posible la tautomerización, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La proporción exacta de los tautómeros depende de varios

factores, que incluyen el estado físico, la temperatura, el disolvente y el pH. Algunos ejemplos de equilibrio tautomérico incluyen:



"Opcional" u "opcionalmente" significa que un evento o circunstancia descrito subsiguientemente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo está o no está sustituido, y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no presentan sustituciones.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición tanto de ácidos como de bases. Se pretende que una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos de pirazol descritos en el presente documento abarque todas y cada una de las formas de sal farmacéuticamente adecuada. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos en el presente documento son sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son indeseables biológicamente o de otro modo, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso, y similares. También se incluyen sales que se forman con ácidos orgánicos tales como ácidos mono- y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanoides sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoides, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc., e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Las sales de ejemplo incluyen, por lo tanto, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos y similares. También se contemplan sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos (véase, por ejemplo, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997)). Las sales de adición de ácidos de compuestos básicos se preparan poniendo en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son indeseables biológicamente o de otro modo. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. En algunas formas de realización, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilendianilina, *N*-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina,

teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina, y similares. Véase Berge et al., anteriormente.

Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de la invención son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. No obstante, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden utilizarse, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

El término "sal de adición" o "sal", tal como se utiliza en el presente documento también se pretende que comprenda los solvatos, que los compuestos de la invención, así como las sales (no solvatadas) de los mismos, son capaces de formar. Tales solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos, por ejemplo, metanolatos, etanolatos, propanolatos y similares. Se prefieren los solvatos que son farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, la invención también abarca los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos tal como se especifica en el presente documento.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de N-óxido. Se pretende que las formas de N-óxido comprendan los compuestos de la invención en los que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan para dar el denominado N-óxido. Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en las correspondientes formas de N-óxido siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación se puede llevar a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, por ejemplo, peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halógeno, por ejemplo, ácido 3-clorobenceno-carboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo, ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por ejemplo, hidroperóxido de terc-butilo. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo tolueno, cetonas, por ejemplo 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como aminas cuaternarias. El término "amina cuaternaria" define las sales de amonio cuaternario que los compuestos de la invención son capaces de formar mediante reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de la invención y un agente cuaternizante apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituidos, por ejemplo yoduro de metilo o yoduro de bencilo. También se pueden usar otros reactivos con grupos salientes adecuados, tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo y p-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El contraión de elección puede introducirse usando resinas de intercambio iónico.

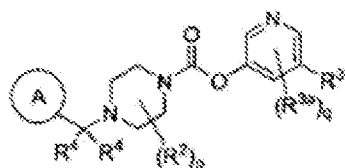
Se apreciará que el compuesto de la presente invención puede tener propiedades de unión a metal, quelantes, que forman complejos y, por lo tanto, puede existir como complejos metálicos o quelatos metálicos. Se pretende que tales derivados metalizados de los compuestos de la invención estén incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Tal como se utilizan en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" o "paliar" o "mejorar" se usan indistintamente en el presente documento. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, pero sin limitación, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por "beneficio terapéutico" se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de tal manera que se observe una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente todavía esté afectado por el trastorno subyacente. Para un beneficio profiláctico, las composiciones se administran a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que informe de uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque no se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad.

Compuestos

Los compuestos de Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb) o (IV) descritos en el presente documento son inhibidores de MAGL y FAAH. En algunas formas de realización, los compuestos son inhibidores de MAGL y FAAH. Los compuestos de Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb) o (IV) descritos en el presente documento, y las composiciones que comprenden estos compuestos, son útiles para el tratamiento del dolor o de un trastorno neurológico.

En el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula (I):

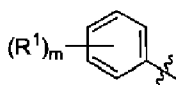


Fórmula (I)

en la que:



es



cada R^1 se selecciona independientemente de entre alquino C_{2-6} , alquil $C_{1-6}-OR^7$, cicloalquilo C_{3-8} , $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre $-C(O)NR^8R^9$; o dos R^1 adyacentes forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R^{11} ;

R^2 es alquilo C_{1-6} ;

R^3 se selecciona de entre halógeno, $-CN$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-NR^8R^9$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$ y $-NR^9SO_2R^8$;

R^{3a} se selecciona de entre halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

cada R^4 se selecciona independientemente de entre H y alquilo C_{1-6} ;

cada R^5 y R^6 se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} ; o R^5 y R^6 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R^{10} ;

cada R^7 se selecciona independientemente de entre H, alquil $C_{1-6}-O$ -alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en los que el heterocicloalquilo, el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

cada R^8 y R^9 se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo y heteroarilo;

cada R^{10} se selecciona independientemente de entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, oxo, $-CN$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ y $-NR^9SO_2R^8$;

cada R^{11} se selecciona independientemente de entre halógeno y alquilo C_{1-6} ;

cada R^{12} se selecciona independientemente de entre alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} ;

m es 1, 2, 3, 4 o 5;

p es 1; y

q es 0 o 1;

o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R^4 es H. En algunas formas de realización es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que un R^4 es H y un R^4 es alquilo C_{1-6} . En algunas formas de realización es un compuesto de Fórmula (I), o una sal,

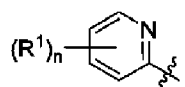
[illegible]

R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -NR⁵R⁶ y -OR⁷. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 2 y cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -NR⁵R⁶, -OR⁷ y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 2 y cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆, -NR⁵R⁶, -OR⁷, tiazol, pirazina, pirimidina y piridina. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 2 y cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -OR⁷. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 2, cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -OR⁷, y cada R⁷ se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 2, cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -OR⁷, y cada R⁷ se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y heterocicloalquilo. En algunas formas de realización es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 3. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 3 y cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquil C₁₋₆-OR⁷, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -SO₂R¹², -SF₅, -SR⁸, arilo y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 3 y cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -NR⁵R⁶ y -OR⁷. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, m es 3 y cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -OR⁷. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 3, cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -OR⁷, y cada R⁷ se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 3, cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -OR⁷, y cada R⁷ se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y heterocicloalquilo.

En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que



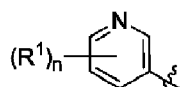
es



En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que



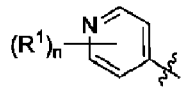
es



En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que



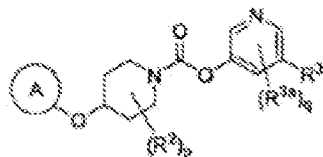
es



En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 0. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ se selecciona de entre halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alquínilo C₂₋₆, alquil C₁₋₆-OR⁷, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -SO₂R¹², -SF₅, -SR⁸, arilo y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ se selecciona de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -NR⁵R⁶ y -OR⁷. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ se selecciona de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -OR⁷. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es halógeno. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es F. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es Cl. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -CN. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es alquilo C₁₋₆. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -CH₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -C≡CH. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es alquil C₁₋₆-OR⁷. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -CH₂-O-CH₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es haloalquilo C₁₋₆. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -CF₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es cicloalquilo C₃₋₈. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -NR⁵R⁶. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R¹ es -NR⁵R⁶, y R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R¹⁰. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R¹ es -NR⁵R⁶, y R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo no sustituido. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R¹ es -NR⁵R⁶, y R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo sustituido con uno o dos R¹⁰ seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, oxo, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂R⁸, -NR⁹C(O)R⁸ y -NR⁹SO₂R⁸. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R¹ es -NR⁵R⁶, y R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R¹⁰ seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -C(O)NR⁸R⁹. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -OR⁷. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R¹ es -OR⁷, y R⁷ se selecciona de entre alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -OCH₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -OCF₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -SO₂R¹². En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -SF₅. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -SR⁸. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es arilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y -C(O)NR⁸R⁹. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es heteroarilo

opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y -C(O)NR⁸R⁹. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ se selecciona de entre tiazol, pirazina, pirimidina y piridina, opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y -C(O)NR⁸R⁹. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2 y cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquil C₁₋₆-OR⁷, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -SO₂R¹², -SF₅, -SR⁸, arilo y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2 y cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -NR⁵R⁶ y -OR⁷. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2 y cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -NR⁵R⁶, -OR⁷ y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2 y cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆, -NR⁵R⁶, -OR⁷, tiazol, pirazina, pirimidina y piridina. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2 y cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -OR⁷. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2, cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -OR⁷, y cada R⁷ se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2, cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -OR⁷, y cada R⁷ se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y heterocicloalquilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 3.

Un compuesto según la Fórmula (II) se describe en el presente documento como un ejemplo de referencia. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II):

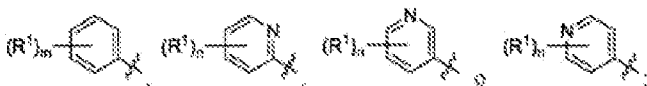


Fórmula (II);

en el que:



es



cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquil C₁₋₆-OR⁷, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -NR⁵R⁶, -C(O)NR⁸R⁹, -OR⁷, -SO₂R¹², -SF₅, -SR⁸, arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y -C(O)NR⁸R⁹; o dos R¹ adyacentes forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R¹¹;

R² es alquilo C₁₋₆;

R³ se selecciona de entre halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -NR⁸R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹ y -NR⁹SO₂R⁸;

R^{3a} se selecciona de entre halógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

cada R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈; o R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R¹⁰.

5 cada R⁷ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en los que el heterocicloalquilo, el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

10 cada R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo y heteroarilo:

cada R¹⁰ se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, oxo, -CN, -C(O)OR⁸, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂R⁸, -NR⁹C(O)R⁸ y -NR⁹SO₂R⁸.

cada R¹¹ se selecciona independientemente de entre halógeno y alquilo C₁₋₆;

cada R¹² se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈;

20 m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5:

n es 0, 1, 2 o 3;

p es 0 o 1; y

25 $q \in \{0, 1\}$

o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo,

30 En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que p es 0. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que p es 1. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que p es 1 y R² es -CH₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que p es 1 y R² es -CH₂CH₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que p es 1 y R² es -CH₂CH₂CH₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que p es 1 y R² es -CH(CH₃)₂.

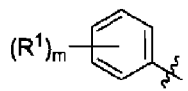
40 En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es halógeno. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es $-\text{CN}$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es alquilo C_{1-6} . En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es haloalquilo C_{1-6} .
45 En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es $-\text{CH}_3$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es $-\text{CF}_3$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es $-\text{NR}^8\text{R}^9$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es $-\text{NH}_2$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 0. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 1. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 1 y R^{3a} es halógeno. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 1 y R^{3a} es alquilo C_{1-6} . En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 1 y R^{3a} es haloalquilo C_{1-6} .
60

En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que



5

es



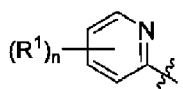
- 10 En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 0. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1 y R¹ se selecciona de entre halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alquínilo C₂₋₆, alquil C₁₋₆-OR⁷, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -SO₂R¹², -SF₅, -SR⁸, arilo y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1 y R¹ se selecciona de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -NR⁵R⁶ y -OR⁷. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1 y R¹ se selecciona de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -OR⁷. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1 y R¹ es halógeno. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1 y R¹ es F. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1 y R¹ es Cl. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1 y R¹ es -CN. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1 y R¹ es alquilo C₁₋₆. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1 y R¹ es -CH₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1 y R¹ es -C=CH. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1 y R¹ es alquil C₁₋₆-OR⁷. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1 y R¹ es -CH₂-O-CH₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1 y R¹ es haloalquilo C₁₋₆. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1 y R¹ es -CF₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1 y R¹ es cicloalquilo C₃₋₈. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1 y R¹ es -NR⁵R⁶. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1, R¹ es -NR⁵R⁶, y R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R¹⁰. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1, R¹ es -NR⁵R⁶, y R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo no sustituido. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1, R¹ es -NR⁵R⁶, y R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo sustituido con uno o dos R¹⁰ seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, oxo, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂R⁸, -NR⁹C(O)R⁸ y -NR⁹SO₂R⁸. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1, R¹ es -NR⁵R⁶, y R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R¹⁰ seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -C(O)NR⁸R⁹. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1 y R¹ es -OR⁷. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1, R¹ es -OR⁷, y R⁷ se selecciona de entre alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1 y R¹ es -OCH₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1 y R¹ es -OCF₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1 y R¹ es -SO₂R¹². En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1 y R¹ es -SF₅. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1 y R¹ es -SR⁸. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero

farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1 y R¹ es arilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y -C(O)NR⁸R⁹. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1 y R¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y -C(O)NR⁸R⁹. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1 y R¹ se selecciona de entre tiazol, pirazina, pirimidina y piridina, opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y -C(O)NR⁸R⁹. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 2. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 2 y cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquil C₁₋₆-OR⁷, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -SO₂R¹², -SF₅, -SR⁸, arilo y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 2 y cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -NR⁵R⁶ y -OR⁷. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 2 y cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -NR⁵R⁶, -OR⁷ y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 2 y cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -NR⁵R⁶, -OR⁷ y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 2, cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -OR⁷, y cada R⁷ se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 2, cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -OR⁷, y cada R⁷ se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y heterocicloalquilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 3. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 3 y cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquil C₁₋₆-OR⁷, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -SO₂R¹², -SF₅, -SR⁸, arilo y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 3 y cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -NR⁵R⁶ y -OR⁷. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, m es 3 y cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -OR⁷. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 3, cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -OR⁷, y cada R⁷ se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 3, cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -OR⁷, y cada R⁷ se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y heterocicloalquilo.

En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que casos



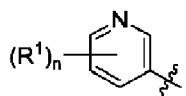
es



En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que



es



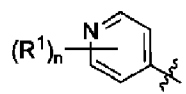
5

En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que



10

es



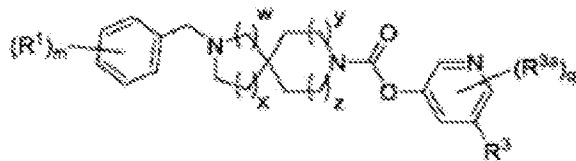
15

En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 0. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ se selecciona de entre halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alquililo C₂₋₆, alquil C₁₋₆-OR⁷, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -SO₂R¹², -SF₅, -SR⁸, arilo y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ se selecciona de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -NR⁵R⁶ y -OR⁷. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ se selecciona de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -OR⁷. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es halógeno. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es F. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es Cl. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -CN. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es alquilo C₁₋₆. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -CH₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -C≡CH. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es alquil C₁₋₆-OR⁷. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -CH₂-O-CH₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es haloalquilo C₁₋₆. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -CF₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es cicloalquilo C₃₋₈. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -NR⁵R⁶. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R¹ es -NR⁵R⁶, y R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R¹⁰. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R¹ es -NR⁵R⁶, y R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo no sustituido. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R¹ es -NR⁵R⁶, y R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo sustituido con uno o dos R¹⁰ seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, oxo, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂R⁸, -NR⁹C(O)R⁸ y -NR⁹SO₂R⁸. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R¹ es -NR⁵R⁶, y R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R¹⁰ seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -C(O)NR⁸R⁹. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -OR⁷. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R¹ es -OR⁷, y R⁷ se selecciona de entre alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. En algunos casos

55

es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -OCH₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -OCF₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -SO₂R¹². En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -SF₅. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -SR⁸. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es arilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y -C(O)NR⁸R⁹. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y -C(O)NR⁸R⁹. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ se selecciona de entre tiazol, pirazina, pirimidina y piridina, opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y -C(O)NR⁸R⁹. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2 y cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, alquil C₁₋₆-OR⁷, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -SO₂R¹², -SF₅, -SR⁸, arilo y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2 y cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -NR⁵R⁶ y -OR⁷. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2 y cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -NR⁵R⁶, -OR⁷ y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2 y cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆, -NR⁵R⁶, -OR⁷, tiazol, pirazina, pirimidina y piridina. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2 y cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -OR⁷. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2, cada R¹ se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2, cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -OR⁷, y cada R⁷ se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y heterocicloalquilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (II), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 3.

Un compuesto según la Fórmula (III) se describe en el presente documento como un ejemplo de referencia. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (III), en el que:



Fórmula (III);

cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, alquil C₁₋₆-OR⁷, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -NR⁵R⁶, -C(O)NR⁸R⁹, -OR⁷, -SO₂R¹², -SF₅, -SR⁸, arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y -C(O)NR⁸R⁹; o dos R¹ adyacentes forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R¹¹;

R³ se selecciona de entre halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -NR⁸R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹ y -NR⁹SO₂R⁸;

R^{3a} se selecciona de entre halógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

cada R^5 y R^6 se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} ; o R^5 y R^6 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R^{10} ;

5 cada R^7 se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en los que el heterocicloalquilo, el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

10 cada R^8 y R^9 se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo y heteroarilo;

cada R^{10} se selecciona independientemente de entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, oxo, -CN, -C(O)OR⁸, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂R⁸, -NR⁹C(O)R⁸ y -NR⁹SO₂R⁸;

15 cada R^{11} se selecciona independientemente de entre halógeno y alquilo C_{1-6} ;

cada R^{12} se selecciona independientemente de entre alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} ;

20 m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

q es 0 o 1;

w es 1 o 2;

25 x es 0 o 1;

y es 0 o 1; y

30 z es 0 o 1;

en el que cuando y y z son 0, entonces x es 1 y w es 2;

cuando y y z son 1, entonces w es 1; y

35 cuando y es 1 y z es 0, o y es 0 y z es 1, entonces x es 1;

o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo,

40 En algunos casos es un compuesto de Fórmula (III), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que y es 1, z es 1, w es 1 y x es 0. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (III), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que y es 1, z es 1, w es 1 y x es 1. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (III), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que y es 1, z es 0, w es 1 y x es 1. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (III), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que y es 1, z es 0, w es 2 y x es 1. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (III), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que y es 0, z es 0, w es 2 y x es 1.

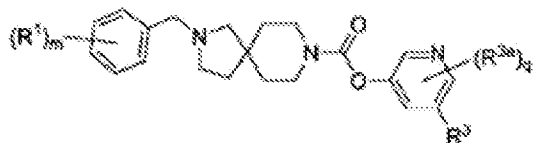
50 En algunos casos es un compuesto de Fórmula (III), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es halógeno. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (III), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es -CN. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (III), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es alquilo C_{1-6} . En algunos casos es un compuesto de Fórmula (III), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es -CH₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (III), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es haloalquilo C_{1-6} . En algunos casos es un compuesto de Fórmula (III), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es -CF₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (III), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es -NR⁸R⁹. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (III), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es -NH₂. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (III), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es -C(O)NR⁸R⁹. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (III), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es -C(O)NH₂. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (III), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es -NR⁸C(O)R⁹. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (III), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es -NHC(O)CH₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (III), o una sal, solvato o estereoisómero

farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 0. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (III), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 1. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (III), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 1 y R^{3a} es halógeno. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (III), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 1 y R^{3a} es alquilo C₁₋₆. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (III), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 1 y R^{3a} es haloalquilo C₁₋₆.

[illegible]

[illegible]

Un compuesto según la Fórmula (IIIa) se describe en el presente documento como un ejemplo de referencia. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), en el que:



Fórmula (IIIa);

cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alquínilo C₂₋₆, alquil C₁₋₆-OR⁷, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -NR⁵R⁶, -C(O)NR⁵R⁶, -OR⁷, -SO₂R¹², -SF₅, -SR⁸, arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y -C(O)NR⁸R⁹; o dos R¹ adyacentes forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R¹¹;

R³ se selecciona de entre halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -NR⁸R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹ y -NR⁹SO₂R⁸;

R^{3a} se selecciona de entre halógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

cada R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈; o R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R¹⁰;

cada R⁷ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en los que el heterocicloalquilo, el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

cada R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo y heteroarilo;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, oxo, -CN, -C(O)OR⁸, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂R⁸, -NR⁹C(O)R⁸ y -NR⁹SO₂R⁸;

cada R¹¹ se selecciona independientemente de entre halógeno y alquilo C₁₋₆;

cada R¹² se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈;

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

q es 0 o 1;

o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo,

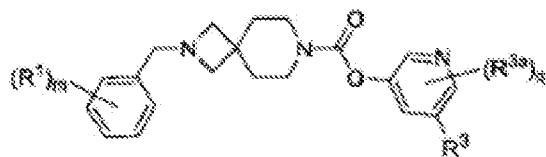
En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es halógeno. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es -CN. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es alquilo C₁₋₆. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es -CH₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es haloalquilo C₁₋₆. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es -CF₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es -NR⁸R⁹. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es -NH₂. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es -C(O)NR⁸R⁹. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es -C(O)NH₂. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es -NR⁸C(O)R⁹. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es -NHC(O)CH₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero

farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 0. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 1. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 1 y R^{3a} es halógeno. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 1 y R^{3a} es alquilo C₁₋₆. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 1 y R^{3a} es haloalquilo C₁₋₆.

[illegible]

compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -CH₂-O-CH₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es haloalquilo C₁₋₆. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -CF₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es cicloalquilo C₃₋₈. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -NR⁵R⁶. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R¹ es -NR⁵R⁶, y R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R¹⁰. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R¹ es -NR⁵R⁶, y R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo no sustituido. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R¹ es -NR⁵R⁶, y R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo sustituido con uno o dos R¹⁰ seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, oxo, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂R⁸, -NR⁹C(O)R⁸ y -NR⁹SO₂R⁸. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R¹ es -NR⁵R⁶, y R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R¹⁰ seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -C(O)NR⁸R⁹. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -OR⁷. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R¹ es -OR⁷, y R⁷ se selecciona de entre alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -OCH₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -OCF₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -SO₂R¹². En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -SF₅. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es -SR⁸. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es arilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y -C(O)NR⁸R⁹. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y -C(O)NR⁸R⁹. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2 y cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alquilnilo C₂₋₆, alquil C₁₋₆-OR⁷, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -SO₂R¹², -SF₅, -SR⁸, arilo y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2 y cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -NR⁵R⁶ y -OR⁷. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2 y cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -NR⁵R⁶, -OR⁷ y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2 y cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆, -NR⁵R⁶, -OR⁷, tiazol, pirazina, pirimidina y piridina. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2 y cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -OR⁷. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2, cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -OR⁷, y cada R⁷ se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2, cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -OR⁷, y cada R⁷ se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y heterocicloalquilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 3.

