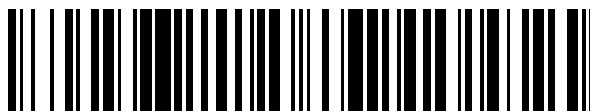


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 952 333**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)
C07D 451/04 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.05.2019** **PCT/US2019/032290**
87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2019** **WO19222267**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2019** **E 19803323 (5)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2023** **EP 3793552**

54 Título: **Inhibidores de ABHD12 y procedimientos de fabricación y uso de los mismos**

30 Prioridad:

15.05.2018 US 201862671998 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.10.2023

73 Titular/es:

THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE (100.0%)
10550 North Torrey Pines Road
La Jolla, California 92037, US

72 Inventor/es:

OGASAWARA, DAISUKE;
ICHU, TAKA-AKI;
HULCE, JONATHAN y
CRAVATT, BENJAMIN F.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 952 333 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 de ABHD12 y procedimientos de fabricación y uso de los mismos

5 Referencia cruzada

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos N° 62/671.998, presentada el 15 de mayo de 2018.

10 Declaración sobre la investigación patrocinada federalmente

La presente invención se realizó con el apoyo del Gobierno de Estados Unidos con el número de contrato DA033760 por los Institutos Nacionales de la Salud ("NIH").

15 Antecedentes

El dominio alfa/beta-hidrolasa que contiene 12 (ABHD12) es una serina hidrolasa codificada por el gen ABHD12 que participa en la descomposición del neurotransmisor endocannabinoide 2-araquidonilglicerol (2-AG) en el sistema nervioso central.

20

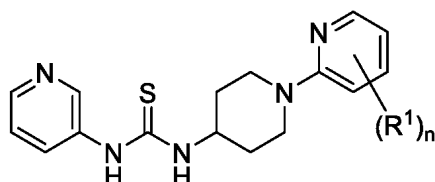
Cualesquiera referencias en la descripción a procedimientos de tratamiento se refieren a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

25 Breve resumen de la invención

La presente divulgación proporciona, por ejemplo, compuestos y composiciones que son moduladores de ABHD12 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 ABHD12 en animales de sangre caliente tales como seres humanos.

30

En un aspecto es un compuesto de Fórmula (I):



35

Fórmula (I);

en la que:

40

cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -OR³ y fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

45

cada R³ se selecciona independientemente de entre haloalquilo C₁₋₆, fenilo o -alquil C₁₋₆-fenilo, en el que el fenilo o el -alquil C₁₋₆-fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆ y

n es 0, 1, 2 o 3;

50

o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra forma de realización es un compuesto de Fórmula (I) o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 o 2. En otra forma de realización es un compuesto de Fórmula (I) o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1. En otra forma de realización es un compuesto de Fórmula (I) o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2. En otra forma de realización es un compuesto de Fórmula (I) o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 0.

55

60 En otra forma de realización es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) descrito en

el presente documento, o un solvato, estereoisómero, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 El compuesto de Fórmula (I) o un solvato, estereoisómero, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es para su uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno neuropsiquiátrico, una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad neuroinflamatoria, una enfermedad neurodegenerativa o cáncer.

Descripción detallada de la invención

10 La presente divulgación se refiere, al menos en parte, a moduladores o inhibidores de ABHD12. Por ejemplo, en el presente documento se proporcionan compuestos capaces de inhibir ABHD12.

15 Cuando se usan en el presente documento intervalos 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. El término "aproximadamente" cuando se refiere a un número o intervalo numérico significa que el número o intervalo numérico al que se refiere 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 lo que en otras formas de 20 realización determinadas, por ejemplo, una forma de realización de cualquier composición de materia, composición, procedimiento o proceso, o similar, descritas en el presente documento, puede "consistir en" o "consistir esencialmente en" las características descritas.

Definiciones

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

30 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 componen el resto al que designa (excluyendo los sustituyentes opcionales).

"Amino" se refiere al radical -NH₂.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

35 "Nitro" se refiere al radical -NO₂.

"Oxa" se refiere al radical -O-.

40 "Oxo" se refiere al radical =O.

"Tioxo" se refiere al radical =S.

45 "Alquilo" o "alquilen" se refieren 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 determinadas formas de realización, un alquilo comprende de uno a trece átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₁₃). En determinadas formas de realización, 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 otras formas de realización, un alquilo comprende de cinco a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₅-C₁₅). En otras formas de realización, 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.

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

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

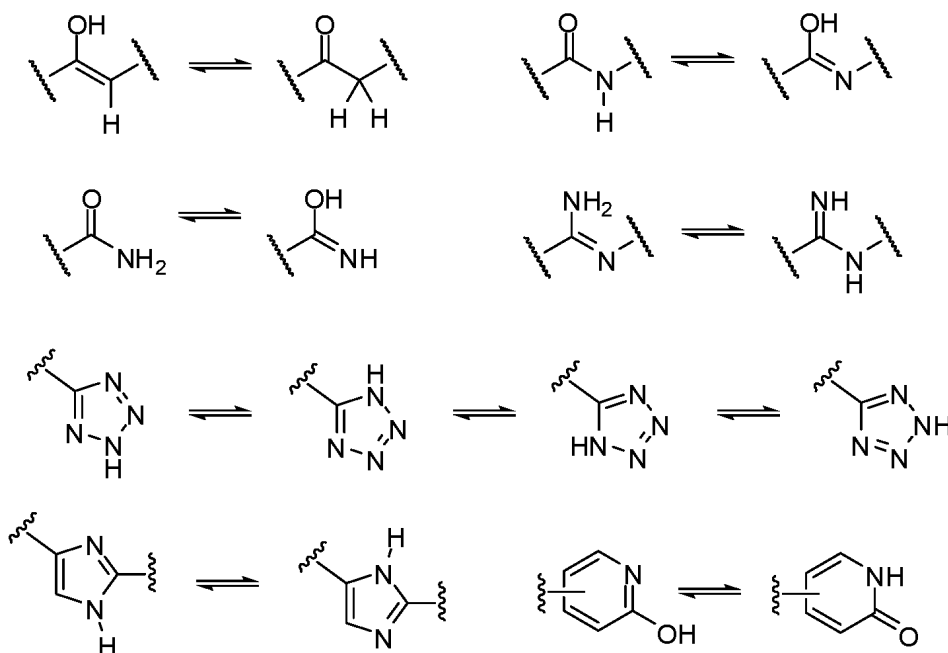
"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, tal como se han definido anteriormente.

"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.

"Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales flúor, tal como se han definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometilo-2-fluoroetilo, y similares.

En algunas formas de realización, los compuestos divulgados en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, dan lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas 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 se contemplen en la presente divulgación. Asimismo, también se pretende que estén incluidas todas formas racémicas y ópticamente puras posibles, y todas las formas tautoméricas.

Un "tautómero" se refiere a una molécula en la que es posible un desplazamiento de un protón 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, incluidos 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 posteriormente puede ocurrir o no y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que los radicales arilo están o no están sustituidos 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 ácido como de base. Se pretende que una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento abarque todas y cada una de las formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos en el presente documento son sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base 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 biológicamente o de otro modo indeseables, 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 alifáticos monocarboxílicos y dicarboxílicos, ácidos alcanosicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos, 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. Los ejemplos de sales 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, succinato-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 SM 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.

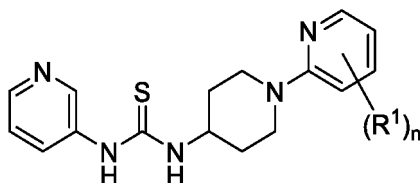
"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. En algunas formas de realización, las sales de adición de bases 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, entre otras, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluidas 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, procaina, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilendianilina, *N*-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliaminas y similares. Véase Berge et al., anteriormente.

Tal como se utiliza en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" o "paliar" o "mejorar" se utilizan en el presente documento indistintamente. 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 la mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o la mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente si se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente todavía esté afectado por el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones se administran a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que notifica uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque no se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad.

Compuestos

Los compuestos de Fórmula (I) descritos en el presente documento son moduladores de ABHD12. Los compuestos de Fórmula (I) descritos en el presente documento, y las composiciones que comprenden estos compuestos, son útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de entre un trastorno neuropsiquiátrico, una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad neuroinflamatoria, una enfermedad neurodegenerativa y cáncer. En algunas formas de realización, los compuestos de Fórmula (I) descritos en el presente documento, y las composiciones que comprenden estos compuestos, estimulan el sistema inmunitario de un paciente para tratar una enfermedad. En algunas formas de realización, la enfermedad es una enfermedad infecciosa. En algunas formas de realización, la enfermedad es cáncer.