Un compuesto según la Fórmula (IIIb) se describe en el presente documento como un ejemplo de referencia. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb):



Fórmula (IIIb);

en la que:

cada R^1 se selecciona independientemente de entre halógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , alquínilo C_{2-6} , alquil C_{1-6} -OR⁷, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , -NR⁵R⁶, -C(O)NR⁵R⁶, -OR⁷, -SO₂R¹², -SF₅, -SR⁸, arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y -C(O)NR⁸R⁹; o dos R^1 adyacentes forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R^{11} ;

R^3 se selecciona de entre halógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -NR⁸R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹ y -NR⁹SO₂R⁸;

R^{3a} se selecciona de entre halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

cada R^5 y R^6 se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} ; o R^5 y R^6 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R^{10} ;

cada R^7 se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en los que el heterocicloalquilo, el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

cada R^8 y R^9 se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo y heteroarilo;

cada R^{10} se selecciona independientemente de entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, oxo, -CN, -C(O)OR⁸, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂R⁸, -NR⁹C(O)R⁸ y -NR⁹SO₂R⁸;

cada R^{11} se selecciona independientemente de entre halógeno y alquilo C_{1-6} ;

cada R^{12} se selecciona independientemente de entre alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} ;

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

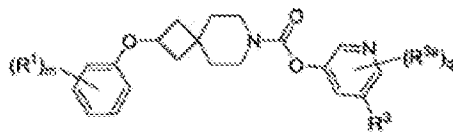
q es 0 o 1;

o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo,

En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es halógeno. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es -CN. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es alquilo C_{1-6} . En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es -CH₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es haloalquilo C_{1-6} . En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es -CF₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es -NR⁸R⁹. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es -NH₂. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es -C(O)NR⁸R⁹. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es -C(O)NH₂. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es -NR⁸C(O)R⁹. En algunos casos es un compuesto de

es $-C\equiv CH$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^1 es alquilo C_{1-6} -OR⁷. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^1 es $-CH_2-O-CH_3$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^1 es haloalquilo C_{1-6} . En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^1 es $-CF_3$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^1 es cicloalquilo C_{3-8} . En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^1 es $-NR^5R^6$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R^1 es $-NR^5R^6$, y R^5 y R^6 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R^{10} . En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R^1 es $-NR^5R^6$, y R^5 y R^6 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo no sustituido. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R^1 es $-NR^5R^6$, y R^5 y R^6 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo sustituido con uno o dos R^{10} seleccionados independientemente de entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, oxo, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ y $-NR^9SO_2R^8$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R^1 es $-NR^5R^6$, y R^5 y R^6 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R^{10} seleccionados independientemente de entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y $-C(O)NR^8R^9$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^1 es $-OR^7$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R^1 es $-OR^7$, y R^7 se selecciona de entre alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^1 es $-OCH_3$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^1 es $-OCF_3$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^1 es $-SO_2R^{12}$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^1 es $-SF_5$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^1 es $-SR^8$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^1 es arilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y $-C(O)NR^8R^9$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y $-C(O)NR^8R^9$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2 y cada R^1 se selecciona independientemente de entre halógeno, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{2-6} , alquilo C_{1-6} -OR⁷, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, arilo y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2 y cada R^1 se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , $-NR^5R^6$ y $-OR^7$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2 y cada R^1 se selecciona independientemente de entre halógeno, $-CN$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-NR^5R^6$, $-OR^7$ y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2 y cada R^1 se selecciona independientemente de entre halógeno, haloalquilo C_{1-6} , $-NR^5R^6$, $-OR^7$, tiazol, pirazina, pirimidina y piridina. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2 y cada R^1 se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y $-OR^7$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2, cada R^1 se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y $-OR^7$, y cada R^7 se selecciona independientemente de entre alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2, cada R^1 se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y $-OR^7$, y cada R^7 se selecciona independientemente de entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y heterocicloalquilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 3.

Un compuesto según la Fórmula (IV) se describe en el presente documento como un ejemplo de referencia. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV):



Fórmula (IV);

en la que:

cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquil C₁₋₆-OR⁷, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -NR⁵R⁶, -C(O)NR⁵R⁶, -OR⁷, -SO₂R¹², -SF₅, -SR⁸, arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y -C(O)NR⁸R⁹; o dos R¹ adyacentes forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R¹¹;

R³ se selecciona de entre halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -NR⁸R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹ y -NR⁹SO₂R⁸;

R^{3a} se selecciona de entre halógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

cada R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈; o R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R¹⁰;

cada R⁷ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en los que el heterocicloalquilo, el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

cada R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo y heteroarilo;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, oxo, -CN, -C(O)OR⁸, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂R⁸, -NR⁹C(O)R⁸ y -NR⁹SO₂R⁸;

cada R¹¹ se selecciona independientemente de entre halógeno y alquilo C₁₋₆;

cada R¹² se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈;

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

q es 0 o 1;

o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es halógeno. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es -CN. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es alquilo C₁₋₆. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es -CH₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es haloalquilo C₁₋₆. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es -CF₃. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es -NR⁸R⁹. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es -NH₂. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es -C(O)NR⁸R⁹. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es -C(O)NH₂. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es -NR⁸C(O)R⁹. En algunos casos es un compuesto de

es $-C\equiv CH$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^1 es alquilo C_{1-6} -OR⁷. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^1 es $-CH_2-O-CH_3$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^1 es haloalquilo C_{1-6} . En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^1 es $-CF_3$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^1 es cicloalquilo C_{3-8} . En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^1 es $-NR^5R^6$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R^1 es $-NR^5R^6$, y R^5 y R^6 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R^{10} . En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R^1 es $-NR^5R^6$, y R^5 y R^6 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo no sustituido. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R^1 es $-NR^5R^6$, y R^5 y R^6 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo sustituido con uno o dos R^{10} seleccionados independientemente de entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, oxo, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ y $-NR^9SO_2R^8$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R^1 es $-NR^5R^6$, y R^5 y R^6 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R^{10} seleccionados independientemente de entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y $-C(O)NR^8R^9$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^1 es $-OR^7$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R^1 es $-OR^7$, y R^7 se selecciona de entre alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^1 es $-OCH_3$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^1 es $-OCF_3$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^1 es $-SO_2R^{12}$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^1 es $-SF_5$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^1 es $-SR^8$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^1 es arilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y $-C(O)NR^8R^9$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y $-C(O)NR^8R^9$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2 y cada R^1 se selecciona independientemente de entre halógeno, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{2-6} , alquilo C_{1-6} -OR⁷, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, arilo y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2 y cada R^1 se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , $-NR^5R^6$ y $-OR^7$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2 y cada R^1 se selecciona independientemente de entre halógeno, $-CN$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-NR^5R^6$, $-OR^7$ y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2 y cada R^1 se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y $-OR^7$. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2, cada R^1 se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y $-OR^7$, y cada R^7 se selecciona independientemente de entre alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2, cada R^1 se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y $-OR^7$, y cada R^7 se selecciona independientemente de entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y heterocicloalquilo. En algunos casos es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 3.

Otras formas de realización proporcionadas en el presente documento incluyen combinaciones de una o más de las formas de realización particulares expuestas anteriormente.

- 5 En algunas formas de realización, el compuesto divulgado en el presente documento es un compuesto de uno cualquiera de los Ejemplos 1-86, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Preparación de los compuestos

- 10 Los compuestos usados en las reacciones descritas en el presente documento se obtienen según técnicas de síntesis orgánica conocidas, a partir de productos químicos comercialmente disponibles y/o de compuestos descritos en la literatura química. Los "productos químicos disponibles comercialmente" se obtienen de fuentes comerciales convencionales que incluyen Acros Organics (Geel, Bélgica), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, que incluye Sigma Chemical y Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, Reino Unido), Ark Pharm, Inc. (Libertyville, IL), Avacate Research (Lancashire, Reino Unido), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, Reino Unido), Chemserv Inc. (West Chester, PA), Combi-blocks (San Diego, CA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), eMolecules (San Diego, CA), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, Reino Unido), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, Reino Unido), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Matrix Scientific, (Columbia, SC), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, Reino Unido), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Alemania), Ryan Scientific, Inc. (Mount Placenter, SC), Spectrum Chemicals (Gardena, CA), Sundia Meditech, (Shanghai, China), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD), y WuXi (Shanghai, China).
- 25 Los libros y tratados de referencia adecuados que detallan la síntesis de reactantes útiles en la preparación de compuestos descritos en el presente documento, o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations", 2ª ed., Academic Press, Nueva York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2ª ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, CA. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4ª ed., Wiley-Interscience, Nueva York, 1992. Entre los libros y tratados de referencia adecuados adicionales que detallan la síntesis de reactantes útiles en la preparación de compuestos descritos en el presente documento, o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, se incluyen, por ejemplo, Fuhrhop, J. y Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", segunda edición, revisada y aumentada (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2ª edición (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4ª edición (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7ª edición (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2ª edición (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, en 8 volúmenes; "(1942-2000) John Wiley & Sons, en más de 55 volúmenes; y Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, en 73 volúmenes.

- Los reactantes específicos y análogos también se identifican a través de los índices de sustancias químicas conocidas preparados por el Chemical Abstract Service de la American Chemical Society, que están disponibles en la mayor parte de las bibliotecas públicas y universitarias, así como a través de bases de datos en línea (puede contactarse con la American Chemical Society, Washington, D.C., para obtener más detalles). Los productos químicos que son conocidos pero no están disponibles comercialmente en catálogos se preparan opcionalmente por empresas de síntesis química personalizada, proporcionando muchas de las empresas de suministro de productos químicos estándar (por ejemplo, las enumeradas anteriormente) servicios de síntesis personalizados. Una referencia para la preparación y la selección de sales farmacéuticas de los compuestos descritos en el presente documento es P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zúrich, 2002.

Formas adicionales de compuestos descritos en el presente documento

60 Isómeros

- Además, en algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento existen como isómeros geométricos. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento poseen uno o más dobles enlaces. Los compuestos presentados en el presente documento incluyen todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (*E*) y zusammen (*Z*), así como sus mezclas correspondientes. En algunas situaciones, los compuestos existen como tautómeros. Los compuestos descritos en el presente documento

incluyen todos los posibles tautómeros dentro de las fórmulas descritas en el presente documento. En algunas situaciones, los compuestos descritos en el presente documento poseen uno o más centros quirales y cada centro existe en la configuración R o la configuración S. Los compuestos descritos en el presente documento incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas, y epiméricas, así como sus mezclas correspondientes. En formas de realización adicionales de los compuestos y procedimientos proporcionados en el presente documento, las mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, resultantes de una única etapa preparativa, combinación o interconversión, son útiles para las aplicaciones descritas en el presente documento. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento se preparan como enantiómeros ópticamente puros mediante resolución cromatográfica quiral de la mezcla racémica. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento se preparan como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros, y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. En algunas formas de realización, se prefieren complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). En algunas formas de realización, los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se separan aprovechando estas disimilitudes. En algunas formas de realización, los diastereómeros se separan por cromatografía quiral, o preferentemente, por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en la solubilidad. En algunas formas de realización, el enantiómero ópticamente puro se recupera después, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no dé como resultado una racemización.

Compuestos marcados

En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento existen en sus formas marcadas isotópicamente. En algunas formas de realización, los procedimientos divulgados en el presente documento incluyen procedimientos para tratar enfermedades mediante la administración de tales compuestos marcados isotópicamente. En algunas formas de realización, los procedimientos divulgados en el presente documento incluyen procedimientos para tratar enfermedades mediante la administración de tales compuestos marcados isotópicamente como composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, en algunas formas de realización, los compuestos divulgados en el presente documento incluyen compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en el presente documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se incorporan en los compuestos descritos en el presente documento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloruro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos descritos en el presente documento, y las sales, ésteres, solvatos, hidratos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Determinados compuestos marcados isotópicamente, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritados, es decir, ^3H y con carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , proporciona determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos. En algunas formas de realización, los compuestos marcados isotópicamente, sales, ésteres, solvatos, hidratos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos se preparan mediante cualquier procedimiento adecuado.

En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento se marcan mediante otros medios, incluidos, pero sin limitación, el uso de cromóforos o restos fluorescentes, etiquetas bioluminiscentes, o etiquetas quimioluminiscentes.

Sales farmacéuticamente aceptables

En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento existen como sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, los procedimientos divulgados en el presente documento incluyen procedimientos para tratar enfermedades mediante la administración de tales sales farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, los procedimientos divulgados en el presente documento incluyen procedimientos para tratar enfermedades mediante la administración de tales sales farmacéuticamente aceptables como composiciones farmacéuticas.

En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento poseen grupos ácidos o básicos y, por lo tanto, reaccionan con cualquiera de una serie de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, se preparan estas sales *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos descritos en el presente documento, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma libre con un ácido o base adecuado, y aislando la sal así formada.

Solvatos

En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento existen como solvatos. En algunas formas de realización, se describen procedimientos para tratar enfermedades mediante la administración de dichos solvatos. En el presente documento se describen adicionalmente procedimientos para tratar enfermedades mediante la administración de dichos solvatos como composiciones farmacéuticas.

Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y, en algunas formas de realización, se forman durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. Se forman hidratos cuando el disolvente es agua, o se forman alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. Los solvatos de los compuestos descritos en el presente documento se preparan o se forman convenientemente durante los procesos descritos en el presente documento. A modo de ejemplo solamente, los hidratos de los compuestos descritos en el presente documento se preparan convenientemente por recristalización en una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos, usando disolventes orgánicos que incluyen, pero sin limitación, dioxano, tetrahidrofurano o metanol. Además, los compuestos proporcionados en el presente documento existen en formas tanto solvatadas como no solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de los compuestos y procedimientos proporcionados en el presente documento.

Profármacos

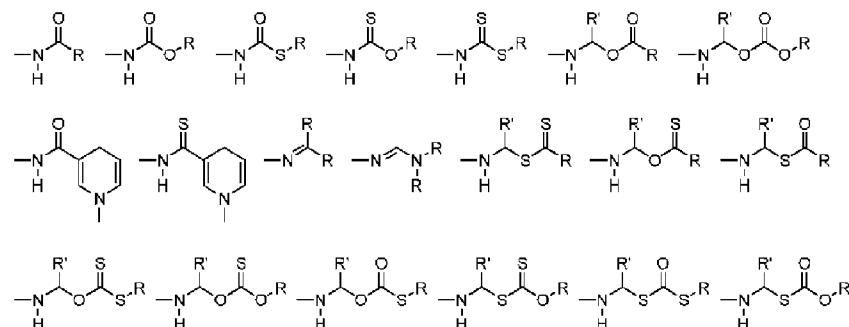
En algunos casos, los compuestos descritos en el presente documento existen en forma de profármaco. En el presente documento se describen adicionalmente procedimientos para tratar enfermedades mediante la administración de dichos profármacos. También se describen en el presente documento procedimientos para tratar enfermedades administrando dichos profármacos como composiciones farmacéuticas.

En algunos casos, los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos de aminoácidos se unen covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de los compuestos descritos en el presente documento. Los residuos de aminoácidos incluyen, pero sin limitación, los 20 aminoácidos de origen natural y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. En otros casos, los profármacos incluyen compuestos en los que un resto de ácido nucleico, o un oligonucleótido de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de ácido nucleico se unen covalentemente a un compuesto descrito en el presente documento.

Los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento también incluyen, pero sin limitación, ésteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados de N-acilo, derivados de N-aciloxialquilo, derivados cuaternarios de aminas terciarias, bases de N-Mannich, bases de Schiff, conjugados de aminoácidos, ésteres de fosfato, sales metálicas y ésteres de sulfonato. En algunos casos, los compuestos que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílico libres se convierten en profármacos. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres se derivatizan como amidas o ésteres alquílicos. En determinados casos, todos estos restos de profármaco incorporan grupos que incluyen, pero sin limitación, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico.

Los profármacos de hidroxilo incluyen ésteres, tales como, aunque sin limitación, ésteres aciloxialquílicos (por ejemplo, aciloximetilo, aciloxietilo), ésteres alcocixarboniloxialquílicos, ésteres alquílicos, ésteres arílicos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato, ésteres de sulfato y ésteres que contienen disulfuro; éteres, amidas, carbamatos, hemisuccinatos, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxycarbonilos, tal como se indica en Advanced Drug Delivery Reviews 1996, 19, 115.

Los profármacos derivados de amina incluyen, pero sin limitación, los siguientes grupos y combinaciones de grupos:



así como sulfonamidas y fosfonamidas.

En determinados casos, los sitios en cualquier parte del anillo aromático son susceptibles a diversas reacciones metabólicas; por lo tanto, la incorporación de sustituyentes apropiados en las estructuras del anillo aromático, reduce, minimiza o elimina esta ruta metabólica.

Composiciones farmacéuticas

En determinadas formas de realización, el compuesto de Fórmula (I) tal como se describe en el presente documento se administra como un producto químico puro. En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (I) descrito en el presente documento se combina con un vehículo farmacéuticamente adecuado o aceptable (también denominado en el presente documento excipiente farmacéuticamente adecuado (o aceptable), excipiente fisiológicamente adecuado (o aceptable), o vehículo fisiológicamente adecuado (o aceptable)) seleccionado basándose en la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica convencional tal como se describe, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21ª ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)). Los compuestos de Fórmulas (II), (III), (IIIa), (IIIb) y (IV) se describen como ejemplos de referencia.

En consecuencia, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. El o los vehículos (o excipiente(s)) son aceptables o adecuados si el vehículo es compatible con los otros ingredientes de la composición y no es perjudicial para el receptor (es decir, el sujeto) de la composición.

Una forma de realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro caso describe una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro caso describe una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una forma de realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro caso describe una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro caso describe una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra forma de realización proporciona una composición farmacéutica que consiste esencialmente en un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro caso describe una composición farmacéutica que consiste esencialmente en un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otro caso describe una composición farmacéutica que consiste esencialmente en un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otro caso describe una composición farmacéutica que consiste esencialmente en un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (IIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otro caso describe una composición farmacéutica que consiste esencialmente en un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otro caso describe una composición farmacéutica que consiste esencialmente en un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En determinadas formas de realización, el compuesto de Fórmula (I), tal como se describe en el presente documento, es sustancialmente puro, porque contiene menos de aproximadamente el 5%, o menos de aproximadamente el 1%, o menos de aproximadamente el 0,1%, de otras moléculas pequeñas orgánicas, tales como intermedios contaminantes o subproductos que se crean, por ejemplo, en una o más de las etapas de un procedimiento de síntesis.

Estas composiciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, tópica, bucal, parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), vaginal, oftálmica o en aerosol.

Las composiciones farmacéuticas de ejemplo se usan en forma de una preparación farmacéutica, por ejemplo, en forma sólida, semisólida o líquida, que incluye uno o más de un compuesto divulgado, como principio activo, en

una mezcla con un vehículo orgánico o inorgánico o excipiente adecuado para una administración externa, enteral o parenteral. En algunas formas de realización, el principio activo se formula, por ejemplo, con los vehículos habituales no tóxicos farmacéuticamente aceptables para comprimidos, microgránulos, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, suspensiones, y cualquier otra forma adecuada para su uso. El compuesto activo objeto se incluye en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o el estado de la enfermedad.

En algunas formas de realización, para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, ingredientes convencionales para la formación de comprimidos tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto divulgado o una sal farmacéuticamente aceptable no tóxica del mismo. Cuando estas composiciones de preformulación se califican como homogéneas, esto significa que el principio activo se dispersa uniformemente por toda la composición de modo que la composición se subdivide fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

En formas de dosificación sólidas para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), la composición objeto se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o diluyentes, tales como almidones, celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, hipromelosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como crospovidona, croscarmelosa sódica, almidón glicolato de sodio, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, docusato sódico, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonítica; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, en algunas formas de realización, las composiciones comprenden agentes tampón. En algunas formas de realización, también se emplean composiciones sólidas de un tipo similar tales como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

En algunas formas de realización, un comprimido se prepara por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. En algunas formas de realización, los comprimidos prensados se preparan usando un agente aglutinante (por ejemplo, gelatina, o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, almidón glicolato de sodio, o carboximetilcelulosa sódica reticulada), tensioactivo, o dispersante. En algunas formas de realización, los comprimidos moldeados se preparan mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla de la composición objeto humedecida con un diluyente líquido inerte. En algunas formas de realización, los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, se ranuran o se preparan con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de la composición objeto, en algunas formas de realización, las formas de dosificación líquidas contienen diluyentes inertes, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ciclodextrinas y mezclas de los mismos.

En algunas formas de realización, las suspensiones, además de la composición objeto, contienen agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietileno sorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, goma tragacanto y mezclas de los mismos.

En algunas formas de realización, las formulaciones para administración rectal o vaginal se presentan en forma de un supositorio, y se preparan mezclando una composición objeto con uno o más excipientes o vehículos adecuados no irritantes que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorios, o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal, y por lo tanto se derretirá en la cavidad corporal y liberará el agente activo.

Las formas de dosificación para la administración transdérmica de una composición objeto incluyen polvos, pulverizaciones, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. En algunas formas de realización, el componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón o propelente según se requiera.

En algunas formas de realización, los ungüentos, pastas, cremas y geles contienen, además de una composición objeto, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

En algunas formas de realización, los polvos y pulverizaciones contienen, además de una composición objeto, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo, o mezclas de estas sustancias. En algunas formas de realización, las pulverizaciones contienen adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento se formulan como gotas oculares para administración oftálmica.

Las composiciones y los compuestos divulgados en el presente documento se administran alternativamente mediante aerosol. Esto se realiza preparando un aerosol acuoso, preparación liposomal, o partículas sólidas que contienen el compuesto. En algunas formas de realización, se usa una suspensión no acuosa (por ejemplo, propelente de fluorocarbono). En algunas formas de realización, se usan nebulizadores sónicos debido a que minimizan la exposición del agente al cizallamiento, lo que da como resultado la degradación de los compuestos contenidos en las composiciones objeto. Normalmente, un aerosol acuoso se produce formulando una solución o suspensión acuosa de una composición objeto junto con vehículos y estabilizantes farmacéuticamente aceptables convencionales. Los vehículos y estabilizantes varían con los requisitos de la composición objeto particular, pero normalmente incluyen tensioactivos no iónicos (Tweens, Pluronic o polietilenglicol), proteínas inocuas tales como albúmina sérica, ésteres de sorbitán, ácido oleico, lecitina, aminoácidos tales como glicina, tampones, sales, azúcares o alcoholes de azúcar. Los aerosoles se preparan generalmente a partir de soluciones isotónicas.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral comprenden una composición objeto en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que se reconstituyen en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que, en algunas formas de realización, contienen antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado o agentes de suspensión o espesantes.

Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que se emplean en las composiciones farmacéuticas incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo y ciclodextrinas. La fluidez apropiada se mantiene, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

También se contemplan formulaciones farmacéuticas enterales que incluyen un compuesto divulgado, un material entérico y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo. Los materiales entéricos se refieren a polímeros que son sustancialmente insolubles en el entorno ácido del estómago, y que son predominantemente solubles en fluidos intestinales a pH específicos. El intestino delgado es la parte del tubo gastrointestinal (intestino) entre el estómago y el intestino grueso, e incluye el duodeno, el yeyuno y el íleon. El pH del duodeno es de aproximadamente 5,5, el pH del yeyuno es de aproximadamente 6,5, y el pH del íleon distal es de aproximadamente 7,5. Por consiguiente, los materiales entéricos no son solubles, por ejemplo, hasta un pH de aproximadamente 5,0, de aproximadamente 5,2, de aproximadamente 5,4, de aproximadamente 5,6, de aproximadamente 5,8, de aproximadamente 6,0, de aproximadamente 6,2, de aproximadamente 6,4, de aproximadamente 6,6, de aproximadamente 6,8, de aproximadamente 7,0, de aproximadamente 7,2, de aproximadamente 7,4, de aproximadamente 7,6, de aproximadamente 7,8, de aproximadamente 8,0, de aproximadamente 8,2, de aproximadamente 8,4, de aproximadamente 8,6, de aproximadamente 8,8, de aproximadamente 9,0, de aproximadamente 9,2, de aproximadamente 9,4, de aproximadamente 9,6, de aproximadamente 9,8 o de aproximadamente 10,0. Los ejemplos de materiales entéricos incluyen acetato ftalato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), acetato ftalato de polivinilo (PVAP), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), acetato trimelitato de celulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato hexahidroftalato de celulosa, propionato ftalato de celulosa, acetato maleato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa, copolímero de ácido metilmetacrílico y metacrilato de metilo, copolímero de acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico, copolímero de metil vinil éter y anhídrido maleico (serie Gantrez ES), copolímero de metacrilato de etilo-metacrilato de metilo-etilacrilato de clorotrimetilamonio, resinas naturales tales como zeína, goma laca y copal

colofonia, y varios sistemas de dispersión entérica disponibles comercialmente (por ejemplo, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estecryl 30D, Coateric y Aquateric). La solubilidad de cada uno de los materiales anteriores se conoce o se puede determinar fácilmente *in vitro*.