En algunas formas de realización es un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula (I);

en la que:

R^1 y n son tal como se han definido anteriormente;

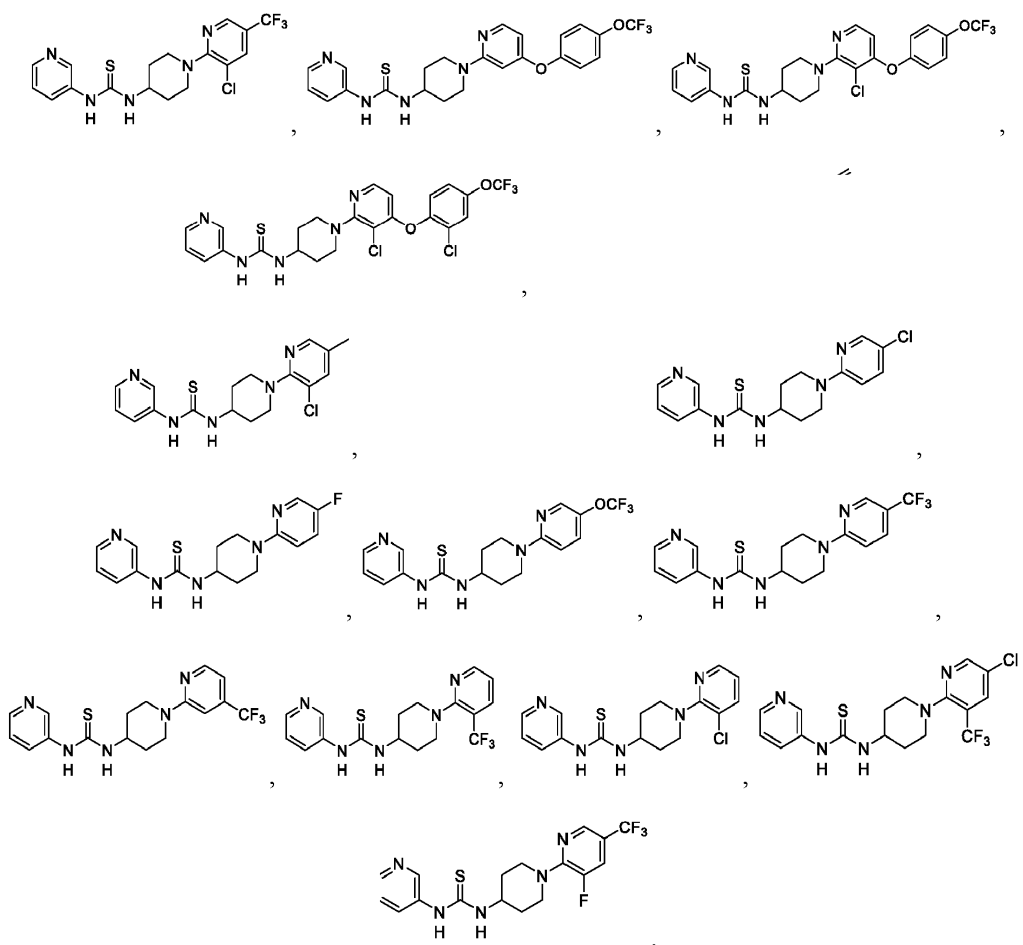
o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

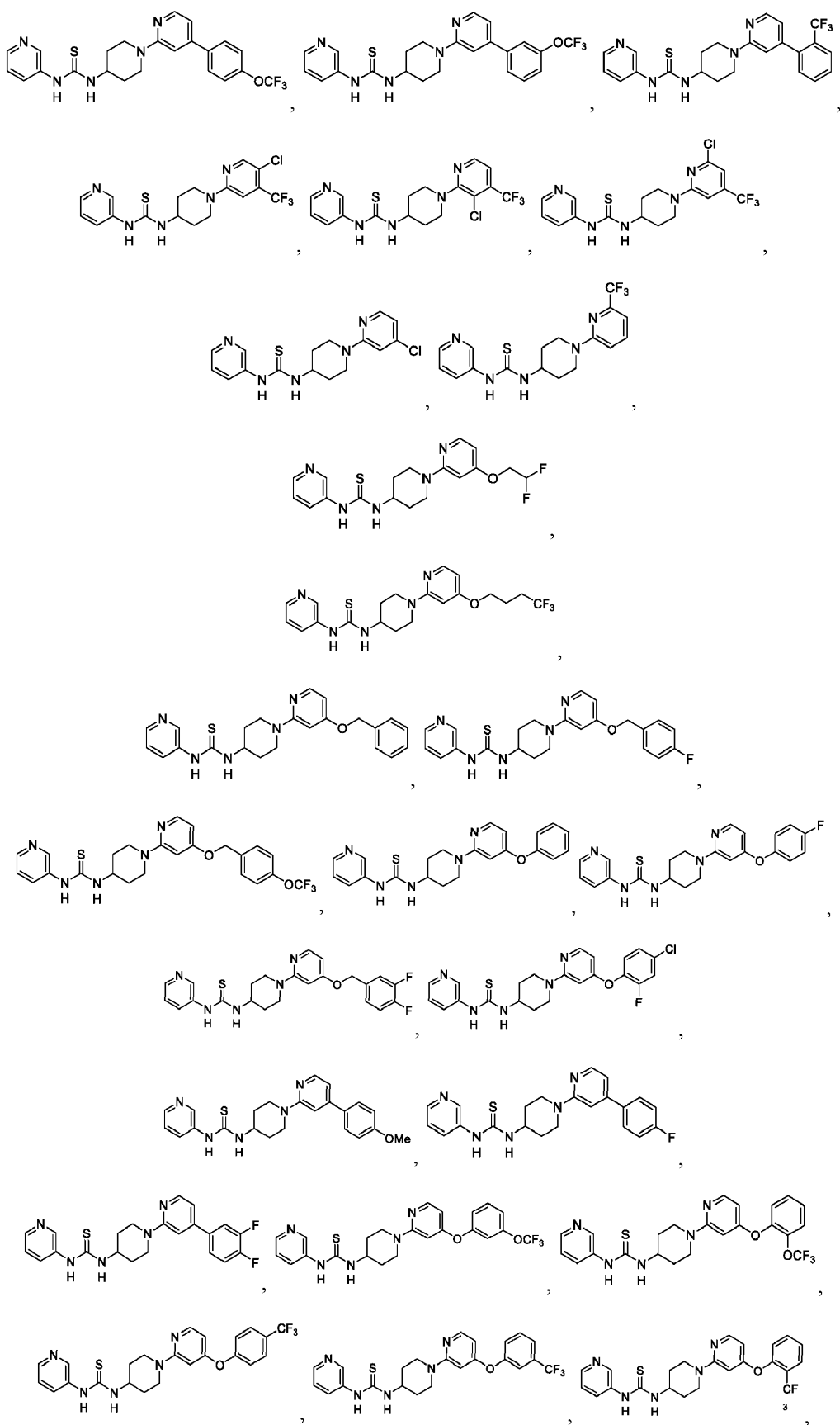
En otra forma de realización es un compuesto de fórmula (I), o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2 y cada R^1 se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-OR^3$ y fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

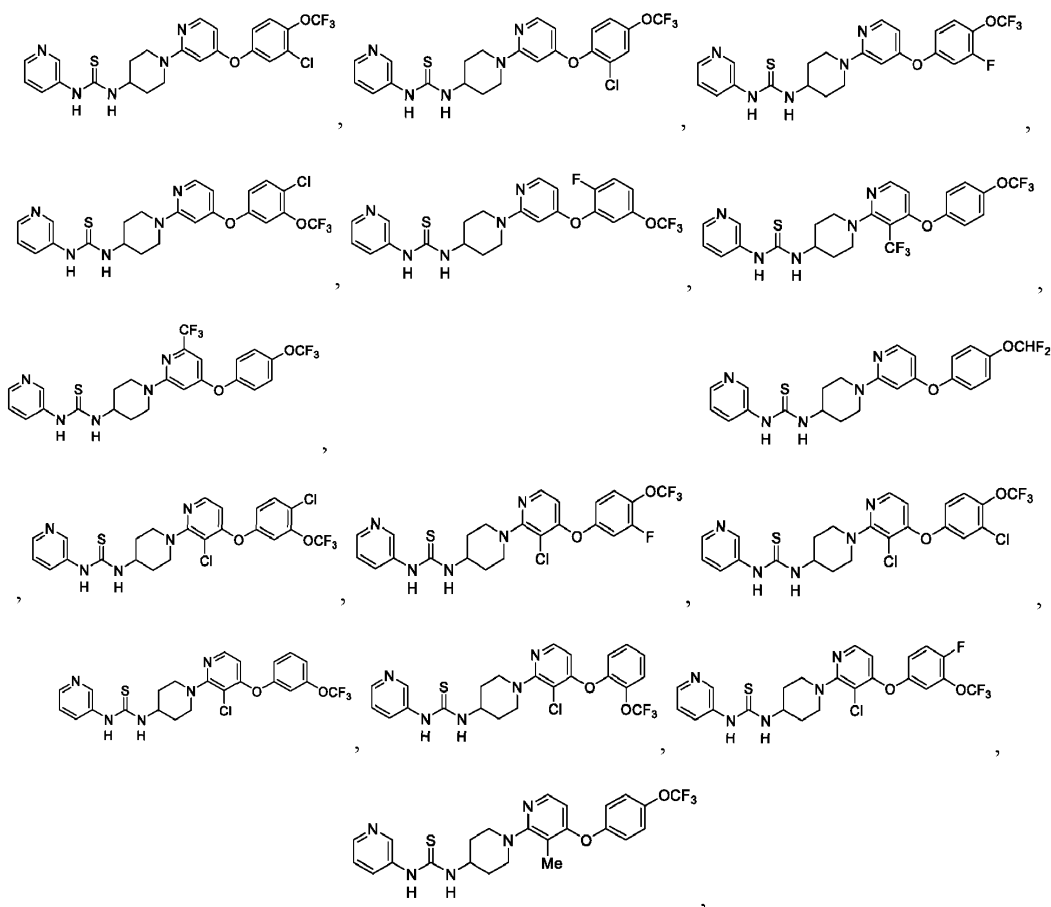
[illegible]

6 y haloalcoxi C₁₋₆. En otra forma de realización es un compuesto de Fórmula (I), o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R¹ es -OR³ y R³ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆. En otra forma de realización es un compuesto de Fórmula (I), o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R¹ es -OR³, y R³ es fenilo sustituido con 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆. En otra forma de realización es un compuesto de Fórmula (I), o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R¹ es -OR³ y R³ es fenilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado de entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆. En otra forma de realización es un compuesto de Fórmula (I), o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R¹ es -OR³, y R³ es -alquil C₁₋₆-fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆. En otra forma de realización es un compuesto de Fórmula (I), o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R¹ es -OR³, y R³ es -alquil C₁₋₆-fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆. En otra forma de realización es un compuesto de Fórmula (I), o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R¹ es -OR³, y R³ es -alquil C₁₋₆-fenilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado de entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆. En otra forma de realización es un compuesto de Fórmula (I), o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆. En otra forma de realización es un compuesto de Fórmula (I), o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es fenilo sustituido con 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆. En otra forma de realización es un compuesto de Fórmula (I), o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R¹ es fenilo sustituido con 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆.

En algunas formas de realización, el compuesto divulgado en el presente documento se selecciona de entre:







o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 Preparación de compuestos

Los compuestos utilizados en las reacciones descritas en el presente documento se produjeron según técnicas de síntesis orgánica, partiendo de productos químicos comercialmente disponibles y/o de compuestos descritos en la literatura química. Los "productos químicos disponibles comercialmente" se obtienen de fuentes comerciales estándar que incluyen Acros Organics (Geel, Bélgica), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, incluidos Sigma Chemical y Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, Reino Unido), Ark Pharm, Inc. (Libertyville, IL), Avocado Research (Lancashire, Reino Unido), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornualles, Reino Unido), Chemservice 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 (Cornualles, Reino Unido), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Matrix Scientific, (Columbia, SC), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornualles, 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 Pleasant, SC), Spectrum Chemicals (Gardena, CA), Sundia Meditech, (Shanghai, China), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) y WuXi (Shanghai, China).

Los libros de referencia y tratados adecuados que detallan la síntesis de reactantes útiles en la preparación de los 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, Calif. 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. Los libros de referencia y tratados adecuados adicionales que detallan la síntesis de reactantes útiles en la preparación de los compuestos descritos en el presente documento, o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, Fuhrhop, J. y Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", segunda edición revisada y ampliada (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, RV "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; "Organic Reactions" (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 por medio de los índices de productos químicos conocidos 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 (American Chemical Society, Washington, DC). Los productos químicos que son conocidos pero que no están comercialmente disponibles en los catálogos los preparan opcionalmente empresas de síntesis química personalizada, proporcionando muchas de las empresas de suministro de productos químicos estándar (por ejemplo, las enumeradas anteriormente) servicios de síntesis personalizada. Una referencia para la preparación y la selección de sales farmacéuticas de los compuestos descritos en el presente documento es P.H. Stahl & CG Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zúrich, 2002.

Formas adicionales de compuestos divulgados en el presente documento

Isómeros

En algunas situaciones, los compuestos existen como tautómeros. Los compuestos descritos en el presente documento incluyen todos los tautómeros posibles 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 las correspondientes mezclas de las mismas. En formas de realización adicionales de los compuestos y los procedimientos proporcionados en el presente documento, las mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, resultantes de una única etapa preparatoria, 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 los complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). En algunas formas de realización, los diastereómeros tienen distintas propiedades físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se separan aprovechando estas diferencias. En algunas formas de realización, los diastereómeros se separan mediante cromatografía quiral o, preferentemente, mediante técnicas de separación/resolución basadas en diferencias de solubilidad. En algunas formas de realización, el enantiómero ópticamente puro se recupera después, junto con el agente de resolución, utilizando 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 descritos en el presente documento incluyen procedimientos para tratar enfermedades mediante la administración de dichos compuestos marcados isotópicamente. En algunas formas de realización, los procedimientos divulgados en el presente documento incluyen procedimientos para tratar enfermedades mediante la administración de dichos 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 enumerados 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 normalmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se incorporan a 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 sus sales, ésteres, solvatos, hidratos o derivados farmacéuticamente aceptables 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 han incorporado isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritados, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución por isótopos pesados tales como el deuterio, es decir, ^2H , produce determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida más prolongada *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos. En algunas formas de realización, los compuestos marcados isotópicamente, sus sales, ésteres, solvatos, hidratos o derivados farmacéuticamente aceptables se preparan mediante cualquier procedimiento adecuado.

En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento se marcan por otros medios, que

incluyen, pero sin limitación, el uso de cromóforos o restos fluorescentes, marcas bioluminiscentes o marcas 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 dichas sales farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, los procedimientos divulgados en el presente documento incluyen procedimientos para tratar enfermedades mediante la administración de dichas 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, estas sales se preparan *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos descritos en el presente documento, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma libre con un ácido o una base adecuados 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 hay procedimientos para tratar enfermedades mediante la administración de dichos solvatos. En el presente documento se describen además 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 alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. Los solvatos de los compuestos descritos en el presente documento se preparan convenientemente o se forman durante los procesos descritos en el presente documento. Solo a modo de ejemplo, los hidratos de los compuestos descritos en el presente documento se preparan convenientemente mediante recristalización a partir de una mezcla de disolvente acuoso/orgánico, utilizando disolventes orgánicos que incluyen, pero sin limitación, dioxano, tetrahidrofurano o MeOH. Además, los compuestos proporcionados en el presente documento existen en formas solvatadas y no solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatada para los fines de los compuestos y los procedimientos proporcionados en el presente documento.

Composiciones farmacéuticas

En determinadas formas de realización, el compuesto de Fórmula (I) descrito 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 sobre la base de una vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar tal como se describe, por ejemplo, en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21^a Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

En consecuencia, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I) descrito en el presente documento, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o N-óxido del mismo, junto con uno o varios vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos (o excipientes) son aceptables o adecuados si los vehículos son compatible con el resto de los ingredientes de la composición y no son perjudiciales 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.

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.

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

Estas formulaciones incluyen las adecuadas para su administración por vía oral, rectal, tópica, bucal, parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), vaginal, oftálmica o en aerosol, aunque la forma de administración más adecuada en cualquier caso dependerá del grado y la gravedad de la afección que se esté tratando y

de la naturaleza del compuesto particular que se esté usando. Por ejemplo, las composiciones divulgadas se formulan como dosis unitaria y/o se formulan para su administración por vía oral o subcutánea.