5 La dosis de la composición que comprende el compuesto de Fórmula (I), tal como se proporciona en el presente documento, difiere, dependiendo de las condiciones del paciente (por ejemplo, un ser humano), es decir, la etapa de la enfermedad, el estado de salud general, la edad y otros factores. Los compuestos de fórmulas (II), (III), (IIIa), (IIIb) y (IV) se describen en el presente documento como ejemplos de referencia.

10 Las composiciones farmacéuticas se administran de una forma apropiada con respecto a la enfermedad que se va a tratar (o prevenir). Una dosis apropiada y una duración y frecuencia de administración adecuadas se determinarán por medio de factores tales como el estado del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad del paciente, la forma particular del principio activo y el procedimiento de administración. En general, una dosis y un régimen de tratamiento adecuados proporcionan la o las composiciones en una cantidad suficiente para
15 proporcionar un beneficio terapéutico y/o profiláctico (por ejemplo, un resultado clínico mejorado, tal como remisiones parciales o completas más frecuentes, o supervivencia general o libre de enfermedad más prolongada, o una disminución de la gravedad de los síntomas. Las dosis óptimas generalmente se determinan usando modelos experimentales y/o ensayos clínicos. En algunas formas de realización, la dosis óptima depende de la masa corporal, el peso o el volumen sanguíneo del paciente.

20 Las dosis orales varían generalmente de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1000 mg, de una a cuatro veces, o más, al día. Compuestos para su uso

25 Cualquier referencia en los párrafos posteriores de la presente descripción debe interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico). En el presente documento se describen procedimientos *in vitro* (ex vivo) e *in vivo* de modulación de la actividad de MAGL y FAAH. Los procedimientos contemplados, por ejemplo, comprenden exponer dicha enzima a un compuesto descrito en el presente documento. En algunas formas de realización, el compuesto utilizado por uno o más de los
30 procedimientos anteriores es uno de los compuestos genéricos, subgenéricos o específicos descritos en el presente documento, tal como un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. La capacidad de los compuestos descritos en el presente documento para modular o inhibir MAGL y FAAH se evalúa mediante procedimientos conocidos en la técnica y/o descritos en el presente documento. Los ejemplos de referencia también se refieren a un compuesto de Fórmula (II), (III), (IIIa), (IIIb) o (IV) descritas en el presente documento y cualquier subgrupo de las mismas, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de afecciones que se caracterizan por niveles no sanos o anormales de MAGL y/o FAAH. Las afecciones "caracterizadas por niveles no sanos o anormales de MAGL y FAAH" incluyen aquellas tales como dolor neuropático, ansiedad y enfermedades inflamatorias del intestino, así como la proliferación y migración de células
40 cancerosas.

En algunas formas de realización, se proporciona un procedimiento para tratar el dolor en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. Las formas de realización
45 de la invención también se refieren a un compuesto de Fórmula (I) tal como se proporciona en el presente documento y cualquier subgrupo del mismo, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar el dolor en un paciente. En algunas formas de realización, se proporciona un procedimiento para tratar el dolor en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) descrito en el presente documento, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En el presente documento se describen compuestos para su uso en un procedimiento para tratar el dolor en un paciente que lo necesita, que
50 comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. También se describen en el presente documento compuestos para su uso en un procedimiento para tratar el dolor en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (III) o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En el presente documento se describen también compuestos para su uso en un procedimiento para tratar el dolor en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (IIIa) o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. También se describen el presente
55 documento compuestos para su uso en un procedimiento para tratar el dolor en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (IIIb) o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. También se describen en el presente documento compuestos para su uso en un procedimiento para tratar el dolor en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (IV) o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
60
65

En algunas formas de realización, se proporciona un procedimiento para tratar un trastorno neurológico en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), tal como se proporciona en el presente documento, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. Las formas de realización de la invención también se refieren a un compuesto de Fórmula (I), en el presente documento y cualquier subgrupo del mismo, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno neurológico en un paciente. En algunas formas de realización, los compuestos se usan en un procedimiento para tratar un trastorno neurológico en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. Se describen además compuestos para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno neurológico en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. También se describen en el presente documento compuestos para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno neurológico en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (III) o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En el presente documento se describen compuestos para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno neurológico en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (IIIa) o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. Se describen además compuestos para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno neurológico en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (IIIb) o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. Se describen además compuestos para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno neurológico en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (IV) descrita en el presente documento o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En determinadas formas de realización, un compuesto utilizado por uno o más de los procedimientos anteriores es uno de los compuestos genéricos, subgenéricos o específicos descritos en el presente documento, tal como un compuesto de Fórmula (I). Las formas de realización de la invención también se refieren a un compuesto de Fórmula (I) y cualquier subgrupo del mismo, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en uno o más de los procedimientos de tratamiento anteriores. Las formas de realización de la invención también se refieren a un compuesto de Fórmula (I) y cualquier subgrupo del mismo, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento por terapia.

Los compuestos tal como se proporcionan en el presente documento se administran a pacientes (animales y seres humanos) que necesitan tal tratamiento en dosificaciones que proporcionarán una eficacia farmacéutica óptima. Se apreciará que la dosis requerida para su uso en cualquier aplicación particular variará de paciente a paciente, no solo con el compuesto o composición particular seleccionado, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se está tratando, la edad y el estado del paciente, medicación concurrente o dietas especiales que se están siguiendo por parte del paciente, y otros factores, estando la dosificación apropiada en última instancia a criterio del médico encargado. Para tratar afecciones clínicas y enfermedades indicadas anteriormente, un compuesto contemplado divulgado en el presente documento se administra por vía oral, subcutánea, tópica, parenteral, por pulverización por inhalación, o por vía rectal en formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos, adyuvantes y excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas o intramusculares o técnicas de infusión.

También se contemplan en el presente documento terapias de combinación, por ejemplo mediante la administración conjunta de un compuesto descrito y un agente activo adicional, como parte de un régimen de tratamiento específico destinado a proporcionar el efecto beneficioso de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación incluye, pero sin limitación, acción conjunta farmacocinética o farmacodinámica resultante de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación normalmente se lleva a cabo durante un periodo de tiempo definido (generalmente semanas, meses o años, dependiendo de la combinación seleccionada). Se pretende que la terapia de combinación abarque la administración de múltiples agentes terapéuticos de forma secuencial, es decir, en la que cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, de una forma sustancialmente simultánea.

La administración sustancialmente simultánea se realiza, por ejemplo, mediante la administración al sujeto de una única formulación o composición (por ejemplo, un comprimido o una cápsula que tiene una proporción fija de cada agente terapéutico) o en múltiples formulaciones únicas (por ejemplo, cápsulas) para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico se efectúa por cualquier vía apropiada, incluidas, pero sin limitación, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares y absorción directa a través de tejidos de membranas mucosas. Los agentes terapéuticos se administran por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada se

administra mediante inyección intravenosa, mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación se administran por vía oral. Alternativamente, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos se administran por vía oral, o todos los agentes terapéuticos se administran mediante inyección intravenosa.

- 5 La terapia de combinación también abarca la administración de los agentes terapéuticos tal como se han descrito anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias no farmacológicas. Cuando la terapia de combinación comprende además un tratamiento no farmacológico, el tratamiento no farmacológico se lleva a cabo en cualquier momento adecuado siempre que se logre un efecto beneficioso de la acción conjunta de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento no farmacológico.
- 10 Por ejemplo, en casos apropiados, el efecto beneficioso aún se logra cuando el tratamiento no farmacológico se elimina temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, quizás durante días o incluso semanas.

Los componentes de la combinación se administran a un paciente de forma simultánea o secuencial. Se apreciará que los componentes están presentes en el mismo vehículo farmacéuticamente aceptable y, por lo tanto, se administran simultáneamente. Alternativamente, los principios activos están presentes en vehículos farmacéuticos separados, tales como formas de dosificación oral convencionales, que se administran de forma simultánea o secuencial.

20 Por ejemplo, para el tratamiento contemplado del dolor, un compuesto divulgado puede coadministrarse con otro agente terapéutico para el dolor tal como un opiáceo, un modulador del receptor de cannabinoides (CB-1 o CB-2), un inhibidor de COX-2, paracetamol y/o un agente antiinflamatorio no esteroideo. Los agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, para el tratamiento del dolor, que se coadministran incluyen morfina, codeína, hidromorfona, hidrocodona, oximorfona, fentanilo, tramadol y levorfanol.

25 Otros agentes terapéuticos contemplados para la coadministración incluyen aspirina, naproxeno, ibuprofeno, salsalato, diflunisal, dexibuprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno, oxaprozina, loxoprofeno, indometacina, tolmetina, sulindaco, etodolaco, ketorolaco, piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, celecoxib, parecoxib, rimonabant y/o etoricoxib.

30 Los ejemplos siguientes se proporcionan meramente como ilustrativos de diversas formas de realización y no se interpretarán como limitantes de la invención de ninguna forma.

EJEMPLOS

35 Lista de abreviaturas

Tal como se ha utilizado anteriormente, y a lo largo de la descripción de la invención, se entenderá que las siguientes abreviaturas, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

40 ACN o MeCN

acetonitrilo

Bn

45 bencilo

BOC o Boc

50 carbamato de terc-butilo

CDI

1,1'-carbonildiimidazol

55 Cy

ciclohexilo

60 DCE

dicloroetano ($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$)

DCM

65 diclorometano (CH_2Cl_2)

	DIPEA o DIEA
5	diisopropiletilamina
	DMAP
	4-(<i>N,N</i> -dimetilamino)piridina
10	DMF
	dimetilformamida
15	DMA
	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
	DMSO
20	dimetilsulfóxido
	equiv.
25	equivalente(s)
	Et
	etilo
30	EtOH
	etanol
35	EtOAc
	acetato de etilo
	HATU
40	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridinio
	HPLC
45	cromatografía líquida de alto rendimiento
	LAH
	hidruro de aluminio y litio
50	Me
	metilo
55	MeOH
	metanol
	EM
60	espectroscopía de masas
	NMM
65	N-metilmorfolina
	RMN

resonancia magnética nuclear

PMB

para-metoxibencilo

TEA

triethylamina

TFA

ácido trifluoroacético

THF

tetrahidrofurano

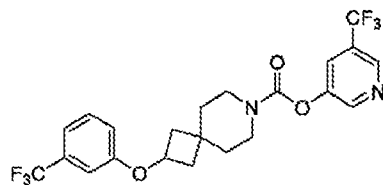
TLC

cromatografía de capa fina

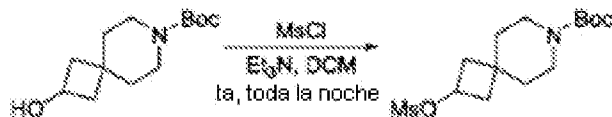
I. Síntesis química

A menos que se indique lo contrario, los reactivos y disolventes se usaron tal como se recibieron de proveedores comerciales. Se usaron disolventes anhidros y material de vidrio secado en horno para transformaciones sintéticas sensibles a la humedad y/u oxígeno. Los rendimientos no se optimizaron. Los tiempos de reacción son aproximados, y no se optimizaron. La cromatografía en columna y la cromatografía en capa fina (TLC) se realizaron en gel de sílice, a menos que se indique lo contrario. Los espectros se proporcionan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento (J) se expresan en hercios. Para los espectros de protones, el pico del disolvente se usó como pico de referencia.

Ejemplo de referencia 1: 2-(3-(Trifluorometil)fenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo

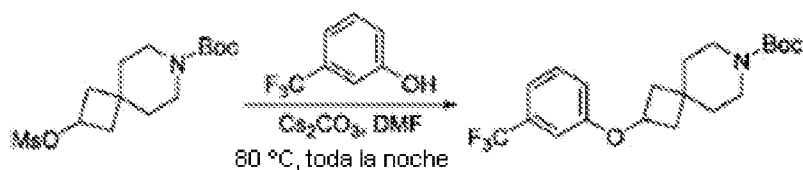


Etapas 1: Preparación de 2-((metilsulfonil)oxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo



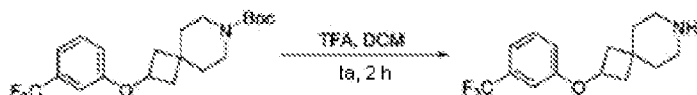
Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 2-hidroxi-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (3,00 g, 12,4 mmol, 1,00 equiv.), trietilamina (3,77 g, 37,3 mmol, 3,00 equiv.) y diclorometano (50 ml). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,13 g, 18,7 mmol, 1,50 equiv.) a 0 °C. La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (100 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4,55 g de 2-((metilsulfonil)oxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite de color marrón. LCMS (ESI, m/z): 320 $[M+H]^+$.

Etapas 2: Preparación de 2-(3-(trifluorometil)fenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo



Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 2-((metilsulfonil)oxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (0,909 g, 2,85 mmol, 1,00 equiv.), 3-(trifluorometil)fenol (0,554 g, 3,42 mmol, 1,20 equiv.), carbonato de cesio (2,79 g, 8,55 mmol, 3,00 equiv.) y DMF (20 ml). La reacción se agitó durante la noche a 80 °C y se inactivó con agua (20 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 × 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 0,880 g (rendimiento del 80%) de 2-(3-(trifluorometil)fenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS (ESI, *m/z*): 386 [M+H]⁺.

Etapas 3: Preparación de 2-(3-(trifluorometil)fenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano



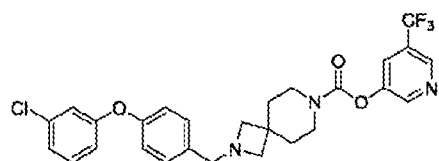
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 2-(3-(trifluorometil)fenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (880 mg, 2,28 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (20 ml) y ácido trifluoroacético (12 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto bruto se disolvió en solución de hidróxido de sodio 1 M (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 × 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 638 mg (98% de rendimiento) de 2-(3-(trifluorometil)fenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 286 [M+H]⁺.

Etapas 4: Preparación de 2-(3-(trifluorometil)fenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo

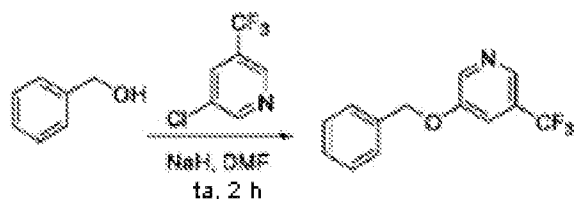


Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con trifosgeno (158 mg, 0,530 mmol, 0,70 equiv.) y diclorometano (20 ml). Se añadieron 5-(trifluorometil)piridin-3-ol (248 mg, 1,52 mmol, 2,00 equiv.) y piridina en secuencia a 0 °C, y se continuó agitando la mezcla durante 2 horas a 0 °C antes de la adición de 2-(3-(trifluorometil)fenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano (217 mg, 0,760 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 × 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (900 mg) se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 206,5 mg (57% de rendimiento) de 2-(3-(trifluorometil)fenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo en forma de un aceite de color marrón. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,75 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 1H), 7,22 - 7,25 (m, 1H), 6,99 - 7,04 (m, 2H), 4,74 - 4,82 (m, 1H), 3,51 - 3,68 (m, 4H), 2,49 - 2,56 (m, 2H), 2,03 - 2,10 (m, 2H), 1,78 (s, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 516 [M+H+MeCN]⁺.

Ejemplo de referencia 2: 2-(4-(3-Clorofenoxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo

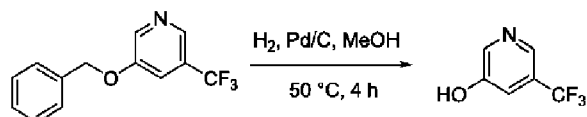


Etapas 1: Preparación de 3-(benciloxi)-5-(trifluorometil)piridina



Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml se cargó con 3-cloro-5-(trifluorometil)piridina (5,04 g, 27,5 mmol, 1,00 equiv.), fenilmetanol (2,98 g, 27,6 mmol, 1,00 equiv.) y DMF (30 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 2,32 g, 55,8 mmol, 2,00 equiv.) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 horas a 40 °C y se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3,00 g (rendimiento del 43%) de 3-(benciloxi)-5-(trifluorometil)piridina en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 254 [M+H]⁺.

Etapas 2: Preparación de 5-(trifluorometil)piridin-3-ol



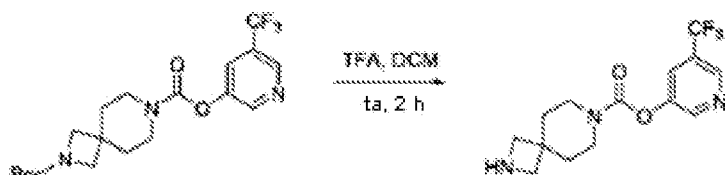
Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml se cargó con 3-(benciloxi)-5-(trifluorometil)piridina (3,00 g, 11,9 mmol, 1,00 equiv.), metanol (30 ml) y paladio al 10% sobre carbono (150 mg). La solución resultante se agitó durante 4 horas a 50 °C en atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se filtraron y se lavaron con metanol (3 x 30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 1,60 g (83% de rendimiento) de 5-(trifluorometil)piridin-3-ol en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 164 [M+H]⁺.

Etapas 3: Preparación de 2,7-diazaespiro [3.5]nonano-2,7-dicarboxilato de 2-(terc-butil)-7-(5-(trifluorometil)piridin-3-ilo)



Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con trifosgeno (0,971 mg, 3,27 mmol, 0,37 equiv.), cloroformiato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo (2,08 g, 8,87 mmol, 1,10 equiv.) y diclorometano (30 ml). Se añadió gota a gota piridina (1,94 g, 24,5 mmol, 3,00 equiv.) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C antes de la adición de 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (1,85 g, 8,17 mmol, 1,00 equiv.). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 1,40 g (41% de rendimiento) de 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2,7-dicarboxilato de 2-(terc-butil)-7-(5-(trifluorometil)piridin-3-ilo) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 416 [M+H]⁺.

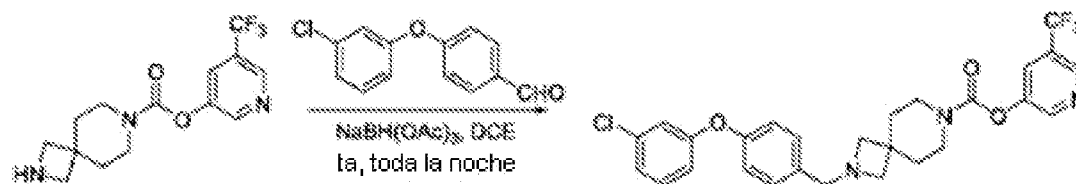
Etapas 4: Preparación de 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo



Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2,7-dicarboxilato de 2-(terc-butil)-7-(5-(trifluorometil)piridin-3-ilo) (1,40 g, 3,37 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (20 ml) y ácido trifluoroacético (10 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida.

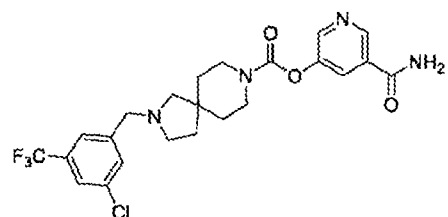
para proporcionar 1,02 g de 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI, m/z): 316 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Preparación de 2-(4-(3-clorofenoxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo

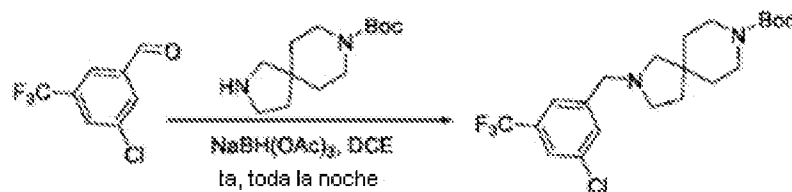


Un matraz de fondo redondo de 40 ml se cargó con 4-(3-clorofenoxi)benzaldehído (100 mg, 0,431 mmol, 1,00 equiv.), 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo (164 mg, 0,522 mmol, 1,20 equiv.), trietilamina (130 mg, 1,28 mmol, 3,0 equiv.) y 1,2-dicloroetano (10 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (228 mg, 1,08 mmol, 2,50 equiv.). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3×10 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3×10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 36,4 mg (rendimiento del 16%) de 2-(4-(3-clorofenoxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo en forma de un aceite incoloro. 1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) δ 8,72 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,28 - 7,31 (m, 2H), 7,22 - 7,27 (m, 1H), 7,05 - 7,12 (m, 1H), 6,90 - 7,00 (m, 3H), 6,88 - 6,90 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,61 (a, 2H), 3,50 (a, 2H), 3,04 - 3,15 (m, 4H), 1,87 (a, 4H). LCMS (ESI, m/z): 532 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 3: 2-(3-Cloro-5-(trifluorometil)bencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo

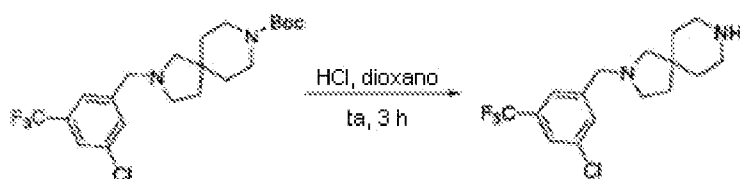


Etapa 1: Preparación de 2-(3-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butilo



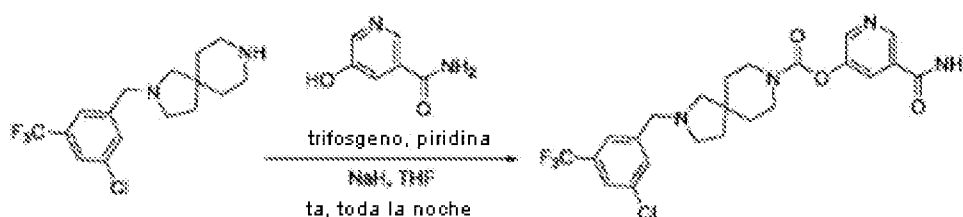
Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 3-cloro-5-(trifluorometil)benzaldehído (2,08 g, 10,0 mmol, 1,00 equiv.), 2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butilo (2,40 g, 10,0 mmol, 1,00 equiv.) y 1,2-dicloroetano (50 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (4,24 g, 20,0 mmol, 2,00 equiv.). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (150 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3×100 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3×100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en un gel de sílice para proporcionar 3,67 g (90% de rendimiento) de 2-(3-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI, m/z): 433 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 2-(3-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano



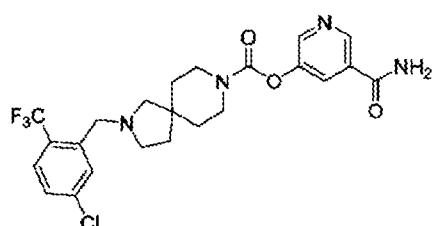
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2-(3-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butilo (3,67 g, 9,20 mmol, 1,00 equiv.), ácido clorhídrico concentrado (10 ml) y 1,4-dioxano (20 ml). La solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar 2,82 g de 2-(3-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI, m/z): 333 $[M+H]^+$.