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 los compuestos divulgados, como principio activo, en una mezcla con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones externas, enterales o parenterales. En algunas formas de realización, el principio activo se combina, por ejemplo, con los vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos habituales para comprimidos, gránulos, 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 de formación de comprimidos convencionales 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 no tóxica farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando estas composiciones de preformulación se califican como homogéneas, se quiere decir que el principio activo está dispersado 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 croscovidona, croscarmelosa sódica, almidón glicolato de sodio, agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, determinados silicatos y carbonato sódico; (5) agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes de humectación, tales como, por ejemplo, docusato de sodio, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, 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 tamponadores. En algunas formas de realización, también se emplean composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras utilizando excipientes tales como lactosa o azúcares de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

En algunas formas de realización, se fabrica un comprimido por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. En algunas formas de realización, los comprimidos prensados se preparan utilizando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, almidón glicolato de sodio o carboximetilcelulosa sódica reticulada), agente tensioactivo o dispersante. En algunas formas de realización, los comprimidos moldeados se fabrican moldeando en una máquina adecuada 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 (opcionalmente, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofúrico, 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 de 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 la administración rectal o vaginal se presentan como un supositorio, que se prepara mezclando una composición objeto con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, un 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, aerosoles, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. En algunas formas de realización, el principio activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualesquiera conservantes, tampones o propulsores según se requiera.

5

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

10

En algunas formas de realización, los polvos y aerosoles 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, los aerosoles contienen además propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

15

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

20

Las composiciones y los compuestos divulgados en el presente documento se administran alternativamente mediante aerosol. Esto se logra preparando un aerosol acuoso, una preparación liposómica o partículas sólidas que contienen el compuesto. En algunas formas de realización, se usa una suspensión no acuosa (por ejemplo, propulsor de fluorocarbono). En algunas formas de realización, se usan nebulizadores sónicos porque 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 prepara formulando una solución o suspensión acuosa de una composición objeto junto con vehículos y estabilizantes farmacéuticamente aceptables convencionales. Los vehículos y estabilizantes varían según los requisitos de la composición particular, pero generalmente incluyen tensioactivos no iónicos (Tweens, Pluronic o polietilenglicol), proteínas inocuas tales como albúmina sérica, ésteres de sorbitán, ácido oleico, lecitina y aminoácidos tales como glicina, tampones, sales, azúcares o alcoholes de azúcar. Los aerosoles generalmente se preparan a partir de soluciones isotónicas.

25

30

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 dando 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 previsto o agentes de suspensión o espesantes.

35

40

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 adecuada se mantiene, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento, tales como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

45

También se contemplan formulaciones farmacéuticas de uso enteral 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 aparato gastrointestinal (intestino) ubicada 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.

50

En consecuencia, 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 hidroxipropil-metilcelulosa (HPMCAS), acetato-trimetilato de celulosa, succinato de hidroxipropil-metilcelulosa, acetato-succinato de celulosa,

55

60

acetato-hexahidroftalato de celulosa, propionato-ftalato de celulosa, acetato-maleato de celulosa, acetato-butilato 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 (Gantrez ES series), copolímero de metacrilato de etilo-metacrilato de metilo-etilacrilato de clorotrimetilamonio, resinas naturales tales como zeína, goma laca y colofonia copal, y diversos sistemas de dispersión entérica disponibles comercialmente (por ejemplo, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric y Aquateric). La solubilidad de cada uno de los materiales anteriores se conoce o se puede determinar fácilmente *in vitro*.

65

La dosis de la composición que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I) descrito en el presente documento difiere, dependiendo del estado del paciente (por ejemplo, un ser humano), es decir, el estadio de la enfermedad, el estado de salud general, la edad y otros factores.

Las composiciones farmacéuticas se administran de 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 vendrán determinadas por 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 proporcionar un beneficio terapéutico y/o profiláctico (por ejemplo, un resultado clínico mejorado, tal como remisiones parciales o completas más frecuentes, o una supervivencia libre de enfermedad y/o general más prolongada, o una disminución de la gravedad de los síntomas. Las dosis óptimas generalmente se determinan utilizando modelos experimentales y/o ensayos clínicos. En algunas formas de realización, la dosis óptima depende de la masa corporal, el peso o el volumen de sangre del paciente.

Las dosis para administración oral normalmente varían entre aproximadamente 1,0 mg y aproximadamente 1000 mg, de una a cuatro veces, o más, por día.

Procedimientos

En el presente documento se divulgan procedimientos para modular la actividad de ABHD12. 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 procedimientos anteriores es uno de los compuestos genéricos, subgenéricos o específicos descritos en el presente documento, tales como un compuesto de Fórmula (I). En algunas formas de realización, en el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula (I) en el que el compuesto es un inhibidor de ABHD12. En algunas formas de realización, en el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula (I) en el que el compuesto es un inhibidor selectivo de ABHD12. La capacidad de los compuestos descritos en el presente documento para modular o inhibir ABHD12 se evalúa mediante procedimientos conocidos en la técnica y/o descritos en el presente documento. Otro aspecto de la presente divulgación proporciona procedimientos para tratar una enfermedad asociada con la expresión o la actividad de ABHD12 en un paciente. En algunas formas de realización, en el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula (I) en el que el compuesto es selectivo en la inhibición de ABHD12 en comparación con la inhibición de otras serina hidrolasas. En algunas formas de realización, en el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula (I) en el que el compuesto es 10, 100 o 1000 veces más selectivo en la inhibición de ABHD12 en comparación con la inhibición de otras serina hidrolasas.

En otra forma de realización es un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o trastorno 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 un solvato, hidrato, tautómero, N-óxido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la enfermedad o trastorno es un trastorno neuropsiquiátrico, una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad neuroinflamatoria, una enfermedad neurodegenerativa o cáncer. En otra forma de realización es un procedimiento de tratamiento de un trastorno neuropsiquiátrico 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 un solvato, hidrato, tautómero, N-óxido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra forma de realización es un procedimiento de tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria 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 un solvato, hidrato, tautómero, N-óxido, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra forma de realización es un procedimiento de tratamiento de una enfermedad neuroinflamatoria 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 un solvato, hidrato, tautómero, N-óxido, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra forma de realización es un procedimiento de tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa 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 un solvato, hidrato, tautómero, N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra forma de realización es un procedimiento de tratamiento de cáncer 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 un solvato, hidrato, tautómero, N-óxido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra forma de realización es un procedimiento de tratamiento de cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o un solvato, N-óxido, estereoisómero, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es un agente inmunoterapéutico.

En algunas formas de realización, un compuesto de fórmula (I) descrito en el presente documento estimula el sistema inmunitario de un paciente para tratar una enfermedad. En algunas formas de realización es un procedimiento de tratamiento de una enfermedad en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la administración del compuesto estimula el sistema inmunitario del paciente. En otra