Etapas 3: Preparación de 2-(3-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo

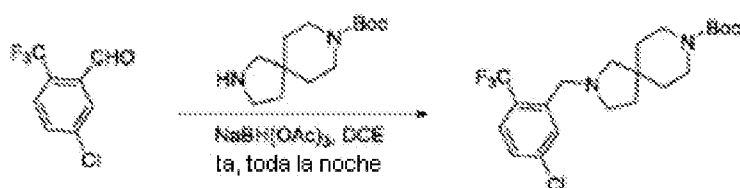


Un vial de 40 ml se cargó con 5-hidroxipiridin-3-carboxamida (207 mg, 1,50 mmol, 1,50 equiv.), trifosgeno (93,0 mg, 0,330 mmol, 0,33 equiv.) y tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió gota a gota piridina (395 mg, 4,99 mmol, 5,00 equiv.) a 0 °C y la solución resultante se agitó durante 3 horas a 0 °C. Se combinó 2-(3-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano (333 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv.) con hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 48,0 mg, 1,20 mol, 1,20 equiv.) en tetrahidrofurano (5 ml) y esta solución se añadió a la reacción. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 × 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 50,1 mg (10% de rendimiento) de 2-(3-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo en forma de un sólido de color blanco. 1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) δ 8,83 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,96 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,50 - 7,61 (m, 3H), 6,29 (a, 1H), 5,91 (a, 1H), 3,45 - 3,70 (m, 6H), 2,64 (a, 2H), 2,44 (a, 2H), 1,67 - 1,76 (m, 6H). LCMS (ESI, m/z): 497 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4: 2-(5-Cloro-2-(trifluorometil)bencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo



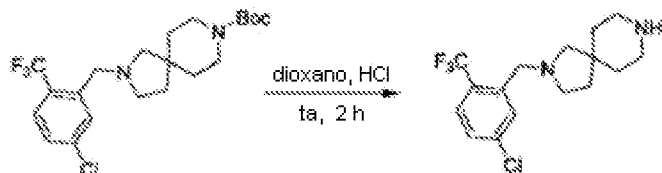
Etapas 1: Preparación de 2-(5-cloro-2-(trifluorometil)bencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butilo



Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 5-cloro-2-(trifluorometil)benzaldehído (0,860 g, 4,12 mmol, 1,00 equiv.), 2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 4,16 mmol, 1,00 equiv.) y 1,2-dicloroetano (50 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (3,90 g, 18,4 mmol, 2,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a

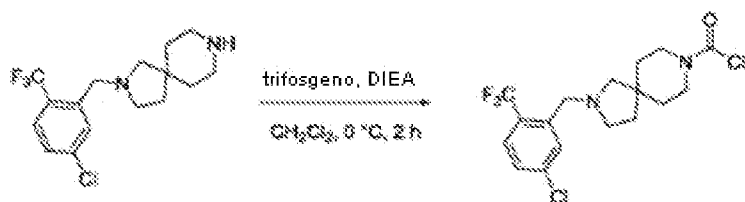
temperatura ambiente, y se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 1,50 g (84% de rendimiento) de 2-(5-cloro-2-(trifluorometil)bencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite de color blanco. LCMS (ESI, m/z): 433 [M+H]⁺.

Etapas 2: Preparación de 2-(5-cloro-2-(trifluorometil)bencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano



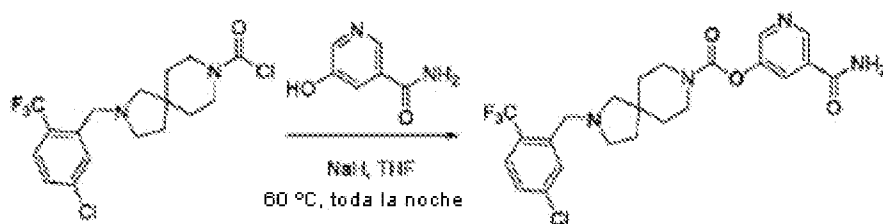
Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 2-(5-cloro-2-(trifluorometil)bencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butilo (1,50 g, 3,46 mmol, 1,00 equiv.), 1,4-dioxano (50 ml) y cloruro de hidrógeno concentrado (20 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar 1,20 g de 2-(5-cloro-2-(trifluorometil)bencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI, m/z): 333 [M+H]⁺.

Etapas 3: Preparación de cloruro de 2-(5-cloro-2-(trifluorometil)bencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonilo

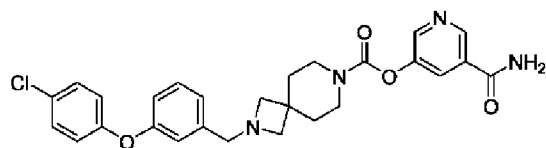


Un matraz de fondo redondo de 40 ml se cargó con 2-(5-cloro-2-(trifluorometil)bencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano (1,00 g, 3,00 mmol, 1,00 equiv.), trifosgeno (0,358 g, 1,21 mmol, 0,40 equiv.) y diclorometano (10 ml). Se añadió gota a gota DIPEA (0,777 g, 6,01 mmol, 2,00 equiv.) a 0 °C, y la solución resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C antes de la inactivación con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1,18 g de cloruro de 2-(5-cloro-2-(trifluorometil)bencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonilo en forma de un aceite de color amarillo.

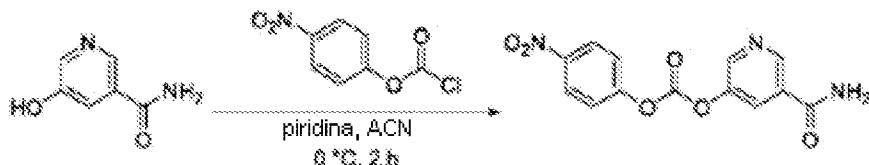
Etapas 4: Preparación de 2-(5-cloro-2-(trifluorometil)bencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo



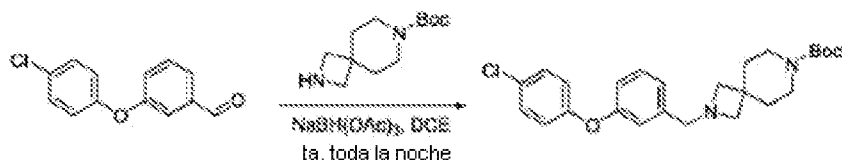
Un vial de 40 ml se cargó con 5-hidroxipiridin-3-carboxamida (83,0 mg, 0,600 mmol, 1,00 equiv.), hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 120 mg, 3,00 mmol, 3,00 equiv.) y tetrahidrofurano (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de la adición de cloruro de 2-(5-cloro-2-(trifluorometil)bencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonilo (237 mg, 0,600 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a 60 °C, y se inactivó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 42,6 mg (rendimiento del 14%) de 2-(5-cloro-2-(trifluorometil)bencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,84 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,98- 8,00 (m, 1H), 7,84 - 7,86 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 1H), 5,70 - 6,40 (m, 2H), 3,50 - 3,80 (m, 6H), 2,50 - 2,72 (m, 4H), 1,66 - 1,74 (m, 6H). LCMS (ESI, m/z): 497 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 5: 2-(3-(4-clorofenoxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo

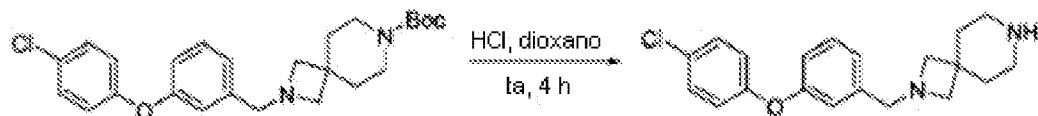
5

Etapas 1: Preparación de (4-nitrofenil) carbonato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo

10 Un vial de 40 ml se cargó con 5-hidroxipiridina-3-carboxamida (138 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv.), piridina (158 mg, 2,00 mmol, 2,00 equiv.) y acetonitrilo (5 ml). Se añadió clorocarbonato de 4-nitrofenilo (222 mg, 1,10 mmol, 1,10 equiv.) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C y se concentró a presión reducida para proporcionar 303 mg de (4-nitrofenil)carbonato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo en forma de un sólido de color amarillo.

Etapas 2: Preparación de 2-(3-(4-clorofenoxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo

20 Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (452 mg, 2,00 mmol, 1,00 equiv.), 3-(4-clorofenoxi)benzaldehído (466 mg, 2,00 mmol, 1,00 equiv.) y 1,2-dicloroetano (10 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (848 mg, 4,00 mmol, 2,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 700 mg (rendimiento del 79%) de 2-(3-(4-clorofenoxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo en forma de un semisólido de color blanco. LCMS (ESI, m/z): 443 [M+H]⁺.

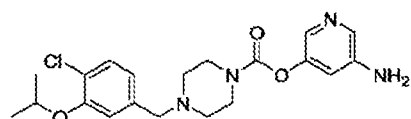
Etapas 3: Preparación de 2-(3-(4-clorofenoxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano

35 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con terc-butil-2-(3-(4-clorofenoxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano (443 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv.), 1,4-dioxano (20 ml) y cloruro de hidrógeno concentrado (5 ml). La solución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar 343 mg de 2-(3-(4-clorofenoxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI, m/z): 343 [M+H]⁺.

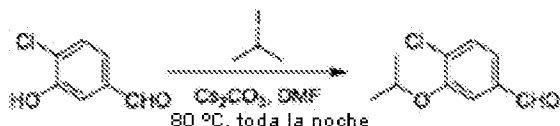
Etapas 4: Preparación de 2-(3-(4-clorofenoxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo

Un vial de 40 ml se cargó con 2-(3-(4-clorofenoxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano (343 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv.), tetrahidrofurano (5 ml) e hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 100 mg, 2,50 mmol, 2,50 equiv.) en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de la adición de carbonato de 5-carbamoilpiridin-3-il 4-nitrofenilo (303 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv.). La reacción se agitó durante la noche a 60 °C y se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 × 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 21,2 mg (rendimiento del 4%) de 2-(3-(4-clorofenoxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,83 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,94 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,26 - 7,32 (m, 3H), 7,05 - 7,08 (m, 1H), 6,86 - 6,96 (m, 4H), 6,23 (a, 1H), 5,78 (a, 1H), 3,39 - 3,74 (m, 6H), 3,27 (a, 4H), 1,87 (a, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 507 [M+H]⁺.

Ejemplo 6: 4-(4-Cloro-3-isopropoxibencil)piperazina-1-carboxilato de 5-aminopiridin-3-ilo



Etapas 1: Preparación de 4-cloro-3-isopropoxibenzaldehído



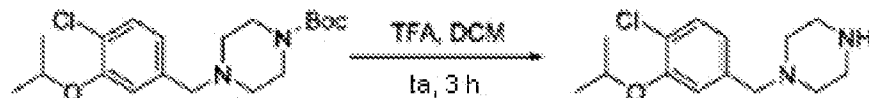
Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 4-cloro-3-hidroxibenzaldehído (2,00 g, 12,8 mmol, 1,00 equiv.), 2-yodopropano (4,30 g, 25,3 mmol, 2,00 equiv.), carbonato de cesio (12,4 g, 38,1 mmol, 3,00 equiv.) y DMF (80 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 80 °C y se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 × 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 2,37 g (rendimiento del 93%) de 4-cloro-3-isopropoxibenzaldehído en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 199 [M+H]⁺.

Etapas 2: Preparación de 4-(4-cloro-3-isopropoxibencil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

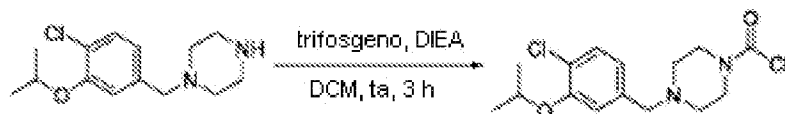


Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-cloro-3-isopropoxibenzaldehído (1,00 g, 5,03 mmol, 1,00 equiv.), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,40 g, 7,52 mmol, 1,50 equiv.) y 1,2-dicloroetano (30 ml). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (2,20 g, 10,4 mmol, 2,00 equiv.). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 50 ml), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 × 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 1,49 g (rendimiento del 80%) de 4-(4-cloro-3-isopropoxibencil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 369 [M+H]⁺.

Etapas 3: Preparación de 1-(4-cloro-3-isopropoxibencil)piperazina



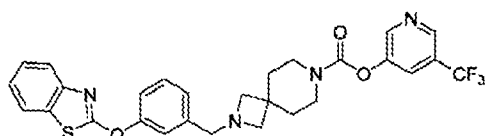
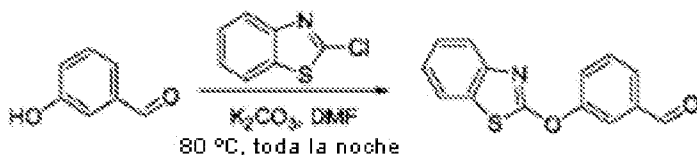
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 4-(4-cloro-3-isopropoxibencil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,11 g, 3,00 mmol, 1,00 equiv.), ácido trifluoroacético (1 ml) y diclorometano (10 ml). La solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,807 g de 1-(4-cloro-3-isopropoxibencil)piperazina en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 269 [M+H]⁺.

Etapas 4: Preparación de cloruro de 4-(4-cloro-3-isopropoxibencil)piperazina-1-carbonilo

- 5 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 1-(4-cloro-3-isopropoxibencil)piperazina (538 mg, 2,00 mmol, 1,00 equiv.), trifosgeno (298 mg, 1,00 mmol, 0,50 equiv.) y diclorometano (10 ml). Se añadió gota a gota DIPEA (516 mg, 4,00 mmol, 2,00 equiv.) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 × 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 662 mg de cloruro de 4-(4-cloro-3-isopropoxibencil) piperazina-1-carbonilo en forma de un sólido de color amarillo.

Etapas 5: Preparación de 4-(4-cloro-3-isopropoxibencil)piperazina-1-carboxilato de 5-aminopiridin-3-ilo

- 15 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con cloruro de 4-(4-cloro-3-isopropoxibencil)piperazina-1-carbonilo (390 mg, 1,18 mmol, 1,20 equiv), 5-aminopiridin-3-ol (108 mg, 0,980 mmol, 1,00 equiv), 4-dimetilaminopiridina (23,9 mg, 0,200 mmol, 0,20 equiv), DIPEA (457 mg, 3,54 mmol, 3,00 equiv) y tetrahidrofurano (10 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 60 °C y se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 × 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 249,0 mg (63% de rendimiento) de 4-(4-cloro-3-isopropoxibencil)piperazina-1-carboxilato de 5-aminopiridin-3-ilo en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN: (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,71 - 7,93 (m, 2H), 7,34 - 7,38 (m, 1H), 6,89 - 7,01 (s, 1H), 6,74 - 6,89 (m, 2H), 4,42 - 4,71 (m, 1H), 3,34 - 3,90 (m, 8H), 2,30 - 2,61 (m, 4H), 1,24 - 1,40 (m, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 405 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 7: 2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-iloxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo**Etapas 1: Preparación de 3-(benzo[d]tiazol-2-iloxi)benzaldehído**

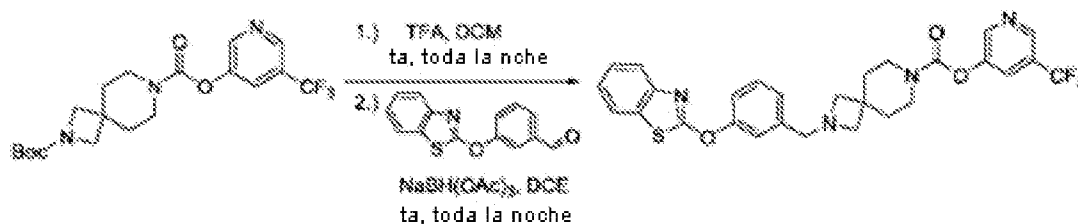
- 35 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 3-hidroxibenzaldehído (1,00 g, 8,20 mmol, 1,00 equiv.), 2-clorobenzo[d]tiazol (2,08 g, 12,3 mmol, 1,50 equiv.), DMF (25 ml) y carbonato de potasio (3,40 g, 24,6 mmol, 3,00 equiv.) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante la noche a 80 °C y se inactivó con agua (25 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 25 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 × 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 0,800 g (38% de rendimiento) de 3-(benzo[d]tiazol-2-iloxi)benzaldehído en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 256 [M+H]⁺.

Etapas 2: Preparación de 2,7-diazaespiro [3.5]nonano-2,7-dicarboxilato de 2-(terc-butil)-7-(5-(trifluorometil)piridin-3-ilo)



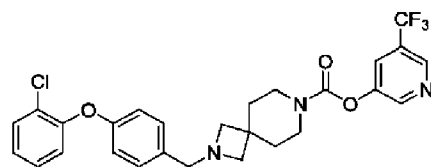
Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con trifosgeno (0,986 g, 3,32 mmol, 0,50 equiv.) y tetrahidrofurano (15 ml). Se añadió 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (1,50 g, 6,64 mmol, 1,00 equiv.) a 0 °C seguido de DIPEA (3,43 g, 26,6 mmol, 4,00 equiv.). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se inactivó con agua (15 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (3 × 15 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 × 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml) y se añadieron 5-(trifluorometil)piridin-3-ol (1,30 g, 7,97 mmol, 1,20 equiv.) y terc-butoxido de potasio (1,12 g, 9,96 mmol, 1,50 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y se inactivó con agua (15 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 100 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 × 75 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 1,60 g (58% de rendimiento) de 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2,7-dicarboxilato de 2-(terc-butil)-7-(5-(trifluorometil)piridin-3-ilo) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI, m/z): 416 $[M+H]^+$.

Etapas 3: Preparación de 2-(3-(benzo[d]tiazol-2-iloxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo

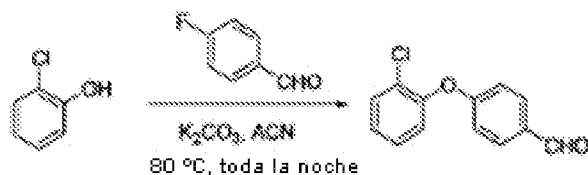


El compuesto del título se sintetizó tal como se describe en el Ejemplo 2, Etapas 4-5, usando 3-(benzo[d]tiazol-2-iloxi)bencilalohído en la Etapa 5 para proporcionar 111 mg (rendimiento del 50%) de 2-(3-(benzo[d]tiazol-2-iloxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) δ 8,62 - 8,71 (m, 2H), 7,66 - 7,76 (m, 3H), 7,30 - 7,48 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,12 - 7,24 (m, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,59 (a, 2H), 3,49 (a, 2H), 3,11 - 3,14 (m, 4H), 1,75 - 1,85 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 555 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 8: 2-(4-(2-Clorofenoxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo



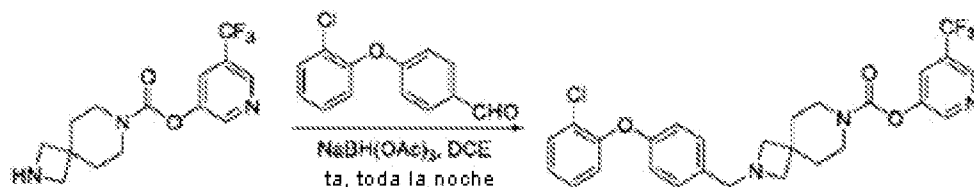
Etapas 1: Preparación de 4-(2-clorofenoxi)bencilalohído



Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con carbonato de potasio (4,30 g, 31,1 mmol, 2,00 equiv.), 2-clorofenol (2,00 g, 15,6 mmol, 1,00 equiv.), 4-fluorobenzalohído (1,94 g, 15,6 mmol, 1,00 equiv.) y acetonitrilo (50 ml) en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a 80 °C y se inactivó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 × 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El

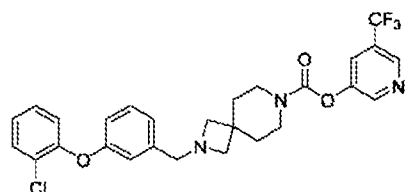
residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 2,20 g (61% de rendimiento) de 4-(2-clorofenoxi)benzaldehído en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI, m/z): 233 $[M+H]^+$.

Etapas 2: Preparación de 2-(4-(2-clorofenoxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo



Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 4-(2-clorofenoxi)benzaldehído (100 mg, 0,432 mmol, 1,00 equiv.), 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo (164 mg, 0,522 mmol, 1,20 equiv., preparado tal como se describe en el Ejemplo 2, Etapas 1-4), trietilamina (130 mg, 1,28 mmol, 3,00 equiv.) y 1,2-dicloroetano (10 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (228 mg, 1,08 mmol, 2,50 equiv.). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3×10 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3×10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 56,2 mg (25% de rendimiento) de 2-(4-(2-clorofenoxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo en forma de un aceite de color amarillo. 1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) δ 8,72 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,44 - 7,48 (m, 1H), 7,19 - 7,26 (m, 3H), 7,06 - 7,11 (m, 1H), 6,90 - 7,00 (m, 3H), 3,50 - 3,64 (m, 4H), 3,49 (a, 2H), 3,10 - 3,11 (m, 4H), 1,85 - 1,97 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 532 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 9: 2-(3-(2-clorofenoxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo

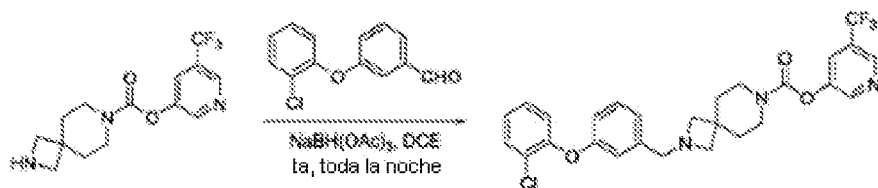


Etapas 1: Preparación de 3-(2-clorofenoxi)benzaldehído



Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 2-clorofenol (1,28 g, 9,96 mmol, 1,00 equiv.), ácido (3-formilfenil)borónico (1,50 g, 10,0 mmol, 1,00 equiv.), trietilamina (5,05 g, 49,9 mmol, 5,00 equiv.), 1,2-dicloroetano (100 ml) y acetato de cobre (II) (1,82 g, 10,0 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 760 mg (33% de rendimiento) de 3-(2-clorofenoxi)benzaldehído en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI, m/z): 233 $[M+H]^+$.