- forma de realización es un procedimiento de tratamiento de cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la administración del compuesto estimula el sistema inmunitario del paciente. En otra forma de realización es un procedimiento de tratamiento de cáncer en un paciente
- 5 que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la administración del compuesto inicia una respuesta inmunitaria.
- En otra forma de realización es un procedimiento de tratamiento de una enfermedad infecciosa en un paciente que lo
- 10 necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es un agente inmunoterapéutico.
- En otra forma de realización es un procedimiento de tratamiento de una enfermedad infecciosa en un paciente que lo
- 15 necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la administración del compuesto estimula el sistema inmunitario del paciente. En otra forma de realización es un procedimiento de tratamiento de una enfermedad infecciosa en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad
- 20 terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la administración del compuesto estimula el sistema inmunitario del paciente. En otra forma de realización es un procedimiento de tratamiento de una enfermedad infecciosa en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la administración del compuesto
- 25 inicia una respuesta inmunitaria.
- En determinadas formas de realización, un compuesto divulgado 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).
- Los compuestos divulgados se administran a pacientes (animales y seres humanos) que necesitan dicho tratamiento en
- 30 dosis que proporcionarán una eficacia farmacéutica óptima. Se apreciará que la dosis requerida para su uso en cualquier aplicación particular variará entre pacientes, no solo con el compuesto o composición particular seleccionados, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se está tratando, la edad y el estado del paciente, la medicación concurrente o las dietas especiales que el paciente sigue en ese momento, y otros factores, quedando
- 35 finalmente la dosis adecuada a la discreción del médico tratante. Para el tratamiento de las afecciones y enfermedades clínicas mencionadas anteriormente, un compuesto contemplado divulgado en el presente documento se administra por vía oral, subcutánea, tópica, parenteral, mediante aerosol para inhalación, o por vía rectal en formulaciones de unidades de dosificación que contienen vehículos, adyuvantes y excipientes convencionales no tóxicos farmacéuticamente
- 40 aceptables. La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas o intramusculares o técnicas de infusión.
- También se contemplan en el presente documento politerapias, por ejemplo, la administración conjunta de un compuesto
- 45 divulgado 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, la 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 politerapia abarque la administración de múltiples agentes terapéuticos de forma secuencial, es decir, en
- 50 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 sola formulación o composición (por ejemplo, un comprimido o una cápsula que tenga una proporción fija de cada agente
- 55 terapéutico) o en múltiples formulaciones individuales (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, las vías oral, intravenosa, intramuscular y la absorción directa a través de los tejidos de las 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 por inyección intravenosa mientras que los demás agentes terapéuticos de la combinación se administran por vía oral. Alternativamente, por ejemplo, todos
- 60 los agentes terapéuticos se administran por vía oral o todos los agentes terapéuticos se administran mediante inyección intravenosa.
- La politerapia 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 politerapia
- 65 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. Por ejemplo, en casos apropiados, se logra aún un efecto beneficioso cuando el tratamiento no farmacológico se retira temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, quizás durante días o incluso semanas.

- 5 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 de uso oral convencionales, que se administran de forma simultánea o secuencial.
- 10 Los siguientes ejemplos se proporcionan simplemente como ilustrativos de varias formas de realización y no deben interpretarse como una limitación de la invención de ninguna manera.

Ejemplos

- 15 Listado de abreviaturas

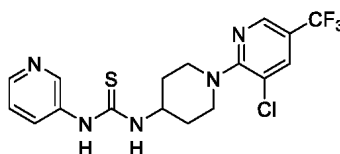
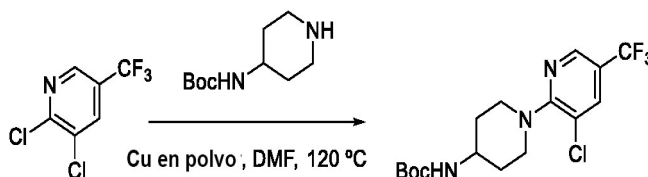
Tal como se ha utilizado anteriormente, y a lo largo de la descripción de la invención, se entenderá que las abreviaturas siguientes, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

20	ACN o MeCN	acetonitrilo
	Bn	bencilo
	BOC o Boc	carbamato de terc-butilo
25	CDI	1,1'-carbonildiimidazol
	Cy	ciclohexilo
30	DCE	dicloroetano (ClCH ₂ CH ₂ Cl)
	DCM	diclorometano (CH ₂ Cl ₂)
	DIPEA o DIEA	diisopropiletilamina
35	DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimetilamino)piridina
	DMF	dimetilformamida
40	DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	equiv	equivalente(s)
45	Et	etilo
	EtOH	etanol
50	EtOAc	acetato de etilo
	HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
55	LAH	hidruro de aluminio y litio
	Me	metilo
60	MeOH	metanol
	EM	espectroscopia de masas
	NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
65	RMN	resonancia magnética nuclear

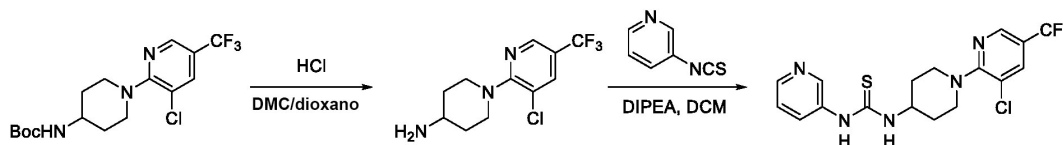
PMB	<i>para</i> -metoxibencilo
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina

I. Síntesis química

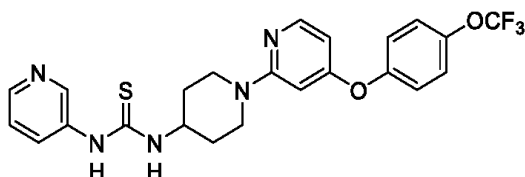
A menos que se indique lo contrario, los reactivos y disolventes se usaron tal como se recibieron de los proveedores comerciales. Se utilizaron disolventes anhidros y cristalería secada al horno para transformaciones sintéticas sensibles a la humedad y/o al oxígeno. Los rendimientos no se optimizaron. 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 indican en hercios. Para los espectros de protones se utilizó el pico del disolvente como pico de referencia.

Ejemplo 1: 1-(1-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tioureaEtapa 1: Preparación de (1-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *t*-butilo

Una solución de 2,3-dicloro-5-(trifluorometil)piridina (11) (1,0 g, 4,6 mmol), (piperidin-4-il)carbamato de *t*-butilo (0,93 g, 4,6 mmol) y Cu en polvo (40 mg) en DMF seca (2,5 ml) se agitó durante 30 min a 120 °C. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar (1-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *t*-butilo (800 mg, 46%) como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8,35 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,97 – 3,93 (m, 2H), 3,69 (s, 1H), 3,00 (ddd, 2H, $J = 12,4, 11,5, 2,5$ Hz), 2,06 – 2,02 (m, 2H), 1,54 (dtd, 2H, $J = 12,7, 11,1, 3,9$ Hz), 1,44 (s, 9H).

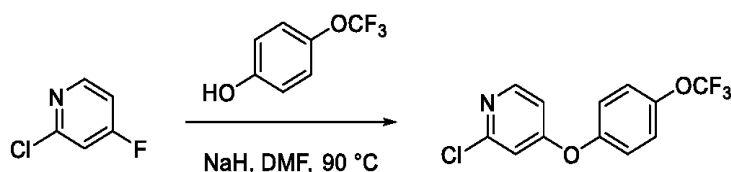
Etapa 2: Preparación de (1-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *t*-butilo

A una solución de (1-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *t*-butilo (50 mg, 0,13 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió gota a gota HCl 4 N en dioxano (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se secó bajo una corriente de N_2 para proporcionar 1-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)amina. El material bruto se disolvió en DCM (1 ml). Se añadieron DIPEA (90 μl , 0,51 mmol) e isotiocianato de 3-piridina (19 mg, 0,14 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO_3 sat. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar (1-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *t*-butilo (50 mg, 94%) como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8,56 (dd, 1H, $J = 4,8, 1,5$ Hz), 8,54 (dd, 1H, $J = 2,6, 0,8$ Hz), 8,37 – 8,36 (m, 1H), 7,74 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,66 (s, 1H), 7,61 (dt, 1H, $J = 8,3, 2,2$ Hz), 7,40 (dd, 1H, $J = 8,1, 4,7, 0,8$ Hz), 5,77 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,60 – 4,54 (1H, m), 4,00 (d, 2H, $J = 13,7$ Hz), 3,07 (ddd, 2H, $J = 13,7, 11,6, 2,5$ Hz), 2,25 – 2,21 (m, 2H), 1,60 – 1,54 (m, 2H). HRMS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416,0924, hallado 416,0928.

Ejemplo 2: 1-(Piridin-3-il)-3-(1-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)tiourea

5

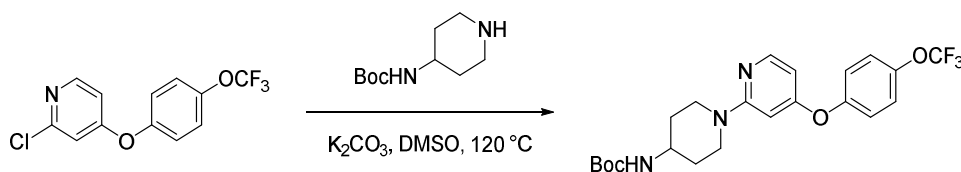
Etapa 1: Preparación de 2-cloro-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridina



10 A una solución de 4-trifluorometoxifenol (406 mg, 2,3 mmol) en DMF seca (1,0 ml) se añadió lentamente hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (91 mg, 2,3 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió 2-cloro-4-fluoropiridina (300 mg, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 2-cloro-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridina (580 mg, 88%) como un aceite incoloro.