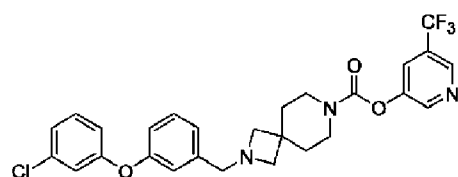
Etapas 2: Preparación de 2-(3-(2-clorofenoxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo



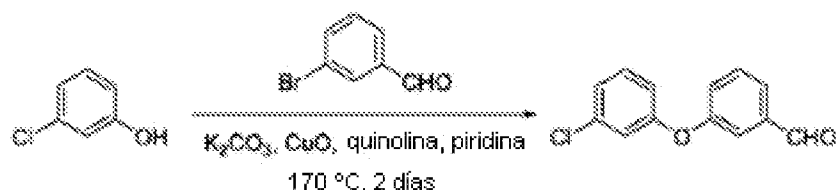
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 3-(2-clorofenoxi)benzaldehído (100 mg, 0,432 mmol, 1,00 equiv.), 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo (164 mg, 0,522 mmol, 1,20 equiv.,

preparado tal como se describe en el Ejemplo 2, Etapas 1-4), trietilamina (130 mg, 1,28 mmol, 3,00 equiv.) y 1,2-dicloroetano (10 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (228 mg, 1,08 mmol, 2,50 equiv.). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 16,5 mg (7% de rendimiento) de 2-(3-(2-clorofenoxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,72 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,48 - 7,60 (m, 1H), 7,36 - 7,45 (m, 1H), 7,26 - 7,31 (m, 1H), 7,07 - 7,20 (m, 2H), 7,01 - 7,05 (m, 1H), 6,94 - 6,99 (m, 1H), 6,84 - 6,91 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,40 - 3,59 (m, 4H), 3,01 - 3,35 (m, 4H), 1,86 (a, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 532 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 10: 2-(3-(3-Clorofenoxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo

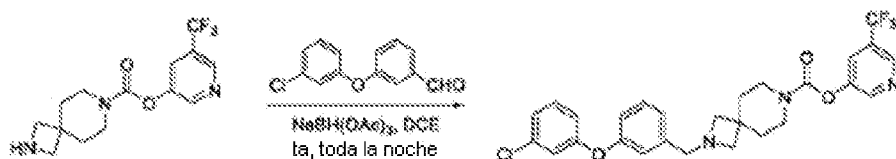


Etapas 1: Preparación de 3-(3-clorofenoxi)benzaldehído



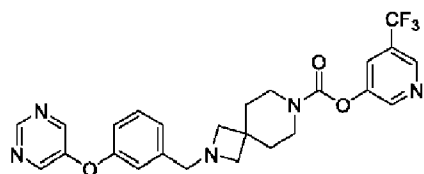
Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con 3-clorofenol (1,53 g, 11,9 mmol, 1,10 equiv.), carbonato de potasio (11,2 g, 81,0 mmol, 8,00 equiv.), 3-bromobenzaldehído (2,00 g, 10,8 mmol, 1,00 equiv.), quinolina (50 ml), piridina (100 ml) y óxido de cobre (II) (6,50 g, 81,2 mmol, 8,00 equiv.) en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 2 días a 170 °C, se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 500 mg (20% de rendimiento) de 3-(3-clorofenoxi)benzaldehído en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 233 [M+H]⁺.

Etapas 2: Preparación de 2-(3-(3-clorofenoxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo



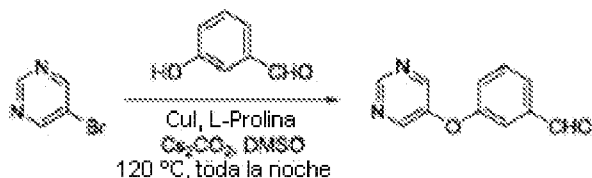
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 3-(3-clorofenoxi)benzaldehído (100 mg, 0,432 mmol, 0,83 equiv.), 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo (164 mg, 0,522 mmol, 1,00 equiv.), preparado tal como se describe en el Ejemplo 2, Etapas 1-4), trietilamina (130 mg, 1,28 mmol, 2,50 equiv.) y 1,2-dicloroetano (10 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (228 mg, 1,08 mmol, 2,50 equiv.). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 10,8 mg (4% de rendimiento) de 2-(3-(3-clorofenoxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,12 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,28 - 7,31 (m, 1H), 7,00 - 7,12 (m, 2H), 6,88 - 6,98 (m, 4H), 3,87 (s, 2H), 3,49 - 3,77 (m, 4H), 3,14 - 3,42 (m, 4H), 1,87 - 1,89 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 532 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 11: 2-(3-(Pirimidin-5-ilo) bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo



Etapa 1: Preparación de 3-(pirimidin-5-iloxi)benzaldehído

5



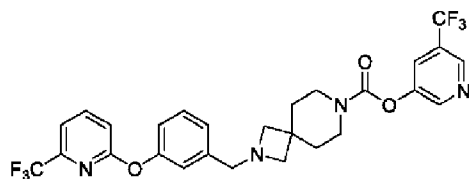
Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 5-bromopirimidina (3,18 g, 20,0 mmol, 1,00 equiv.), 3-hidroxibenzaldehído (2,44 g, 20,0 mmol, 1,00 equiv.), carbonato de cesio (13,0 g, 40,0 mmol, 2,00 equiv.), yoduro de cobre (I) (380 mg, 2,00 mmol, 0,10 equiv.), L-prolina (460 mg, 4,00 mmol, 0,20 equiv.) y dimetilsulfóxido (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a 120 °C y se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 × 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 1,00 g (25% de rendimiento) de 3-(pirimidin-5-iloxi)benzaldehído como un aceite de color amarillo. LCMS (ESI, m/z): 201 [M+H]⁺.

Etapa 2: Preparación de 2-(3-(pirimidin-5-iloxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo

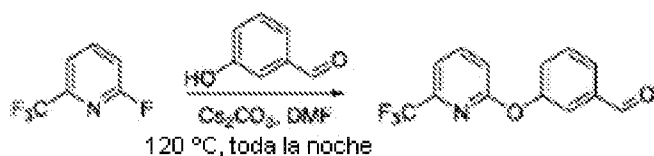


Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 3-(pirimidin-5-iloxi)benzaldehído (100 mg, 0,501 mmol, 1,00 equiv.), 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo (189 mg, 0,602 mmol, 1,20 equiv., preparado tal como se describe en el Ejemplo 2, Etapas 1-4), trietilamina (151 mg, 1,49 mmol, 3,00 equiv.) y 1,2-dicloroetano (10 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (265 mg, 1,25 mmol, 2,50 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 × 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 36,5 mg (rendimiento del 15%) de 2-(3-(pirimidin-5-iloxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo en forma de un semisólido de color gris. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,98 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,34 - 7,39 (m, 1H), 7,15 - 7,18 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,95 - 6,98 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,49 - 3,60 (m, 4H), 3,14 (a, 4H), 1,87 (a, 4H). LCMS (ESI, m/z): 500 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 12: 2-(3-((6-(Trifluorometil)piridin-2-il)oxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo



Etapa 1: Preparación de 3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzaldehído



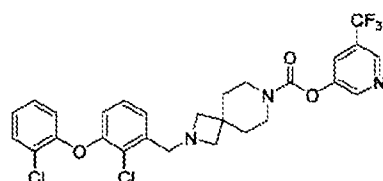
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2-fluoro-6-(trifluorometil)piridina (0,330 g, 2,00 mmol, 1,00 equiv.), 3-hidroxibenzaldehído (0,244 g, 2,00 mmol, 1,00 equiv.), carbonato de cesio (1,30 g, 4,00 mmol, 2,00 equiv.) y DMF (15 ml) en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a 120 °C y se inactivó con agua (40 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 × 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 0,438 g (rendimiento del 82%) de 3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzaldehído en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI, m/z): 268 $[M+H]^+$.

Etapas 2: Preparación de 2-(3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo

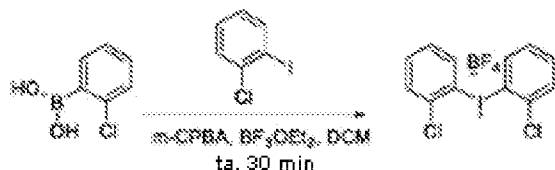


Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzaldehído (160 mg, 0,601 mmol, 1,00 equiv.), 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo (189 mg, 0,601 mmol, 1,00 equiv., preparado tal como se describe en el Ejemplo 2, Etapas 1-4), trietilamina (121 mg, 1,20 mmol, 2,00 equiv.) y 1,2-dicloroetano (10 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (382 mg, 1,80 mmol, 3,00 equiv.). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (40 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 × 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 86,4 mg (25% de rendimiento) de 2-(3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo en forma de un aceite incoloro. 1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) δ 8,50 - 8,80 (m, 2H), 7,68 - 7,95 (m, 2H), 7,30 - 7,50 (m, 2H), 7,10 - 7,25 (m, 2H), 6,98 - 7,10 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,37 - 3,63 (m, 4H), 2,92 - 3,23 (m, 4H), 1,72 - 1,92 (d, J = 3,0 Hz, 4H). LCMS (ESI, m/z): 567 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 13: 2-(2-Cloro-3-(2-clorofenoxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo



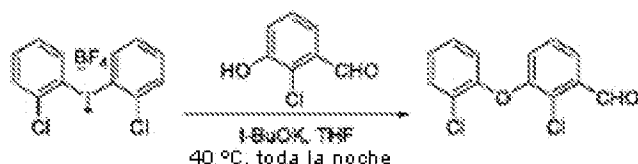
Etapas 1: Preparación de tetrafluoroborato de bis(2-clorofenil)yodonio



Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con ácido 3-cloroperoxibenzoico (1,20 g, 6,94 mmol, 1,12 equiv.), 1-cloro-2-yodobenceno (1,48 mg, 6,20 mmol, 1,00 equiv.), eterato de trifluoruro de boro (2,18 g, 15,5 mmol, 2,50 equiv.) y diclorometano (30 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se enfrió a 0 °C antes de la adición de ácido (2-clorofenil)borónico (1,08 g, 6,91 mmol, 1,12 equiv.). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se inactivó con agua (40 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 × 20 ml), se secaron sobre

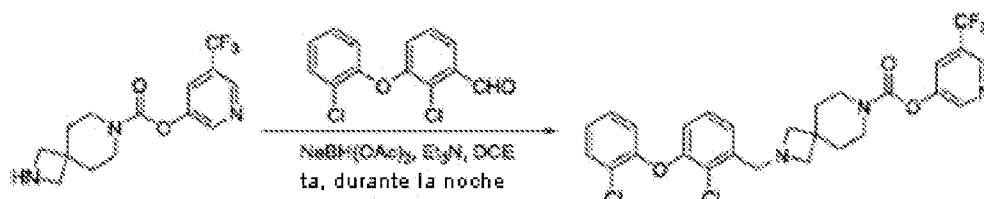
sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 1,36 g (50% de rendimiento) de tetrafluoroborato de bis(2-clorofenil)yodonio como un aceite de color amarillo. LCMS (ESI, m/z): 349 $[M-BF_4]^+$.

5 Etapa 2: Preparación de 2-cloro-3-(2-clorofenoxi)benzaldehído



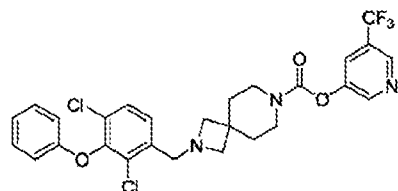
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2-cloro-3-hidroxibenzaldehído (0,366 g, 2,34 mmol, 1,00 equiv.), terc-butóxido de potasio (0,289 g, 2,58 mmol, 1,10 equiv.), tetrafluoroborato de bis(2-clorofenil)yodonio (1,23 g, 2,82 mmol, 1,20 equiv.) y tetrahidrofurano (10 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 40 °C y se inactivó con agua (40 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 × 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 0,481 g de 2-cloro-3-(2-clorofenoxi)benzaldehído en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI, m/z): 267 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de 2-(2-cloro-3-(2-clorofenoxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo

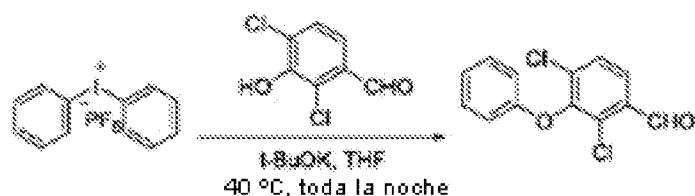


Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 2-cloro-3-(2-clorofenoxi)benzaldehído (120 mg, 0,451 mmol, 1,00 equiv.), 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo (141 mg, 0,451 mmol, 1,00 equiv.), preparado tal como se describe por el Ejemplo 2, Etapas 1-4), trietilamina (91,1 mg, 0,902 mmol, 2,00 equiv.) y 1,2-dicloroetano (10 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (286 mg, 1,35 mmol, 3,00 equiv.). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (40 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 × 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 52,8 mg (rendimiento del 21%) de 2-(2-cloro-3-(2-clorofenoxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo en forma de un sólido de color blanco. 1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8,72 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,14 - 7,26 (m, 3H), 7,01 - 7,14 (m, 1H), 6,81 - 6,93 (m, 1H), 6,68 - 6,81 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,57 - 3,70 (m, 2H), 3,45 - 3,57 (m, 2H), 3,22 (s, 4H), 1,81 - 2,00 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 566 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 14: 2-(2,4-Dicloro-3-fenoxibencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo

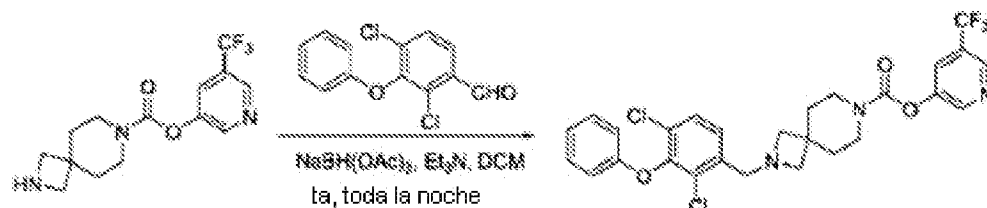


Etapa 1: Preparación de 2,4-dicloro-3-fenoxibenzaldehído



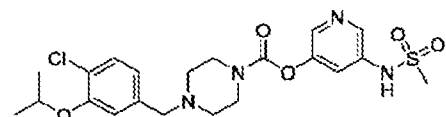
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2,4-dicloro-3-hidroxibenzaldehído (0,380 g, 1,99 mmol, 1,00 equiv.), terc-butoxido de potasio (0,246 g, 2,19 mmol, 1,10 equiv.), hexafluorofosfato de difeniliodonio (1,02 g, 2,39 mmol, 1,20 equiv.) y tetrahidrofurano (10 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 40 °C y se inactivó con agua (40 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 × 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 0,380 g de 2,4-dicloro-3-fenoxibenzaldehído en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI, m/z): 267 [M+H]⁺.

Etapla 2: Preparación de 2-(2,4-dicloro-3-fenoxibencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo

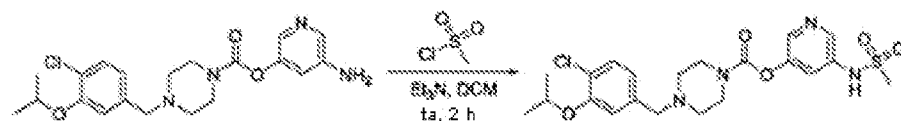


Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 2,4-dicloro-3-fenoxibenzaldehído (134 mg, 0,500 mmol, 1,00 equiv.), 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo (158 mg, 0,500 mmol, 1,00 equiv., preparado tal como se describe en el Ejemplo 2, Etapas 1-4), trietilamina (152 mg, 1,50 mmol, 3,00 equiv.) y 1,2-dicloroetano (20 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (318 mg, 1,50 mmol, 3,00 equiv.). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (40 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 × 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 60,3 mg (rendimiento del 21%) de 2-(2,4-dicloro-3-fenoxibencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,74 (s, 1H), 8,40 - 8,68 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,28 - 7,48 (m, 4H), 6,99 - 7,15 (m, 1H), 6,73 - 6,93 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,49 - 3,68 (m, 4H), 3,20 (s, 4H), 1,90 (s, 4H). LCMS (ESI, m/z): 566 [M+H]⁺.

Ejemplo 15: 4-(4-Cloro-3-isopropoxibencil)piperazina-1-carboxilato de 5-(metilsulfonamido)piridin-3-ilo

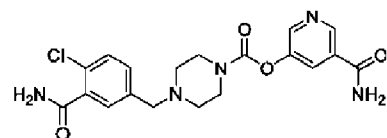


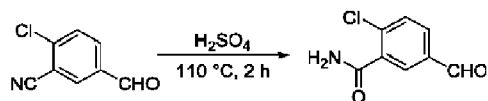
Etapla 1: Preparación de 4-(4-cloro-3-isopropoxibencil)piperazina-1-carboxilato de 5-(metilsulfonamido)piridin-3-ilo



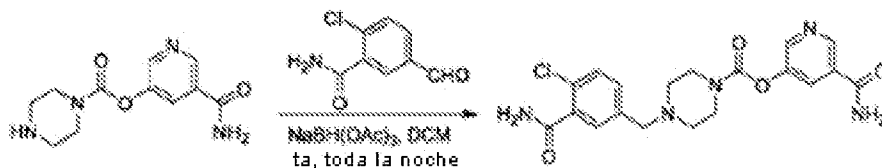
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 4-(4-cloro-3-isopropoxibencil)piperazina-1-carboxilato de 5-aminopiridin-3-ilo (83,0 mg, 0,200 mmol, 1,00 equiv., preparado tal como se describe en el Ejemplo 6, Etapas 1-5), trietilamina (63,6 mg, 0,630 mmol, 3,00 equiv.) y diclorometano (5 ml). Se añadió cloruro de metilsulfonilo (36,2 mg, 0,310 mmol, 1,50 equiv.) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 83,4 mg (84% de rendimiento) de 4-(4-cloro-3-isopropoxibencil)piperazina-1-carboxilato de 5-(metilsulfonamido)piridin-3-ilo en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,14 - 8,35 (m, 2H), 7,87 - 8,14 (m, 1H), 7,52 - 7,67 (m, 1H), 7,26 - 7,37 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,73 - 6,91 (m, 1H), 4,45 - 4,67 (m, 1H), 3,42 - 3,78 (m, 6H), 3,04 (s, 3H), 2,35 - 2,57 (m, 4H), 1,30 - 1,47 (m, 6H). LCMS (ESI, m/z): 483 [M+H]⁺.

Ejemplo 16: 4-(3-Carbamoil-4-clorobencil)piperazina-1-carboxilato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo

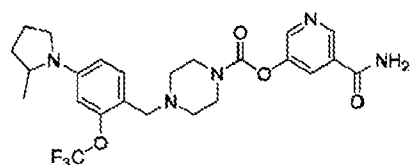
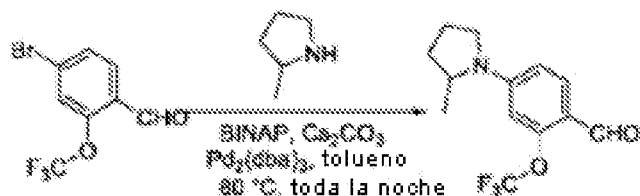


Etap 1: Preparación de 2-cloro-5-formilbenzamida

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 2-cloro-5-formilbenzonitrilo (500 mg, 3,00 mmol, 1,00 equiv.) y ácido sulfúrico (10 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 110 °C y se vertió en agua helada (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml), se lavó con agua (3 × 10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 430 mg (rendimiento del 78%) de 2-cloro-5-formilbenzamida en forma de un sólido de color amarillo.

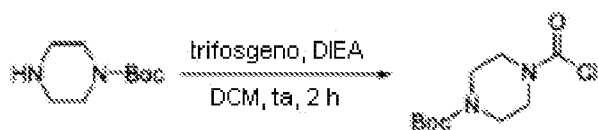
Etap 2: Preparación de 4-(3-carbamoil-4-clorobencil)piperazina-1-carboxilato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo

Un vial de 40 ml se cargó con piperazina-1-carboxilato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo (100 mg, 0,400 mmol, 1,00 equiv.), 2-cloro-5-formilbenzamida (135 mg, 0,740 mmol, 1,00 equiv.) y diclorometano (10 ml). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (228 mg, 1,08 mmol, 2,00 equiv.). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 × 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 61,4 mg (rendimiento del 37%) de 4-(3-carbamoil-4-clorobencil)piperazina-1-carboxilato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,82 - 8,99 (m, 1H), 8,50 - 8,65 (m, 1H), 8,03 - 8,14 (m, 1H), 7,48 - 7,60 (m, 1H), 7,38 - 7,48 (m, 2H), 3,67 - 3,85 (m, 2H), 3,51 - 3,67 (m, 4H), 2,48 - 2,67 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 418 [M+H]⁺.

Ejemplo 17: 4-(4-(2-Metilpirrolidin-1-il)-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo**Etap 1: Preparación de 4-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-(trifluorometoxi)benzaldehído**

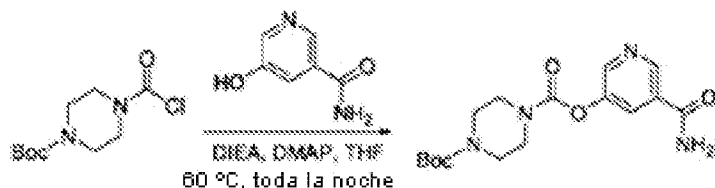
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzaldehído (0,500 g, 1,86 mmol, 1,00 equiv.), carbonato de cesio (1,82 g, 5,59 mmol, 3,00 equiv.), 2-metilpirrolidina (0,367 g, 4,31 mmol, 2,00 equiv.), 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (0,116 g, 0,190 mmol, 0,10 equiv.), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,100 g, 0,110 mmol, 0,05 equiv.) y tolueno (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a 80 °C en atmósfera de nitrógeno y se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 × 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 0,300 g (rendimiento del 59%) de 4-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-(trifluorometoxi)benzaldehído en forma de un aceite de color blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 274 [M+H]⁺.