15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8,23 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 7,31 – 7,28 (m, 2H), 7,14–7,11 (m, 2H), 6,83 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 6,79 (dd, 1H, $J = 5,7, 2,2$ Hz). HRMS calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClF}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 290,0196, hallado 290,0198.

Etapa 2: Preparación de (1-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de t-butilo

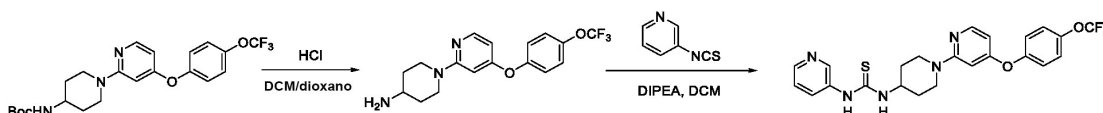


20

Una solución de 2-cloro-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridina (500 mg, 1,7 mmol), (piperidin-4-il)carbamato de t-butilo (1,38 g, 6,9 mmol) y carbonato de potasio (360 mg, 2,6 mmol) en DMSO seco (0,85 ml) se agitó durante 12 h a 120 °C. La mezcla se disolvió en DCM y se filtró a través de un tapón de sílice con EtOAc. El eluyente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar (1-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de t-butilo (390 mg, 50%) como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8,00 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,05 – 7,02 (m, 2H), 6,17 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,12 (dd, $J = 5,7, 2,0$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,10 (dt, $J = 13,8, 3,9$ Hz, 2H), 3,64 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 2,91 (ddd, $J = 13,9, 11,6, 2,8$ Hz, 2H), 1,96 (d, $J = 13,0$ Hz, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,40 – 1,33 (m, 2H). HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454,1954, hallado 454,1957.

30

Etapa 3: Preparación de 1-(piridin-3-il)-3-(1-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)tiourea



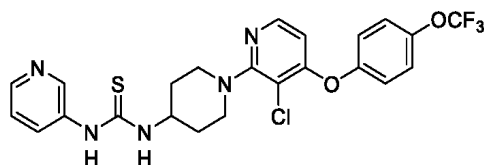
35

Se preparó 1-(piridin-3-il)-3-(1-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)tiourea a partir de (1-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de t-butilo, HCl y isotiocianato de 3-piridina tal como se describe en el ejemplo 1, etapa 2 con un rendimiento del 86%. RMN de ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8,56 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,43 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,73 (dt, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,32 (ddd, $J = 8,2, 4,8, 0,7$ Hz, 1H), 7,23 – 7,21 (m, 2H), 7,08 – 7,05 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 6,19 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,15 (dd, $J = 5,7, 2,0$ Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,15 – 4,11 (m, 2H), 2,99 (ddd, $J = 13,9, 11,6, 2,7$ Hz, 2H), 2,16 – 2,12 (m, 2H), 1,40 (cd, $J = 11,7, 4,1$ Hz, 2H). HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 490,1525, hallado 490,1528.

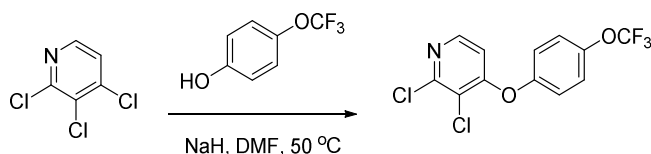
40

Ejemplo 3: 1-(1-(3-Cloro-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea

45

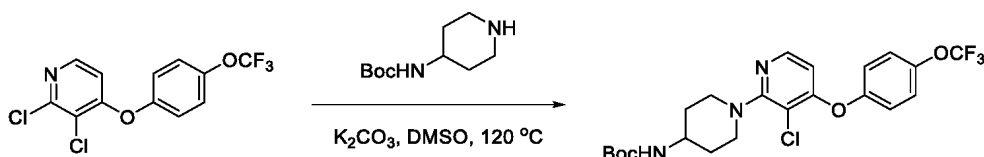


Etapa 1: Preparación de 2,3-dicloro-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridina



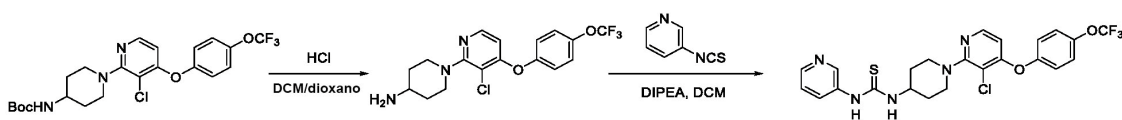
Se preparó 2,3-dicloro-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridina a partir de 4-trifluorometoxifenol y 2,3,4-tricloropiridina tal como se describe en el ejemplo 2, etapa 1 con un rendimiento del 96%. RMN de ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8,09 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,31 – 7,28 (m, 2H), 7,15 – 7,12 (m, 2H), 6,61 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz). HRMS calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323,9806, hallado 323,9813.

Etapa 2: Preparación de (1-(3-cloro-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de t-butilo



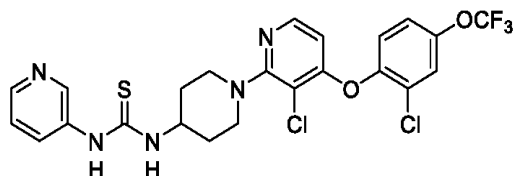
Se preparó (1-(3-cloro-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de t-butilo a partir de 2,3-dicloro-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridina y (piperidin-4-il)carbamato de t-butilo tal como se describe en el ejemplo 2, etapa 2 con un rendimiento del 63%. RMN de ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8,00 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,09 – 7,06 (m, 2H), 6,33 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 3,78 (d, $J = 13,0$ Hz, 2H), 3,68 (s, 1H), 2,97 (ddd, $J = 13,4$, 11,3, 2,5 Hz, 2H), 2,06 (d, $J = 12,1$ Hz, 2H), 1,59 (dtd, $J = 12,6$, 11,0, 3,9 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H). HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 488,1564, hallado 488,1571.

Etapa 3: Preparación de 1-(1-(3-cloro-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea

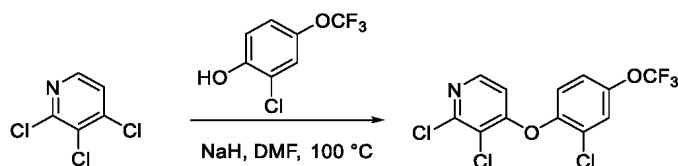


Se preparó 1-(1-(3-cloro-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea a partir de (1-(3-cloro-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de t-butilo, HCl e isotiocianato de 3-piridina tal como se describe en el ejemplo 1, etapa 2 con un rendimiento del 68%. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz) δ 9,49 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J = 5,5$, 1,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,34 (dd, $J = 8,3$, 4,7 Hz, 1H), 7,29 – 7,26 (m, 2H), 6,50 (d, $J = 5,5$, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,74 (d, $J = 12,5$ Hz, 2H), 2,97 (t, $J = 11,8$ Hz, 2H), 2,06 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 1,68 (c, $J = 10,6$, 2H). HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 524,1135, hallado 524,1138.

Ejemplo 4: 1-(1-(3-Cloro-4-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea

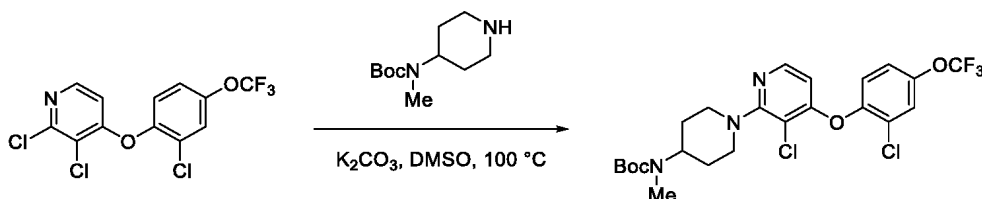


Etapa 1: Preparación de 2,3-dicloro-4-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridina



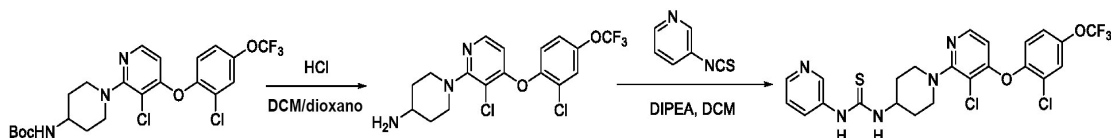
Se preparó 2,3-dicloro-4-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridina a partir de 2-cloro-4-trifluorometoxifenol y 2,3,4-tricloropiridina (1,5 g, 8,3 mmol) tal como se describe en el ejemplo 2, etapa 1 con un rendimiento del 82%. RMN de ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8,12 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,43 (dt, 1H, $J = 2,6, 0,8$ Hz), 7,26 – 7,22 (m, 2H), 6,45 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz). HRMS calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{Cl}_3\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357,9416, hallado 357,9422.

Etapa 2: Preparación de (1-(3-cloro-4-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)(metil)carbamato de t-butilo



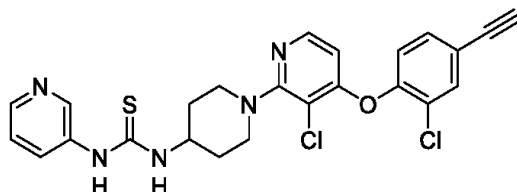
Se preparó (1-(3-cloro-4-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)(metil)carbamato de t-butilo a partir de 2,3-dicloro-4-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridina y (piperidin-4-il)(metil)carbamato de N-metil-t-butilo tal como se describe en el ejemplo 2, etapa 2 con un rendimiento del 39%. RMN de ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8,00 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,19 – 7,17 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,24 – 3,94 (m, 3H), 2,92 (t, $J = 11,7$ Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,92 – 1,86 (m, 2H), 1,76 (ddd, $J = 11,7, 4,4, 2,0$ Hz, 2H), 1,48 (s, 9H). HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 536,1331, hallado 536,1334.

Etapa 3: Preparación de 1-(1-(3-cloro-4-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea

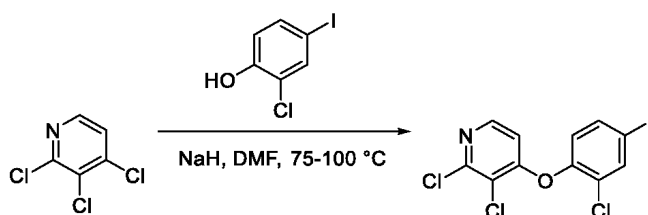


Se preparó 1-(1-(3-cloro-4-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea a partir de (1-(3-cloro-4-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)(metil)carbamato de t-butilo, HCl e isotiocianato de 3-piridina tal como se describe en el ejemplo 1, etapa 2 con un rendimiento del 76%. RMN de ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8,56 – 8,55 (m, 2H), 7,98 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 0H), 7,41 – 7,38 (m, 2H), 7,18 (ddd, $J = 9,0, 2,8, 0,9$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,87 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,82 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H), 3,05 (ddd, $J = 13,5, 11,4, 2,5$ Hz, 2H), 2,26 – 2,22 (m, 2H), 1,66 – 1,60 (m, 2H). HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 558,0745, hallado 558,0751.

Ejemplo 5: 1-(1-(3-cloro-4-(2-cloro-4-etinilfenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea (ejemplo de referencia, no parte de la invención)

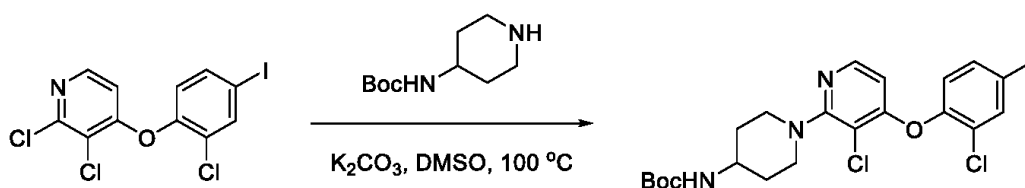


Etapa 1: Preparación de 2,3-dicloro-4-(2-cloro-4-yodofenoxi)piridina



Se preparó 2,3-dicloro-4-(2-cloro-4-yodofenoxi)piridina a partir de 2-cloro-4-yodofenol y 2,3,4-tricloropiridina (500 mg, 2,8 mmol) tal como se describe en el ejemplo 2, etapa 1 con un rendimiento del 78%. RMN de ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8,10 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 8,5$, 2,1 Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 5,6$ Hz, 5H), HRMS calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{Cl}_3\text{INO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 399,8560, hallado 399,8566.

Etapa 2: Preparación de (1-(3-cloro-4-(2-cloro-4-yodofenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de t-butilo



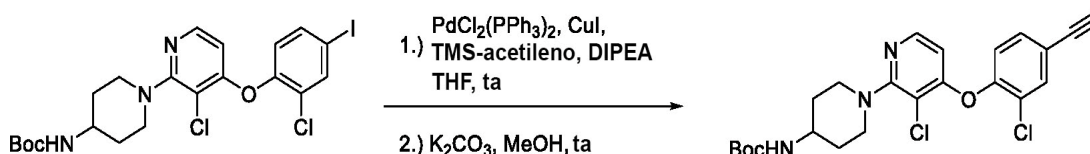
10

15

Se preparó (1-(3-cloro-4-(2-cloro-4-yodofenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de t-butilo a partir de 2,3-dicloro-4-(2-cloro-4-yodofenoxi)piridina (200 mg, 0,50 mmol) y (piperidin-4-il)carbamato de t-butilo tal como se describe en el ejemplo 2, etapa 2 con un rendimiento del 36%. RMN de ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7,97 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,5$, 2,1 Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,54 – 4,53 (m, 1H), 3,81 – 3,77 (m, 2H), 3,68 (s, 1H), 2,97 (ddd, $J = 13,3$, 11,4, 2,4 Hz, 2H), 2,08 – 2,05 (m, 2H), 1,59 (dtd, $J = 12,7$, 11,1, 3,9 Hz, 2H). HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 564,0318, hallado 564,0322.

20

Etapa 3: Preparación de (1-(3-cloro-4-(2-cloro-4-etinilfenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de t-butilo



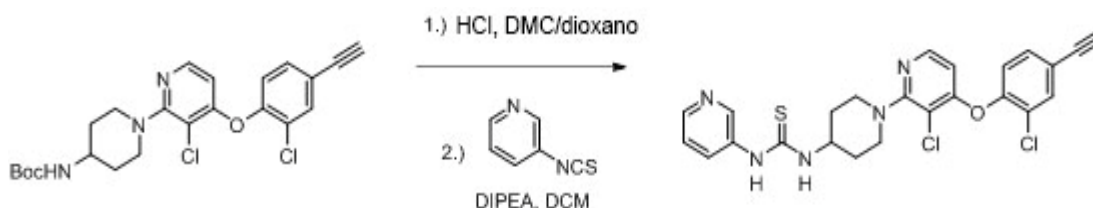
25

30

35

A una solución de (1-(3-cloro-4-(2-cloro-4-yodofenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de t-butilo (80 mg, 0,14 mmol) en THF (1,92 ml) se añadió $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (2,5 mg, 3,5 μmol), CuI (0,68 mg, 3,5 μmol), TMS-acetileno (42 μl , 0,16 mmol) y DIPEA (130 μl , 0,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se concentró a presión reducida, se trituro con DCM y se lavó con NaHCO_3 sat. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se pasó a través de una columna corta para proporcionar el producto bruto, que se disolvió en MeOH (3 ml). Se añadió K_2CO_3 (39 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se concentró, se trituro con DCM y se purificó mediante TLC preparativa para producir (1-(3-cloro-4-(2-cloro-4-etinilfenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de t-butilo (61 mg, 93% en 2 etapas) como un sólido amorfo marrón. RMN de ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7,98 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,4$, 2,0 Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,19 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,81 – 3,77 (m, 2H), 3,68 (s, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,97 (ddd, $J = 13,4$, 11,3, 2,4 Hz, 2H), 2,06 (dd, $J = 13,1$, 4,0 Hz, 2H), 1,59 (dtd, $J = 12,7$, 11,0, 3,9 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H). HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 462,1351, hallado 462,1357.