Etap 2: Preparación de 4-(clorocarbonil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



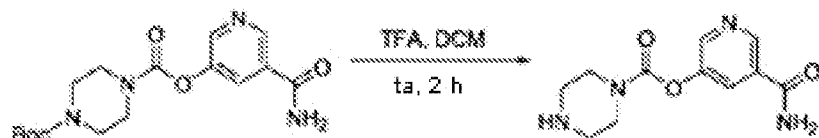
Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,86 g, 15,4 mmol, 1,00 equiv.), trifosgeno (2,29 g, 7,71 mmol, 0,50 equiv.) y diclorometano (20 ml). Se añadió DIPEA (7,95 g, 61,5 mmol, 4,00 equiv.) a 0 °C y la solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (20 ml), se extrajo con diclorometano (3 × 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 × 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3,82 g de 4-(clorocarbonyl)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3: Preparación de piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-(terc-butil)-4-(5-carbamoilpiridin-3-ilo)



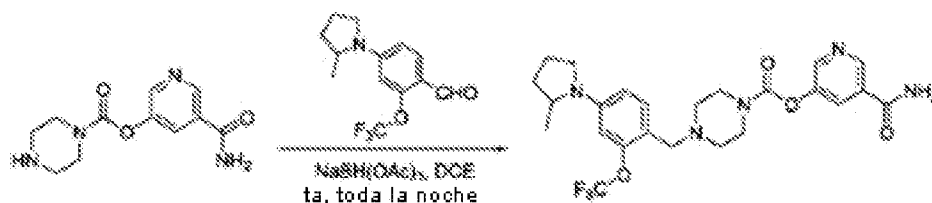
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 5-hidroxipiridina-3-carboxamida (276 mg, 2,00 mmol, 1,00 equiv.), 4-(clorocarbonyl)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (598 mg, 2,40 mmol, 1,20 equiv.), 4-dimetilaminopiridina (48,8 mg, 0,400 mmol, 0,20 equiv.), DIPEA (774 mg, 5,99 mmol, 3,00 equiv.) y tetrahidrofurano (10 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 60 °C y se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 × 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 437 mg (rendimiento del 62%) de piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-(terc-butil)-4-(5-carbamoilpiridin-3-ilo) en forma de un aceite de color blanco. LCMS (ESI, m/z): 351 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de piperazina-1-carboxilato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo



Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-(terc-butil)-4-(5-carbamoilpiridin-3-ilo) (200 mg, 0,570 mmol, 1,00 equiv.), ácido trifluoroacético (1 ml) y diclorometano (4 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar 143 mg de piperazina-1-carboxilato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo en forma de un aceite de color blanco. LCMS (ESI, m/z): 251 $[M+H]^+$.

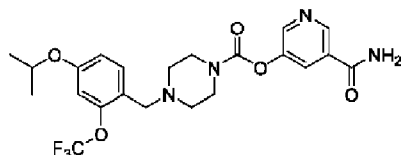
Etapa 5: Preparación de 4-(4-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo



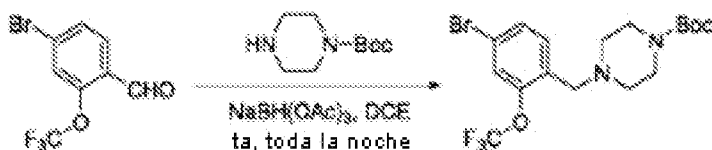
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con piperazina-1-carboxilato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo (107 mg, 0,430 mmol, 1,00 equiv.), 4-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-(trifluorometoxi)bencilal (117 mg, 0,430 mmol, 1,00 equiv.) y 1,2-dicloroetano (5 ml). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (182 mg, 0,860 mmol, 2,00 equiv.). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 × 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar

14,5 mg (8% de rendimiento) de 4-(4-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) δ 8,75 - 8,87 (m, 1H), 8,50 - 8,61 (m, 1H), 7,92 - 7,98 (m, 1H), 7,16 - 7,25 (m, 1H), 6,43 - 6,50 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,05 - 6,31 (m, 1H), 5,59 - 5,95 (m, 1H), 3,34 - 3,92 (m, 8H), 3,05 - 3,22 (m, 1H), 2,50 (s, 4H), 1,91 - 2,17 (m, 3H), 3,78 - 2,87 (m, 1H), 1,10 - 1,24 (m, 3H). LCMS (ESI, m/z): 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 18: 4-(4-Isopropoxi-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo

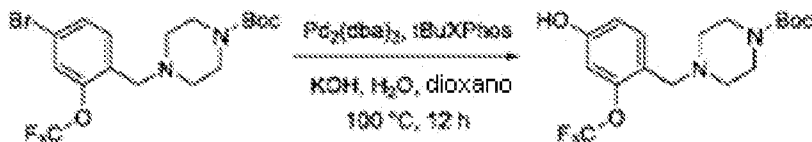


Etapas 1: Preparación de 4-(4-bromo-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzaldehído (1,08 g, 4,00 mmol, 1,00 equiv.), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,823 g, 4,42 mmol, 1,10 equiv.) y 1,2-dicloroetano (50 ml). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (1,70 g, 8,00 mmol, 2,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3×50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3×30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 0,980 g (55,6% de rendimiento) de 4-(4-bromo-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI, m/z): 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 2: Preparación de 4-(4-hidroxi-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



Un vial de 40 ml se cargó con 4-(4-bromo-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (880 mg, 2,00 mmol, 1,00 equiv.), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (183 mg, 0,200 mmol, 0,10 equiv.), 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (85,1 mg, 0,200 mmol, 0,10 equiv.), hidróxido de potasio (449 mg, 8,01 mmol, 4,00 equiv.), agua (2 ml) y 1,4-dioxano (8 ml) en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 12 horas a 100 °C y se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3×30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3×20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 661 mg (87,7% de rendimiento) de 4-(4-hidroxi-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI, m/z): 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

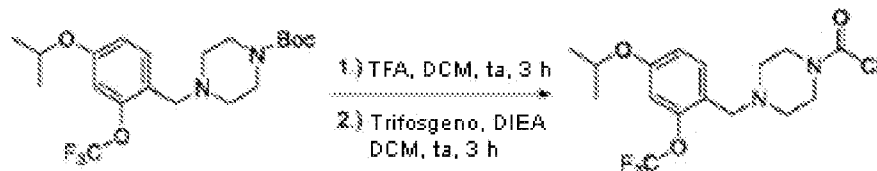
Etapas 3: Preparación de 4-(4-isopropoxi-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



Un vial de 40 ml se cargó con 4-(4-hidroxi-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,500 g, 1,33 mmol, 1,00 equiv.), 2-yodopropano (0,248 g, 1,46 mmol, 1,10 equiv.), carbonato de cesio (1,30 g, 3,98 mmol, 3,00 equiv.) y dimetilformamida (15 ml). La reacción se agitó durante la noche a 60 °C y se diluyó con agua (5 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3×30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2×20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 420 mg (76% de

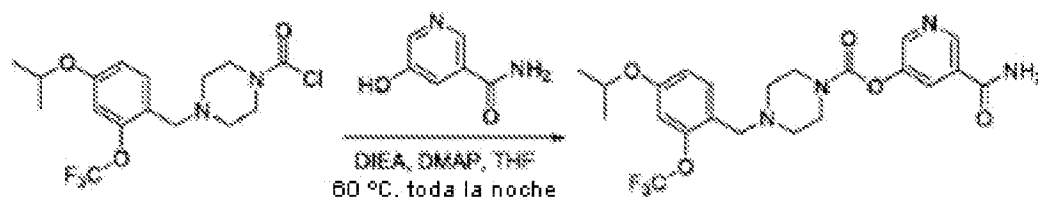
rendimiento) de 4-(4-isopropoxi-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI, m/z): 419 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de cloruro de 4-(4-isopropoxi-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazina-1-carbonilo



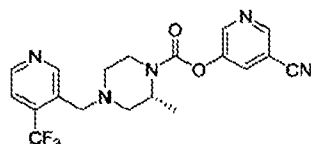
Un vial de 40 ml se cargó con 4-(4-isopropoxi-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,480 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml). La solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar 152 mg de 1-(4-isopropoxi-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazina en forma de un sólido de color blanco (LCMS (ESI, m/z): 319 $[M+H]^+$). Este producto bruto se transfirió a un vial de 40 ml al que se añadieron trifosgeno (71,3 mg, 0,240 mmol, 0,50 equiv.) y diclorometano (15 ml). Se añadió gota a gota DIPEA (278 mg, 2,16 mmol, 4,50 equiv.) a 0 °C. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluyó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 5 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 182 mg de cloruro de 4-(4-isopropoxi-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazina-1-carbonilo en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 5: Preparación de 4-(4-isopropoxi-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo

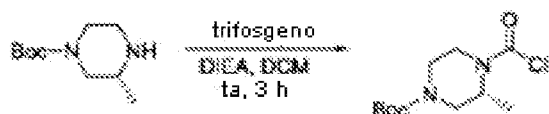


Un vial de 40 ml se cargó con cloruro de 4-(4-isopropoxi-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazina-1-carbonilo (182 mg, 0,480 mmol, 1,00 equiv.), 5-hidroxipiridina-3-carboxamida (66,0 mg, 0,480 mmol, 1,00 equiv.), 4-dimetilaminopiridina (11,7 mg, 0,100 mmol, 0,20 equiv.), DIPEA (124 mg, 0,960 mmol, 2,00 equiv.) y tetrahidrofurano (15 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 60 °C y se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 60,3 mg (rendimiento del 26%) de 4-(4-isopropoxi-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8,89 - 8,90 (m, 1H), 8,56 - 8,57 (m, 1H), 8,08 - 8,10 (m, 1H), 7,45 - 7,49 (m, 1H), 6,92 - 6,95 (m, 1H), 6,81 - 6,82 (m, 1H), 4,59 - 4,67 (m, 1H), 3,75 (a, 2H), 3,58 (a, 4H), 2,56 (a, 4H), 1,33 - 1,35 (m, 6H). LCMS (ESI, m/z): 483 $[M+H]^+$.

Ejemplo 19: (R)-2-Metil-4-((4-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato de 5-cianopiridin-3-ilo



Etapa 1: Preparación de (R)-4-(clorocarbonil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con trifosgeno (0,743 g, 2,50 mmol, 0,50 equiv.) y (R)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 5,00 mmol, 1,00 equiv.) y diclorometano (10 ml). Se añadió DIPEA (1,94 g, 15,0 mmol, 3,00 equiv.) a 0 °C. La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se inactivó con agua (80 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml) y las capas orgánicas se

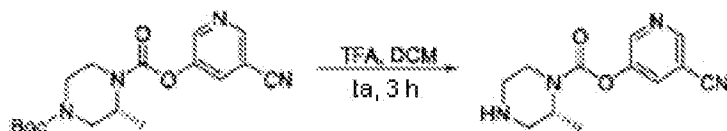
combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 80 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1,40 g de (*R*)-4-(clorocarbonil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 263 [M+H]⁺.

5 Etapa 2: Preparación de (*R*)-2-metilpiperazina-1,4-dicarboxilato de 4-(terc-butil)-1-(5-cianopiridin-3-ilo)



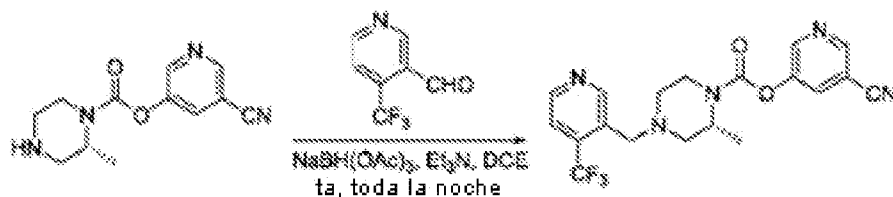
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con (*R*)-4-(clorocarbonil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,31 g, 5,00 mmol, 1,00 equiv.), 5-hidroxipiridin-3-carbonitrilo (0,720 g, 6,00 mmol, 1,20 equiv.), DIPEA (1,94 g, 15,0 mmol, 3,00 equiv.), 4-dimetilaminopiridina (0,122 g, 1,00 mmol, 0,20 equiv.) y tetrahidrofurano (10 ml). La reacción se agitó durante la noche a 60 °C y se inactivó con agua (50 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (2 x 80 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 1,30 g (rendimiento del 75%) de (*R*)-2-metilpiperazina-1,4-dicarboxilato de 4-(terc-butil)-1-(5-cianopiridin-3-ilo) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 347 [M+H]⁺.

Etapa 3: Preparación de (*R*)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de 5-cianopiridin-3-ilo



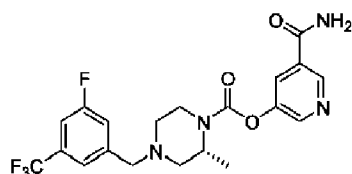
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con (*R*)-2-metilpiperazina-1,4-dicarboxilato de 4-(terc-butil)-1-(5-cianopiridin-3-ilo) (750 mg, 2,17 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml). La solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar 800 mg de (*R*)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de 5-cianopiridin-3-ilo en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 247 [M+H]⁺.

Etapa 4: Preparación de (*R*)-2-metil-4-((4-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato de 5-cianopiridin-3-ilo

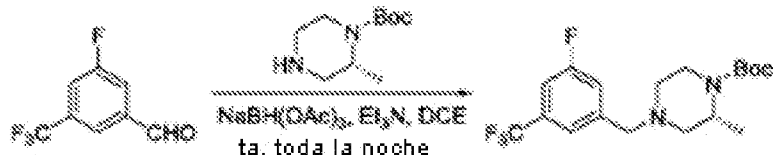


Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con (*R*)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de 5-cianopiridin-3-ilo (179 mg, 0,727 mmol, 1,20 equiv.), 4-(trifluorometil)piridin-3-carbaldehído (106 mg, 0,606 mmol, 1,00 equiv.), trietilamina (184 mg, 1,82 mmol, 3,00 equiv.) y 1,2-dicloroetano (10 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (386 mg, 1,82 mmol, 3,00 equiv.). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (300 mg) se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 94,9 mg (39% de rendimiento) de (*R*)-2-metil-4-((4-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato de 5-cianopiridin-3-ilo en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,02 (s, 1H), 8,71 - 8,73 (m, 2H), 8,64 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,41 (a, 1H), 3,99 - 4,03 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,48 (a, 1H), 2,84 - 2,87 (m, 1H), 2,69 - 2,73 (m, 1H), 2,42 - 2,47 (m, 1H), 2,01 - 2,31 (m, 1H), 1,41 - 1,42 (m, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 406 [M+H]⁺.

Ejemplo 20: (*R*)-4-(3-Fluoro-5-(trifluorometil)encil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo

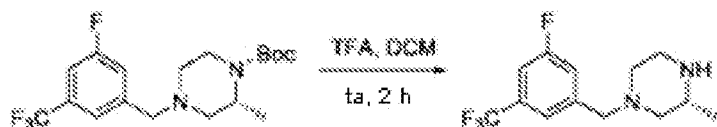


Etap 1: Preparación de (*R*)-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



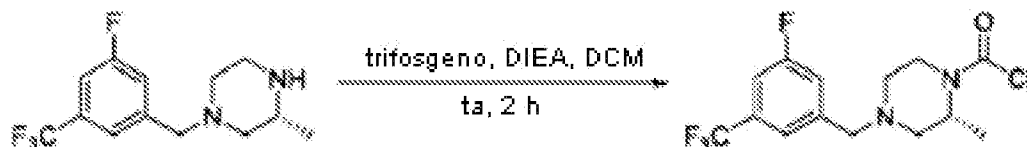
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 3-fluoro-5-(trifluorometil)benzaldehído (2,00 g, 10,4 mmol, 1,00 equiv.), (*R*)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,50 g, 12,5 mmol, 1,20 equiv.), trietilamina (3,16 g, 31,2 mmol, 3,00 equiv.) y 1,2-dicloroetano (20 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (6,63 g, 31,2 mmol, 3,00 equiv.). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (20 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (3 × 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 × 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 3,00 g (77% de rendimiento) de (*R*)-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI, *m/z*): 377 [M+H]⁺.

Etap 2: Preparación de (*R*)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-3-metilpiperazina



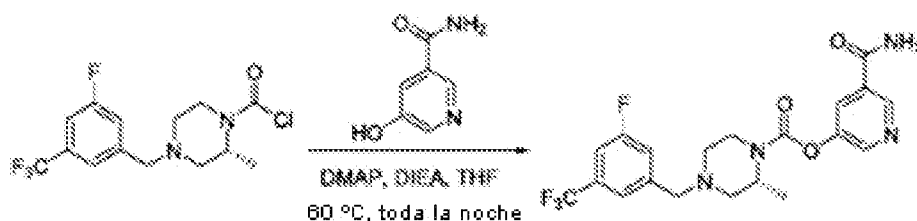
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con (*R*)-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 5,31 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (20 ml) y ácido trifluoroacético (5 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto bruto se disolvió en solución saturada (20 ml) de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano (3 × 60 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 × 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1,87 g de (*R*)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-3-metilpiperazina en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS (ESI, *m/z*): 277 [M+H]⁺.

Etap 3: Preparación de cloruro de (*R*)-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-2-metilpiperazina-1-carbonilo



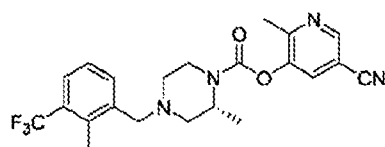
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con trifosgeno (646 mg, 2,18 mmol, 0,50 equiv.), diclorometano (10 ml), (*R*)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-3-metilpiperazina (1,20 g, 4,34 mmol, 1,00 equiv.). Se añadió gota a gota DIPEA (2,24 g, 17,4 mmol, 4,00 equiv.) a 0 °C. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se inactivó con agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (3 × 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 × 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1,40 g (rendimiento del 95%) de cloruro de (*R*)-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-2-metilpiperazina-1-carbonilo en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 339 [M+H]⁺.

Etap 4: Preparación de (*R*)-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo

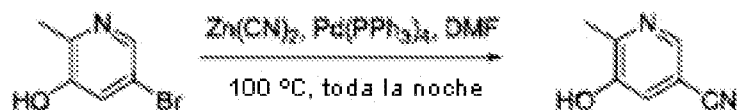


Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con cloruro de (*R*)-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-2-metilpiperazina-1-carbonilo (350 mg, 1,03 mmol, 1,00 equiv.), 5-hidroxipiridin-3-carboxamida (171 mg, 1,24 mmol, 1,20 equiv.), 4-dimetilaminopiridina (25,2 mg, 0,206 mmol, 0,20 equiv.), DIPEA (400 mg, 3,10 mmol, 3,00 equiv.) y tetrahidrofurano (5 ml). La reacción se agitó durante la noche a 60 °C y se inactivó con agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (3 × 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 × 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (400 mg) se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 96,9 mg (rendimiento del 21%) de (*R*)-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,83 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,03 - 6,41 (m, 2H), 4,40 (a, 1H), 4,02 (a, 1H), 3,62 - 3,66 (m, 1H), 3,31 - 3,53 (m, 2H), 2,84 - 2,88 (m, 1H), 2,64 - 2,68 (m, 1H), 2,18 - 2,35 (m, 2H), 1,41 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 441 [M+H]⁺.

Ejemplo 21: (*R*)-2-Metil-4-(2-metil-3-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 5-ciano-2-metilpiridin-3-ilo



Etapas 1: Preparación de 5-hidroxi-6-metilnicotinonitrilo



Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 5-bromo-2-metilpiridin-3-ol (1,00 g, 5,32 mmol, 1,00 equiv.), cianuro de cinc (802 mg, 6,83 mmol, 1,30 equiv.), tetraquis(trifenilfosfano)paladio (615 mg, 0,532 mmol, 0,10 equiv.) y DMF (10 ml). La reacción se agitó durante la noche a 100 °C y se inactivó con agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 × 5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 250 mg (rendimiento del 35%) de 5-hidroxi-6-metilnicotinonitrilo como un sólido marrón. LCMS (ESI, *m/z*): 135 [M+H]⁺.

Etapas 2: Preparación de (*R*)-2-metil-4-(2-metil-3-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 5-ciano-2-metilpiridin-3-ilo



Un matraz de fondo redondo de 25 ml se cargó con cloruro de (*R*)-2-metil-4-(2-metil-3-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carbonilo (240 mg, 0,716 mmol, 1,00 equiv, preparado tal como se describe en el Ejemplo 20, Etapas 1-3), 5-hidroxi-6-metilnicotinonitrilo (115 mg, 0,858 mmol, 1,20 equiv), 4-dimetilaminopiridina (17,5 mg, 0,143 mmol, 0,20 equiv), DIPEA (277 mg, 2,15 mmol, 3,00 equiv) y tetrahidrofurano (5 ml). La reacción se agitó durante la noche a 60 °C y se inactivó con agua (5 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (3 × 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 × 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (300 mg) se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 95,3 mg (31% de rendimiento) de (*R*)-2-metil-4-(2-metil-3-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 5-ciano-2-metilpiridin-3-ilo en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,61 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,45

(d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,22 - 7,26 (m, 1H), 4,41 (a, 1H), 3,98 (a, 1H), 3,49 - 3,59 (m, 2H), 3,28 - 3,32 (m, 1H), 2,81 - 2,85 (m, 1H), 2,68 - 2,71 (m, 1H), 2,48 - 2,53 (m, 6H), 2,34 - 2,38 (m, 1H), 2,12 - 2,21 (m, 1H), 1,38 (a, 3H). LCMS (ESI, m/z): 433 $[M+H]^+$.

5 **Ejemplos 22-86:** Los Ejemplos 22-86 se prepararon mediante procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 1-21.

Ej	Nombre	Estructura	RMN (RMN de 1H , 300 MHz o 400 MHz, cloroformo- d)	EM $[M+H]^+$
Ej. de ref. 22	2-(3-Isopropoxibencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (trifluorometil)piridin-3-ilo	5-	δ 8,62 - 8,71 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,21 - 7,24 (m, 1H), 6,77 - 6,85 (m, 3H), 4,52 - 4,60 (m, 1H), 3,59 - 3,64 (m, 4H), 3,48 (a, 2H), 3,10 - 3,12 (m, 4H), 1,74 - 1,85 (m, 4H), 1,34 (t, $J = 6,0$ Hz, 6H).	464
Ej. de ref. 23	2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-iloxi)-5-clorobencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (trifluorometil)piridin-3-ilo	5-	δ 8,72 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,69 - 7,76 (m, 3H), 7,39 - 7,44 (m, 1H), 7,27 - 7,31 (m, 2H), 7,23 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,60 (a, 2H), 3,49 (a, 2H), 3,11 - 3,13 (m, 4H), 1,86 (a, 4H).	589
Ej. de ref. 24	2-(3-Cloro-5-isopropoxibencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (trifluorometil)piridin-3-ilo	5-	δ 8,62 - 8,71 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,71 - 6,76 (m, 2H), 4,48 - 4,56 (m, 1H), 3,57 (s, 4H), 3,49 (a, 2H), 3,08 - 3,10 (m, 4H), 1,85 (a, 4H), 1,33 (t, $J = 6,0$ Hz, 6H).	498
Ej. de ref. 25	2-(3,5-Diclorofenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (trifluorometil)piridin-3-ilo	5-	δ 8,74 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,71 (s, 2H), 4,65 - 4,74 (m, 1H), 3,52 - 3,67 (m, 4H), 2,46 - 2,53 (m, 2H), 2,00 - 2,06 (m, 2H), 1,75 (s, 4H).	475
Ej. de ref. 26	2-(3-(Pirrolidin-1-carbonil)fenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (trifluorometil)piridin-3-ilo	5-	δ 8,72 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 1H), 7,06 - 7,09 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,86 - 6,88 (m, 1H), 4,71 - 4,80 (m, 1H), 3,48 - 3,67 (m, 6H), 3,42 - 3,46 (m, 2H), 2,46 - 2,53 (m, 2H), 1,84 - 2,07 (m, 6H), 1,75 (s, 4H).	504
Ej. de ref. 27	2-(2,5-Diclorofenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (trifluorometil)piridin-3-ilo	5-	δ 8,75 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,29 - 7,30 (m, 1H), 6,90 - 6,93 (m, 1H), 6,73 - 6,74 (m, 1H), 4,72 - 4,81 (m, 1H), 3,51 - 3,70 (m, 4H), 2,50 - 2,57 (m, 2H), 2,10 - 2,16 (m, 2H), 1,75 - 1,81 (m, 4H).	516 $[M+H+MeCN]^+$
Ej. de ref.	2-([1,1'-Bifenil]-4-iloxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-		δ 8,67 - 8,76 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,54 - 7,62 (m, 4H), 7,43 - 7,48 (m, 2H), 7,32 - 7,36 (m,	483

Ej	Nombre	Estructura	RMN (RMN de ^1H , 300 MHz o 400 MHz, cloroformo- d)	EM [M+H] ⁺
28	carboxilato de (trifluorometil)piridin-3-ilo		1H), 6,90 - 6,93 (m, 2H), 4,76 - 4,84 (m, 1H), 3,52 - 3,69 (m, 4H), 2,50 - 2,57 (m, 2H), 2,02 - 2,13 (m, 2H), 1,76 - 1,80 (m, 4H).	
Ej. de ref. 29	2-(3-((4-Clorofenoxi)metil)fenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (trifluorometil)piridin-3-ilo		δ 8,75 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,29 - 7,34 (m, 1H), 7,24 - 7,26 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,88 - 6,94 (m, 3H), 6,77 - 6,80 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,71 - 4,80 (m, 1H), 3,50 - 3,69 (m, 4H), 2,45 - 2,52 (m, 2H), 2,01 - 2,08 (m, 2H), 1,76 (a, 4H).	547
Ej. de ref. 30	2-(4-(4-Clorofenoxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (trifluorometil)piridin-3-ilo		δ 8,72 (s, 1H), 8,62 - 8,65 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,23 - 7,40 (m, 4H), 6,92 - 7,02 (m, 4H), 3,68 - 3,75 (m, 2H), 3,40 - 3,60 (m, 4H), 3,06 - 3,29 (m, 4H), 1,88 (a, 4H).	532
Ej. de ref. 31	2-(3-(4-Clorofenoxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (trifluorometil)piridin-3-ilo		δ 8,97 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,26 - 7,33 (m, 3H), 7,07 - 7,10 (m, 1H), 6,88 - 6,97 (m, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,49 - 3,60 (m, 4H), 3,00 - 3,28 (m, 4H), 1,87 (a, 4H).	532
Ej. de ref. 32	2-(4-(Piridazin-4-iloxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (trifluorometil)piridin-3-ilo		δ 8,72 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,18 - 8,21 (m, 1H), 8,03 - 8,04 (m, 1H), 7,73 - 7,76 (m, 1H), 7,50 - 7,66 (m, 4H), 6,59 - 6,63 (m, 1H), 3,75 - 3,83 (m, 2H), 3,39 - 3,61 (m, 4H), 3,15 (a, 4H), 1,88 (a, 4H).	500
Ej. de ref. 33	2-(3-(Piridazin-4-iloxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (trifluorometil)piridin-3-ilo		δ 8,72 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,23 - 8,26 (m, 1H), 8,04 - 8,05 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,50 - 7,53 (m, 1H), 7,46 - 7,48 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 6,60 - 6,64 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,36 - 3,61 (m, 4H), 3,17 (s, 4H), 1,89 (a, 4H).	500
Ej. de ref. 34	2-(4-(Pirimidin-5-iloxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (trifluorometil)piridin-3-ilo		δ 8,97 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,33 - 7,36 (m, 2H), 7,01 - 7,04 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,50 - 3,69 (m, 4H), 3,13 - 3,15 (m, 4H), 1,88 (a, 4H).	500
Ej. de ref. 35	2-(3-(3,5-Diclorofenoxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (trifluorometil)piridin-3-ilo		δ 8,73 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 1H), 7,07 - 7,14 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,92 - 6,95 (m, 1H), 6,87 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,61 (a, 2H), 3,50 (a, 2H), 3,11 (a, 4H), 1,86 (a, 4H).	566

Ej	Nombre	Estructura	RMN (RMN de ^1H , 300 MHz o 400 MHz, cloroformo- d)	EM $[\text{M}+\text{H}]^+$
Ej. de ref. 36	2-(3,4-Diclorobencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de carbamoilpiridin-3-ilo	5-	δ 8,82 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,37 - 7,44 (m, 1H), 7,16 - 7,19 (m, 1H), 6,28 (a, 1H), 5,86 (a, 1H), 3,45 - 3,69 (m, 6H), 2,62 (a, 2H), 2,43 (a, 2H), 1,66 - 1,90 (m, 6H).	463
Ej. de ref. 37	2-(3-((5-(Trifluorometil)piridin-2-il)oxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (trifluorometil)piridin-3-ilo	5-	δ 8,72 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,82 - 7,96 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,32 - 7,48 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,15 - 7,23 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,83 - 7,09 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,40 - 3,65 (m, 4H), 3,01 - 3,20 (d, $J = 4,3$ Hz, 4H), 1,73 - 1,96 (d, $J = 3,2$ Hz, 4H).	567
Ej. de ref. 38	2-(3-((5-(Trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (trifluorometil)piridin-3-ilo	5-	δ 8,72 (s, 1H), 8,62 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 8,57 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 - 7,40 (t, $J = 15,7$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 6,87 - 7,00 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,54 - 3,63 (t, $J = 10,4$ Hz, 2H), 3,38 - 3,54 (t, $J = 10,7$ Hz, 2H), 3,03 - 3,18 (m, 4H), 1,75 - 1,93 (m, 4H).	567
Ej. de ref. 39	2-(3-((6-(Trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (trifluorometil)piridin-3-ilo	5-	δ 8,72 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,31 - 7,42 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,88 - 7,01 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 3,40 - 3,70 (m, 6H), 3,00 - 3,18 (m, 4H), 1,80 - 1,90 (m, 4H).	567
Ej. de ref. 40	2-(2-Cloro-3-(3-clorofenoxi)bencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (trifluorometil)piridin-3-ilo	5-	δ 8,73 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,22 - 7,34 (m, 3H), 7,02 - 7,10 (m, 1H), 6,92 - 7,00 (m, 1H), 6,88 - 6,92 (m, 1H), 6,78 - 6,88 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,43 - 3,72 (m, 4H), 3,22 (s, 4H), 1,76 - 2,00 (d, $J = 4,6$ Hz, 4H).	566
Ej. de ref. 41	2-(2-Cloro-3-fenoxibencil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (trifluorometil)piridin-3-ilo	5-	δ 8,73 (s, 1H), 8,50 - 8,69 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,29 - 7,40 (m, 2H), 7,17 - 7,25 (m, 2H), 7,04 - 7,15 (m, 1H), 6,92 - 7,01 (m, 2H), 6,82 - 6,92 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,59 - 3,72 (m, 2H), 3,43 - 3,59 (m, 2H), 3,21 (s, 4H), 1,85 - 1,98 (m, 4H).	532

Ej	Nombre	Estructura	RMN (RMN de ^1H , 300 MHz o 400 MHz, cloroformo- d)	EM [M+H] $^+$
42	4-(5-Cloro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 5-fluoropiridin-3-ilo		δ 8,30 - 8,36 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,38 (m, 2H), 3,63 - 3,72 (m, 6H), 2,55 - 2,58 (m, 4H).	418
43	4-(5-Cloro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 5-cianopiridin-3-ilo		δ 8,66 - 8,72 (m, 2H), 7,83 - 7,86 (m, 2H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,64 - 3,73 (m, 6H), 2,58 (t, J = 4,8 Hz, 4H).	425
44	4-(5-cloro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo		δ 8,65 - 8,73 (m, 2H), 7,80 - 7,84 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 - 7,36 (m, 1H), 3,70 - 3,76 (m, 4H), 3,64 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 5,1 Hz, 4H).	468
45	4-(4-Metoxi-3-(trifluorometil)bencil)perazina-1-carboxilato de 5-fluoropiridin-3-ilo		δ 8,34 - 8,35 (m, 1H), 8,29 - 8,30 (m, 1H), 7,54 - 7,55 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,37 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,53 - 3,68 (m, 6H), 2,50 (a, 4H).	414
46	4-((2,2-Difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)piperazina-1-carboxilato de 5-fluoropiridin-3-ilo		δ 8,29 - 8,35 (m, 2H), 7,33 - 7,37 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,98 - 7,04 (m, 2H), 3,54 - 3,68 (m, 6H), 2,49 - 2,52 (m, 4H).	396
47	4-(4-Cloro-3-etoxibencil)piperazina-1-carboxilato de 5-fluoropiridin-3-ilo		δ 8,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 2H), 6,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,83 - 6,86 (m, 1H), 4,09 - 4,16 (m, 2H), 3,57 - 3,69 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 2,48 - 2,51 (m, 4H), 1,48 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	394
48	4-((4-(Trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato de 5-fluoropiridin-3-ilo		δ 9,02 (s, 1H), 8,71 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,30 - 8,35 (m, 2H), 7,53 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,34 - 7,38 (m, 1H), 3,60 - 3,76 (m, 6H), 2,58 (t, J = 4,8 Hz, 4H).	385
49	4-(4-Isopropoxi-2-metilbencil)piperazina-1-carboxilato de 5-fluoropiridin-3-ilo		δ 8,29 - 8,34 (m, 2H), 7,32 - 7,37 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,65 - 6,73 (m, 2H), 4,49 - 4,57 (m, 1H), 3,55 - 3,64 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 2,47 - 2,50 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,3 Hz, 6H).	388

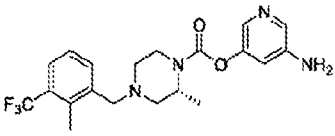
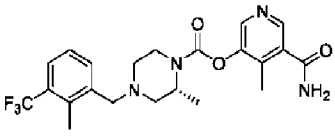
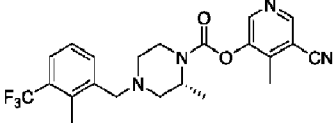
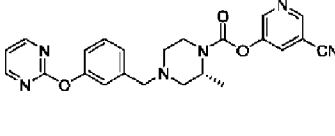
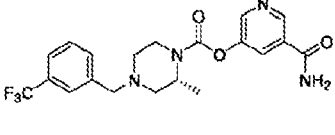
Ej	Nombre	Estructura	RMN (RMN de ^1H , 300 MHz o 400 MHz, cloroformo- d)	EM [M+H] $^+$
50	4-(3-(Pirimidin-2-iloxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de 5-cianopiridin-3-ilo		δ 8,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,83 - 7,85 (m, 1H), 7,38 - 7,44 (m, 1H), 7,22 - 7,27 (m, 2H), 7,12 - 7,16 (m, 1H), 7,04 - 7,07 (m, 1H), 3,58 - 3,70 (m, 6H), 2,53 - 2,56 (m, 4H).	417
51	4-(3-Carbamoil-5-clorobencil)piperazina-1-carboxilato de carbamoilpiridin-3-ilo		δ 8,89 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,18 (a, 1H), 8,09 (a, 1H), 8,02 - 8,03 (m, 1H), 7,80 - 7,83 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,53 - 7,56 (m, 2H), 3,60 - 3,65 (m, 4H), 3,48 (a, 2H), 2,49 - 2,51 (m, 4H).	418
52	4-(4-Cloro-3-isopropoxibencil)piperazina-1-carboxilato de acetamidopiridin-3-ilo		δ 8,11 (s, 3H), 7,95 (s, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,73 - 6,92 (m, 1H), 4,45 - 4,72 (m, 1H), 3,26 - 3,93 (m, 6H), 2,58 (s, 4H), 2,15 (s, 3H), 1,34 - 1,47 (m, 6H).	447
53	4-(4-Cloro-3-isopropoxibencil)piperazina-1-carboxilato de carbamoilpiridin-3-ilo		δ 8,84 (s, 1H), 8,50 - 8,61 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,25 - 7,34 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,81 - 6,88 (m, 1H), 5,73 - 6,60 (m, 2H), 4,51 - 4,64 (m, 1H), 3,51 - 3,74 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 2,41 - 2,73 (m, 4H), 1,24 - 1,51 (m, 6H).	433
54	(<i>R</i>)-4-(3-Carbamoil-4-clorobencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de carbamoilpiridin-3-ilo		(Metanol- d_4) δ 8,82 - 8,95 (m, 1H), 8,52 - 8,62 (m, 1H), 8,01 - 8,17 (m, 1H), 7,50 - 7,62 (m, 1H), 7,30 - 7,50 (m, 2H), 4,28 - 4,57 (m, 1H), 3,90 - 4,19 (m, 1H), 3,48 - 3,67 (m, 2H), 3,35 - 3,48 (m, 1H), 2,84 - 2,97 (m, 1H), 2,69 - 2,82 (m, 1H), 2,28 - 2,39 (m, 1H), 2,08 - 2,25 (m, 1H), 1,35 - 1,55 (m, 3H).	432
55	(<i>S</i>)-4-(3-Carbamoil-4-clorobencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de carbamoilpiridin-3-ilo		(Metanol- d_4) δ 8,89 - 9,05 (m, 1H), 8,65 - 8,81 (m, 1H), 8,18 - 8,39 (m, 1H), 7,49 - 7,85 (m, 3H), 4,18 - 4,77 (m, 4H), 3,33 - 3,88 (m, 5H), 1,28 - 1,78 (m, 3H).	432
56	4-(4-Cloro-3-isopropoxibencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (<i>R</i>)-5-carbamoilpiridin-3-ilo		(Metanol- d_4) δ 8,90 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,27 - 4,54 (a, 1H), 3,86 - 4,18 (a, 1H), 3,56 - 3,66 (m, 1H), 3,36 - 3,51 (m, 2H), 2,86 - 2,99 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,70 - 2,80 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,12 - 2,34 (m, 2H), 1,40 - 1,50 (m, 3H), 1,37 (m, 6H).	447

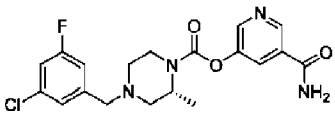
Ej	Nombre	Estructura	RMN (RMN de ^1H , 300 MHz o 400 MHz, cloroformo- d)	EM [M+H] $^+$
57	4-(4-Cloro-3-isopropoxibencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-5-carbamoilpiridin-3-ilo		(Metanol- d_4) δ 8,90 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,27 - 4,54 (a, 1H), 3,86 - 4,18 (a, 1H), 3,56 - 3,66 (m, 1H), 3,36 - 3,51 (m, 2H), 2,86 - 2,99 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,70 - 2,80 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,12 - 2,34 (m, 2H), 1,40 - 1,50 (m, 3H), 1,37 (m, 6H).	447
58	2-Metil-4-(2-metil-3-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de (R)-5-carbamoilpiridin-3-ilo		(Metanol- d_4) δ 8,90 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,49 - 7,70 (m, 2H), 7,22 - 7,40 (m, 1H), 4,28 - 4,59 (a, 1H), 3,87 - 4,19 (a, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,37 - 3,50 (m, 1H), 2,80 - 2,91 (m, 1H), 2,70 - 2,80 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,31 - 2,41 (m, 1H), 2,10 - 2,28 (m, 1H), 1,38 (s, 3H).	437
59	2-Metil-4-(2-metil-3-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de (S)-5-carbamoilpiridin-3-ilo		(Metanol- d_4) δ 8,90 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,49 - 7,70 (m, 2H), 7,22 - 7,40 (m, 1H), 4,28 - 4,59 (a, 1H), 3,87 - 4,19 (a, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,37 - 3,50 (m, 1H), 2,80 - 2,91 (m, 1H), 2,70 - 2,80 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,31 - 2,41 (m, 1H), 2,10 - 2,28 (m, 1H), 1,38 (s, 3H).	437
60	4-(2-Metil-3-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo		δ 8,84 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,95 - 8,04 (m, 1H), 7,51 - 7,64 (m, 1H), 7,37 - 7,50 (m, 1H), 7,17 - 7,26 (m, 1H), 5,79 - 6,26 (m, 1H), 6,26 - 6,67 (m, 1H), 3,46 - 3,79 (m, 6H), 2,45 - 2,62 (m, 7H).	423
61	4-(4-Cloro-3-isopropoxibencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-5-aminopiridin-3-ilo		δ 8,89 - 8,99 (m, 1H), 8,82 - 8,86 (m, 1H), 7,28 - 7,33 (m, 1H), 6,98 - 7,18 (m, 1H), 6,79 - 6,94 (m, 2H), 4,50 - 4,71 (m, 1H), 4,28 - 4,35 (m, 1H), 3,26 - 4,08 (m, 6H), 2,58 - 3,11 (m, 2H), 2,07 - 2,41 (m, 2H), 1,35 - 1,45 (m, 9H).	419
62	4-(4-Cloro-3-isopropoxibencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-5-aminopiridin-3-ilo		δ 8,89 - 8,97 (m, 1H), 8,82 - 8,87 (m, 1H), 7,28 - 7,33 (m, 1H), 6,98 - 7,12 (m, 1H), 6,79 - 6,88 (m, 2H), 4,50 - 4,71 (m, 1H), 4,28 - 4,35 (m, 1H), 3,18 - 4,15 (m, 6H), 2,52 - 3,01 (m, 2H), 2,07 - 2,38 (m, 2H), 1,25 - 1,48 (m, 9H).	419

Ej	Nombre	Estructura	RMN (RMN de ^1H , 300 MHz o 400 MHz, cloroformo- d)	EM [M+H] $^+$
63	4-((4-(Trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo		(Metanol- d_4) δ 9,04 (s, 1H), 8,85 - 8,93 (m, 1H), 8,67 - 8,76 (m, 1H), 8,53 - 8,62 (m, 1H), 8,04 - 8,14 (m, 1H), 7,67 - 7,77 (m, 1H), 3,82 - 3,91 (m, 2H), 3,70 - 3,82 (m, 2H), 3,54 - 3,66 (m, 2H), 2,57 - 2,67 (m, 4H), 1,88 - 2,02 (m, 2H).	410
Ej. de ref. 64	4-(4-Cloro-3-etoxifenoxi)piperidina-1-carboxilato de carbamoilpiridin-3-ilo	5- 	(Metanol- d_4) δ 8,82 - 8,96 (m, 1H), 8,49 - 8,66 (m, 1H), 7,99 - 8,15 (m, 1H), 7,12 - 7,28 (m, 1H), 6,48 - 6,72 (m, 2H), 4,53 - 4,72 (m, 1H), 3,51 - 4,18 (m, 6H), 1,78 - 2,19 (m, 4H), 1,38 - 1,51 (m, 3H).	420
65	4-(3-Cloro-5-(trifluorometil)bencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-5-carbamoilpiridin-3-ilo		(Metanol- d_4) δ 8,90 - 8,91 (m, 1H), 8,57 - 8,58 (m, 1H), 8,09 - 8,10 (m, 1H), 7,62 - 7,72 (m, 3H), 4,25 - 4,61 (m, 1H), 3,83 - 4,25 (m, 1H), 3,67 - 3,77 (m, 1H), 3,54 - 3,67 (m, 1H), 3,38 - 3,54 (m, 1H), 2,83 - 2,98 (m, 1H), 2,62 - 2,80 (m, 1H), 2,18 - 2,45 (m, 2H), 1,30 - 1,56 (m, 3H).	457
66	4-(2-Cloro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-5-carbamoilpiridin-3-ilo		(Metanol- d_4) δ 8,86 - 8,95 (m, 1H), 8,52 - 8,60 (m, 1H), 8,05 - 8,14 (m, 1H), 7,82 - 7,93 (m, 1H), 7,69 - 7,78 (m, 1H), 7,44 - 7,56 (m, 1H), 4,24 - 4,69 (m, 1H), 3,84 - 4,24 (m, 1H), 3,65 - 3,84 (a, 2H), 3,38 - 3,57 (m, 1H), 2,85 - 2,98 (m, 1H), 2,70 - 2,85 (m, 1H), 2,38 - 2,54 (m, 1H), 2,17 - 2,38 (m, 1H), 1,32 - 1,56 (m, 3H).	457
67	4-(5-Cloro-2-(trifluorometil)bencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-5-cianopiridin-3-ilo		δ 8,71 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,41 (a, 1H), 4,00 - 4,04 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,43 (a, 1H), 2,85 - 2,88 (m, 1H), 2,67 - 2,71 (m, 1H), 2,40 - 2,42 (m, 1H), 2,25 - 2,32 (m, 1H), 1,44 - 1,46 (m, 3H).	439
68	2-Metil-4-(2-metil-3-(trifluorometil)bencil)perazina-1-carboxilato de (R)-5-cianopiridin-3-ilo		δ 8,70 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,46 (m, 1H), 7,23 - 7,27 (m, 1H), 4,40 (a, 1H), 3,96 - 4,00 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,32 (a, 1H), 2,81 - 2,84 (m, 1H), 2,67 - 2,71 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,35 - 2,38 (m, 1H), 2,13 - 2,21 (m, 1H), 1,38 (a, 3H).	419

Ej	Nombre	Estructura	RMN (RMN de ^1H , 300 MHz o 400 MHz, cloroformo- d)	EM [M+H] $^+$
69	4-(5-Cloro-2-(trifluorometil)bencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (<i>R</i>)-5-fluoropiridin-3-ilo		δ 8,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,85 (a, 1H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,34 - 7,37 (m, 2H), 4,41 (a, 1H), 4,01 - 4,05 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,49 (a, 1H), 2,84 - 2,88 (m, 1H), 2,70 - 2,76 (m, 1H), 2,39 - 2,42 (m, 1H), 2,24 - 2,28 (m, 1H), 1,43 - 1,45 (m, 3H).	432
70	2-Metil-4-((4-trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato de (<i>R</i>)-5-fluoropiridin-3-ilo		δ 9,01 (s, 1H), 8,72 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,54 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,33 - 7,38 (m, 1H), 4,41 (a, 1H), 3,99 - 4,09 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,49 (a, 1H), 2,82 - 2,85 (m, 1H), 2,68 - 2,71 (m, 1H), 2,41 - 2,46 (m, 2H), 2,21 - 2,30 (m, 1H), 1,41 - 1,47 (m, 3H).	399
71	2-Metil-4-(2-metil-3-(trifluorometil)bencil)perazina-1-carboxilato de (<i>R</i>)-5-fluoropiridin-3-ilo		δ 8,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33 - 7,38 (m, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 1H), 4,39 (a, 1H), 3,96 - 4,00 (m, 1H), 3,52 - 3,58 (m, 2H), 3,30 (a, 1H), 2,80 - 2,83 (m, 1H), 2,65 - 2,69 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,20 - 2,38 (m, 1H), 2,11 - 2,19 (m, 1H), 1,35 - 1,37 (m, 3H).	412
72	4-(5-Cloro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 5-fluoro-4-piridin-3-ilo		δ 8,29 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,84 (a, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,36 (m, 1H), 3,76 (a, 2H), 3,71 (a, 2H), 3,63 (a, 2H), 2,56 - 2,59 (m, 4H), 2,18 (s, 3H).	432
73	4-(5-Cloro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 5-ciano-4-piridin-3-ilo		δ 8,66 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,83 (a, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,37 (m, 1H), 3,72 - 3,76 (m, 4H), 3,64 (a, 2H), 2,58 - 2,65 (m, 4H), 2,44 (s, 3H).	439
74	2-Metil-4-(3-(trifluorometoxi)bencil)perazina-1-carboxilato de (<i>R</i>)-5-carbamoilpiridin-3-ilo		δ 8,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,97 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,28 (m, 2H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,36 (a, 1H), 5,90 (a, 1H), 4,38 (a, 1H), 3,99 - 4,03 (m, 1H), 3,60 - 3,65 (m, 1H), 3,37 - 3,49 (m, 2H), 2,85 - 2,88 (m, 1H), 2,65 - 2,69 (m, 1H), 2,15 - 2,31 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,0 Hz, 3H).	439

Ej	Nombre	Estructura	RMN (RMN de ^1H , 300 MHz o 400 MHz, cloroformo- d)	EM [M+H] $^+$
75	2-Metil-4-(3-(trifluorometoxi)bencil)perazina-1-carboxilato de (<i>R</i>)-5-cianopiridin-3-ilo		δ 8,64 - 8,71 (m, 2H), 7,84 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,27 (m, 2H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,37 (a, 1H), 3,98 - 4,02 (m, 1H), 3,60 - 3,65 (m, 1H), 3,40 - 3,49 (m, 2H), 2,86 - 2,89 (m, 1H), 2,66 - 2,70 (m, 1H), 2,16 - 2,31 (m, 2H), 1,40 (d, J = 5,7 Hz, 3H).	421
76	2-Metil-4-(3-trifluorometoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de (<i>R</i>)-5-fluoropiridin-3-ilo		δ 8,29 - 8,34 (m, 2H), 7,33 - 7,38 (m, 2H), 7,26 - 7,27 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,38 (a, 1H), 3,98 - 4,03 (m, 1H), 3,60 - 3,64 (m, 1H), 3,37 - 3,48 (m, 2H), 2,84 - 2,88 (m, 1H), 2,64 - 2,68 (m, 1H), 2,15 - 2,30 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,6 Hz, 3H).	414
77	(<i>R</i>)-2-Metil-4-(3-(trifluorometoxi)bencil)perazina-1-carboxilato de 5-aminopiridin-3-ilo		δ 7,84 - 7,92 (m, 2H), 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,27 (m, 2H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,37 (a, 1H), 3,92 - 4,02 (m, 1H), 3,34 - 3,71 (m, 3H), 2,82 - 2,86 (m, 1H), 2,65 - 2,67 (m, 1H), 2,13 - 2,29 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,9 Hz, 3H).	411
78	(<i>R</i>)-4-(3-Fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de 5-cianopiridin-3-ilo		δ 8,71 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,84 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,39 (a, 1H), 4,00 - 4,04 (m, 1H), 3,40 - 3,67 (m, 3H), 2,85 - 2,89 (m, 1H), 2,65 - 2,69 (m, 1H), 2,19 - 2,36 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H).	423
79	(<i>R</i>)-4-(3-Fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de 5-fluoropiridin-3-ilo		δ 8,29 - 8,35 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,29 - 7,43 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 4,40 (a, 1H), 4,00 - 4,04 (m, 1H), 3,61 - 3,66 (m, 1H), 3,39 - 3,53 (m, 2H), 2,83 - 2,87 (m, 1H), 2,64 - 2,68 (m, 1H), 2,18 - 2,35 (m, 2H), 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 3H).	416
80	(<i>R</i>)-4-(3-Fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de 5-aminopiridin-3-ilo		δ 7,84 - 7,92 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,31 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,39 (a, 1H), 3,99 - 4,04 (m, 1H), 3,73 (a, 2H), 3,47 - 3,65 (m, 2H), 3,35 (a, 1H), 2,82 - 2,85 (m, 1H), 2,62 - 2,66 (m, 1H), 2,16 - 2,33 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,9 Hz, 3H).	413

Ej	Nombre	Estructura	RMN (RMN de ^1H , 300 MHz o 400 MHz, cloroformo- d)	EM [M+H] $^+$
81	(R)-2-Metil-4-(2-metil-3-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 5-aminopiridin-3-ilo		δ 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,39 (a, 1H), 3,95 - 3,99 (m, 1H), 3,46 - 3,74 (m, 4H), 3,26 (a, 1H), 2,77 - 2,81 (m, 1H), 2,64 - 2,67 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,31 - 2,36 (m, 1H), 2,10 - 2,18 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,9 Hz, 3H).	409
82	(R)-2-Metil-4-(2-metil-3-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 5-carbamoil-4-metilpiridin-3-ilo		δ 8,48 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 - 7,26 (m, 1H), 6,01 - 6,21 (m, 2H), 4,41 - 4,45 (m, 1H), 3,99 (a, 1H), 3,47 - 3,59 (m, 2H), 3,28 - 3,31 (m, 1H), 2,80 - 2,84 (m, 1H), 2,67 - 2,71 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,34 - 2,38 (m, 4H), 2,13 - 2,21 (m, 1H), 1,38 (a, 3H).	451
83	(R)-2-Metil-4-(2-metil-3-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 5-ciano-4-metilpiridin-3-ilo		δ 8,65 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 - 7,26 (m, 1H), 4,42 - 4,43 (m, 1H), 3,99 (a, 1H), 3,49 - 3,59 (m, 2H), 3,25 - 3,39 (m, 1H), 2,82 - 2,85 (m, 1H), 2,68 - 2,72 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,34 - 2,43 (m, 4H), 2,13 - 2,22 (m, 1H), 1,38 (a, 3H).	433
84	(R)-2-Metil-4-(3-(pirimidin-2-iloxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de 5-cianopiridin-3-ilo		δ 8,74 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,57 - 8,60 (m, 2H), 7,85 - 7,86 (m, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 1H), 7,28 - 7,33 (m, 2H), 7,08 - 7,08 (m, 1H), 6,93 - 7,07 (m, 1H), 4,45 (a, 1H), 4,05 (a, 1H), 3,64 - 3,89 (m, 3H), 2,83 - 3,12 (m, 2H), 2,32 - 2,42 (m, 2H), 1,47 (a, 3H).	431
85	(R)-4-(3-Cloro-5-fluorobencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de 5-carbamoilpiridin-3-ilo		δ 8,83 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,03 - 7,00 (m, 2H), 6,49 (a, 1H), 6,12 (a, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,55 - 3,52 (m, 1H), 3,46 - 3,38 (m, 2H), 2,85 - 2,83 (m, 1H), 2,69 - 2,66 (m, 1H), 2,32 - 2,30 (m, 1H), 2,21 - 2,15 (m, 1H), 1,41 (d, J = 3,2 Hz, 3H).	407

Ej	Nombre	Estructura	RMN (RMN de ^1H , 300 MHz o 400 MHz, cloroformo- d)	EM [M+H] $^+$
86	(R)-4-(3-Cloro-5-(pirimidin-2-iloxi)bencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de 5-cianopiridin-3-ilo		(Metanol- d_4) δ 8,80 - 8,73 (m, 1H), 8,72 - 8,60 (m, 1H), 8,60 - 8,58 (m, 2H), 8,13 - 8,08 (m, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 4,61 - 4,23 (m, 1H), 4,18 - 3,85 (m, 1H), 3,71 - 3,60 (m, 1H), 3,60 - 3,49 (m, 1H), 3,49 - 3,37 (m, 1H), 3,01 - 2,87 (m, 1H), 2,87 - 2,70 (m, 1H), 2,41 - 2,28 (m, 1H), 2,28 - 2,11 (m, 1H), 1,55 - 1,27 (m, 3H).	487 [M+Na] $^+$

II. Evaluación biológica

- 5 Los compuestos se sometieron a ensayo para evaluar su actividad MAGL y FAAH usando los ensayos *in vitro* e *in vivo* siguientes.

Perfilado de proteínas *in vitro* basado en actividad competitiva

- 10 Se preincubaron proteomas (fracción de membrana cerebral de ratón o lisados celulares para ensayos de ratón; fracciones de corteza prefrontal humana o membrana celular para ensayos humanos) (50 μl , 1,0 mg/ml de concentración de proteína total) con concentraciones variables de inhibidores a 37 °C. Después de 30 min, se añadió FP-Rh o HT-01 (1,0 μl , 50 μM en DMSO) y la mezcla se incubó durante otros 30 min a 37 °C. Las reacciones se inactivaron con tampón de carga de SDS (15 μl - 4X) y se ejecutaron en SDS-PAGE. Después de la obtención de imágenes en gel, se determinó la actividad de serina hidrolasa midiendo la intensidad fluorescente de las bandas de gel correspondientes a MAGL y FAAH usando el programa informático ImageJ 1.43u. Los datos de CI_{50} de este ensayo se muestran en la tabla 1.

Preparación de proteomas de cerebro de ratón a partir de ratones tratados con inhibidores.

- 20 Los inhibidores se administraron a C57B1/6J de tipo silvestre por sonda oral en un vehículo de polietilenglicol. Cada animal se sacrificó 4 h después de la administración y se prepararon proteomas cerebrales y se analizaron según procedimientos previamente establecidos (Véase Niphakis, M. J., et al. (2011) ACS Chem. Neurosci. y Long, J. Z., et al. Nat. Chem. Biol. 5:37-44).

- 25 Los compuestos mostraron actividad en los ensayos descritos en el presente documento tal como se indica en la tabla 1. Los compuestos 1-3, 5, 7-14, 22-41 y 64 son ejemplos de referencia.

TABLA 1

Ej	FAAH (humano) % de inh. 1 μM	MAGL (humano) % de inh. 1 μM	FAAH (humano) CI_{50} (μM)	MAGL (humano) CI_{50} (μM)	FAAH (ratón) % de inh. 5 mg/kg	MAGL (ratón) % de inh. 5 mg/kg
1	A	A	***	***		
2			*	**		
3	A	A	***	***		
4	A	A	***	***	A	A
5	A	A	***	***		
6	A	A	***	**	A	D
7	A	A	***	***	A	C
8			**	***		
9			**	**		
10			***	***		
11			**	**		

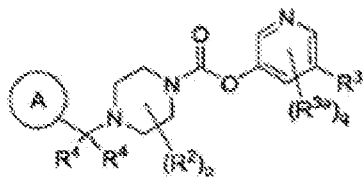
Ej	FAAH (humano) % de inh. 1 μ M	MAGL (humano) % de inh. 1 μ M	FAAH (humano) Cl_{50} (μ M)	MAGL (humano) Cl_{50} (μ M)	FAAH (ratón) % de inh. 5 mg/kg	MAGL (ratón) % de inh. 5 mg/kg
12	B	A				
13	B	A				
14	B	A				
15	A	A	***	**	D	D
16	A	C				
17	A	A	**	***		
18	A	A	**	**	A	A
19	A	A	***	*	A	D
20	A	A	***	***	A	A
21	A	C	**	*		
22	B	C				
23	A	A	***	***		
24	A	A				
25	A	A	**	***		
26	A	A	**	***		
27	A	A	***	***		
28	A	A	***	***		
29	A	A	***	**		
30			*	**		
31			***	**		
32	A (10 μ M)	A (10 μ M)				
33	C	B				
34			*	**		
35	A	A				
36	A	A	***	***	A	C
37	A	A				
38	A	A	***	***	A	D
39	A	A	**	**		
40	A	A	**	***		
41	A	A				
42	A	A	***	***		
43	A	A	***	***		
44	A	A	**	**		
45	A	A	***	***		
46	A	A				
47	A	A				
48	A	A	***	**		
49	A	A	***	**		
50	A	A	**	***		

Ej	FAAH (humano) % de inh. 1 μ M	MAGL (humano) % de inh. 1 μ M	FAAH (humano) Cl_{50} (μ M)	MAGL (humano) Cl_{50} (μ M)	FAAH (ratón) % de inh. 5 mg/kg	MAGL (ratón) % de inh. 5 mg/kg
51	A	A	**	*	D	D
52	A	A	**	***	A	D
53	A	A	***	***	A	B
54	A	C (10 μ M)				
55	A (50 μ M)	B				
56	A	A	**	**		
57	A (10 μ M)	A				
58	A	A	***	**		
59	B	A				
60	A	A				
61	A (10 μ M)	A				
62	A	C	***	*		
63	A	A (10 μ M)				
64	A	A	***	***	A	A
65	A	A	**	**	A	A
66	A	A	***	***		
67	A	A	***	**		
68	A	A	***	***		
69	A	A (10 μ M)				
70	A	B (10 μ M)				
71	A	B	***	**	A	D
72	A	A	***	*		
73	A	A	***	***		
74	A	C	***	**	A	A
75	A	A	***	***		
76	A	A (50 μ M)	***	*		
77	A	D				
78	A	A	***	***		
79	A	A (10 μ M)	***	**		
80	A	C (50 μ M)				
81	A	D				
82	A	D				
83	A	A	***	**		
84	A	A	**	***		
85	A	A	***	**	A	A
86	A	A	***	**	A	A

Ej	FAAH (humano) % de inh. 1 μ M	MAGL (humano) % de inh. 1 μ M	FAAH (humano) Cl_{50} (μ M)	MAGL (humano) Cl_{50} (μ M)	FAAH (ratón) % de inh. 5 mg/kg	MAGL (ratón) % de inh. 5 mg/kg
*** Cl_{50} es inferior o igual a 100 nM; ** Cl_{50} es superior a 100 nM e inferior a 1 μ M;						
* Cl_{50} es superior o igual a 1 μ M e inferior o igual a 10 μ M.						
A = el % de inhibición es superior o igual al 75%; B = el % de inhibición es superior o igual al 50% e inferior al 75%; C = el % de inhibición es superior o igual al 25% e inferior al 50%; D = el % de inhibición es superior o igual al 0% e inferior al 25%.						

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I):

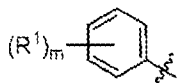


Fórmula (I)

en la que:



es;



- 15 cada R^1 se selecciona independientemente de entre alquino C_{2-6} , alquil $C_{1-6}-OR^7$, cicloalquilo C_{3-8} , $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-SO_2R^{12}$, $-SF_5$, $-SR^8$, arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre $-C(O)NR^8R^9$; o dos R^1 adyacentes forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R^{11} ;
- 20 R^2 es alquilo C_{1-6} ;
- R^3 se selecciona de entre halógeno, $-CN$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-NR^8R^9$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$ y $-NR^9SO_2R^8$;
- R^{3a} se selecciona de entre halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;
- 25 cada R^4 se selecciona independientemente de entre H y alquilo C_{1-6} ;
- cada R^5 y R^6 se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} ; o R^5 y R^6 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R^{10} ;
- 30 cada R^7 se selecciona independientemente de entre H, alquil $C_{1-6}-O$ -alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en los que el heterocicloalquilo, el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;
- 35 cada R^8 y R^9 se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo y heteroarilo;
- cada R^{10} se selecciona independientemente de entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, oxo, $-CN$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ y $-NR^9SO_2R^8$;
- 40 cada R^{11} se selecciona independientemente de entre halógeno y alquilo C_{1-6} ;
- cada R^{12} se selecciona independientemente de entre alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} ;
- m es 1, 2, 3, 4 o 5;
- p es 1; y
- q es 0 o 1;
- o una sal, solvato, forma marcada isotópicamente o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal, solvato, forma marcada isotópicamente o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R^4 es H.
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal, solvato, forma marcada isotópicamente o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es $-CH_3$.
- 45 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal, solvato, forma marcada isotópicamente o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1 o 2.
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal, solvato, forma marcada isotópicamente o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es haloalquilo C_{1-6} , $-CF_3$, halógeno, $-C(O)NH_2$ o $-CN$.
- 50 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal, solvato, forma marcada isotópicamente o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 0.

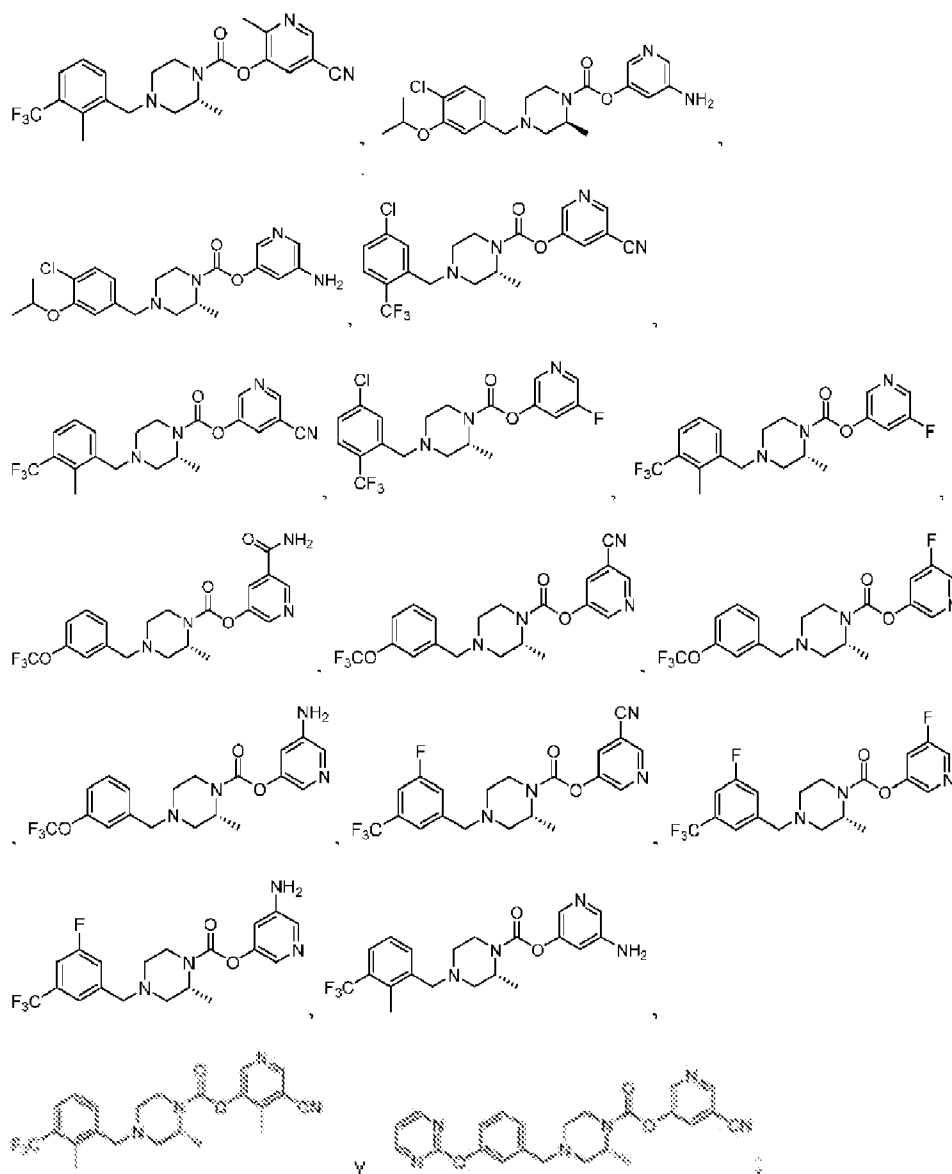
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal, solvato, forma marcada isotópicamente o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 1.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal, solvato, forma marcada isotópicamente o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R¹ se selecciona independientemente de -OR⁷.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal, solvato, forma marcada isotópicamente o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁷ se selecciona independientemente de entre haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo y heteroarilo.

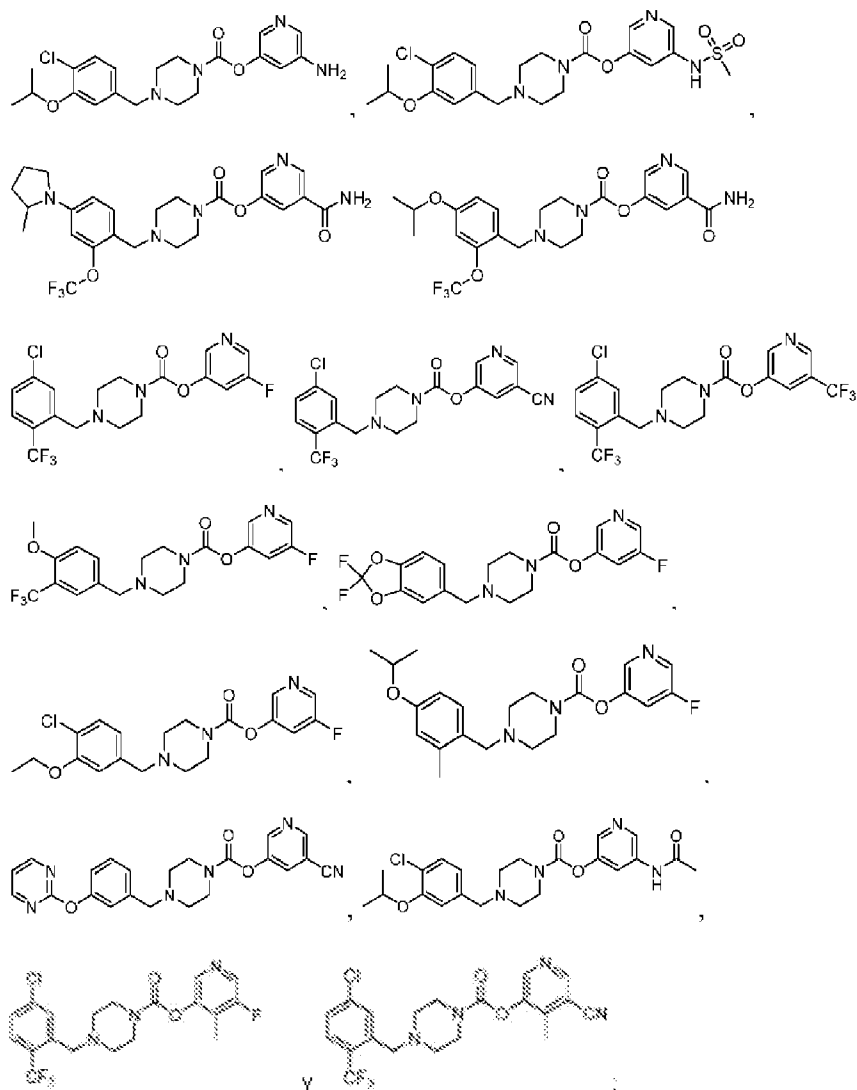
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal, solvato, forma marcada isotópicamente o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁷ se selecciona independientemente de entre arilo y haloalquilo C₁₋₆.

11. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre:



o una sal, solvato, forma marcada isotópicamente o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto según la reivindicación seleccionado de entre:



15 o una sal, solvato, forma marcada isotópicamente o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende como principio activo una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal, solvato, forma marcada isotópicamente o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal, solvato, forma marcada isotópicamente o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 13 para su uso en un procedimiento para tratar el dolor en un paciente.

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal, solvato, forma o estereoisómero isotópicamente marcado farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 13 para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno neurológico en un paciente.