Etapa 4: Preparación de 1-(1-(3-cloro-4-(2-cloro-4-etinilfenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea

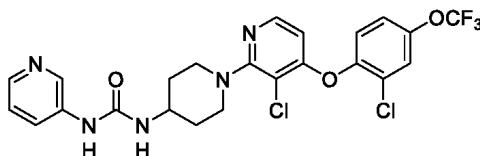


40

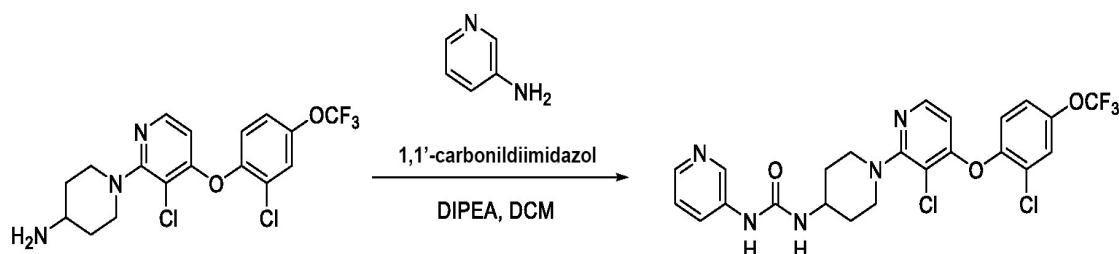
Se preparó 1-(1-(3-cloro-4-(2-cloro-4-etinilfenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea a partir de t-butil-(1-(3-cloro-4-(2-cloro-4-etinilfenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-ilo) e isotiocianato de 3-piridina tal como se describe en el ejemplo 1,

etapa 2 con un rendimiento del 88%. RMN de ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.46 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.74 (dt, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.2, 4.8$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.17 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.79 (dd, $J = 13.1, 4.4$ Hz, 2H), 3.12 (s, 1H), 3.02 (ddd, $J = 13.5, 11.1, 2.4$ Hz, 2H), 2.22 – 2.18 (m, 2H), 1.64 (tt, $J = 15.2, 7.7$ Hz, 2H). HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 498,0922, hallado 498,0925.

Ejemplo 6: 1-(1-(3-cloro-4-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea (ejemplo de referencia)

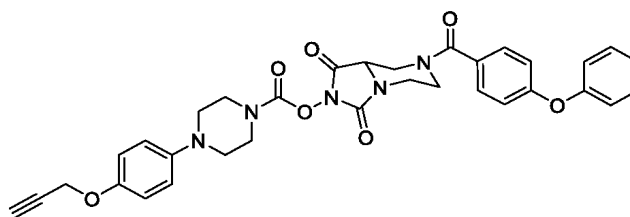


Preparación de 1-(1-(3-cloro-4-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea

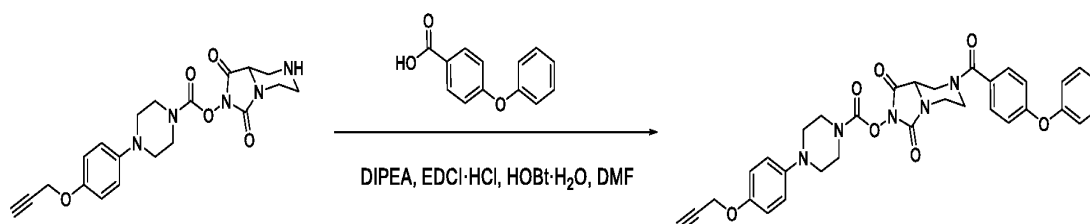


A una solución de 3-aminopiridina (49 mg, 0,52 mmol) y DIPEA (90 μl , 0,52 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (100 mg, 0,62 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente antes de la adición de 1-(3-cloro-4-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-amina (109 mg, 0,26 mmol) (preparada según el ejemplo 4, etapas 1-3 a) y DIPEA (140 μl , 0,78 mmol). La mezcla se agitó durante 17 h a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO_3 sat. y NH_4Cl sat. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar una mezcla bruta de 1-(1-(3-cloro-4-(2-cloro-4-etinilfenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea, que se recrystalizó para proporcionar el producto (31 mg, 22%) como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8,34 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H), 8,05 (ddd, $J = 8.4, 2.7, 1.5$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 8.4, 4.7$ Hz, 1H), 7,17 (ddd, $J = 8.9, 2.7, 1.0$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5,42 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3,97 – 3,90 (m, 1H), 3,79 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3,02 (ddd, $J = 13.3, 11.1, 2.5$ Hz, 2H), 2,13 – 2,07 (m, 2H), 1,66 – 1,59 (m, 2H). HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 542,0974, hallado 542,0984.

Ejemplo 7: (S)-4-(4-(prop-2-in-1-ilo)fenil)piperazina-1-carboxilato de 1,3-dioxo-7-(4-fenoxibenzoil)hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2(3H)-ilo

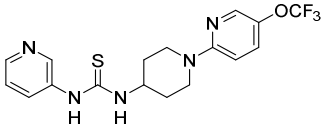
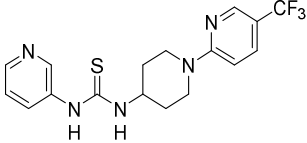
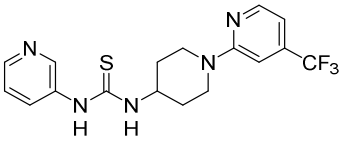
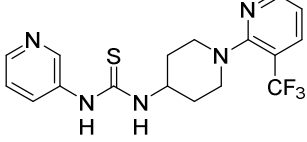
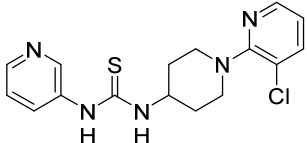
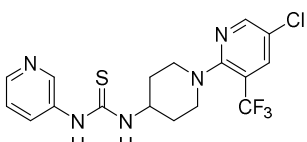


Preparación de (S)-4-(4-(prop-2-in-1-ilo)fenil)piperazina-1-carboxilato de 1,3-dioxo-7-(4-fenoxibenzoil)hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2(3H)-ilo

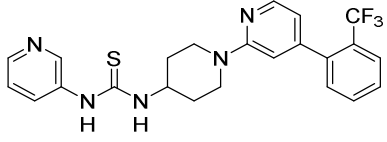
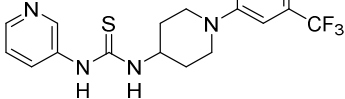
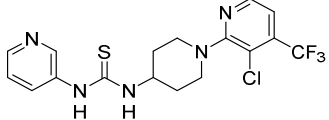
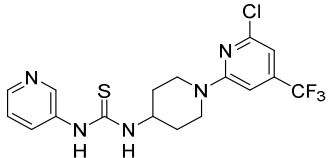
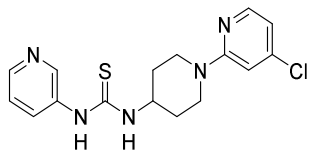
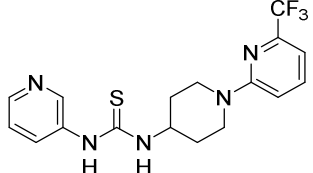


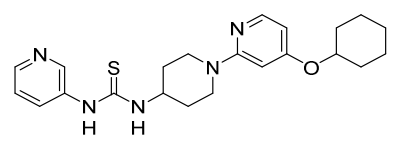
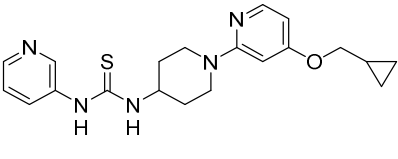
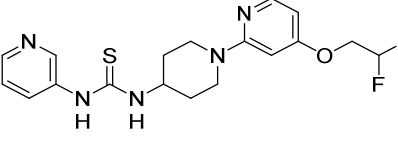
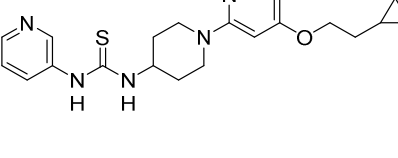
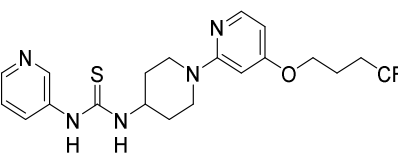
- Se disolvió (S)-4-(4-(prop-2-in-1-ilo)fenil)piperazina-1-carboxilato de 1,3-dioxohexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2(3H)-ilo (preparado según se indica por Cognetta, AB et al. Selective N-Hydroxyhydantoin Carbamate Inhibitors of Mammalian Serine Hydrolases. Chemistry & Biology 2015, 22, 928-937) (23 mg, 54 μ mol, 1 eq) en 200 μ l de DMF. Se añadieron ácido 4-fenoxibenzoico (12 mg, 54 μ mol, 1 eq), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI HCl) (16 mg, 82 μ mol, 1,5 eq), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (HOBt H₂O) (13 mg, 82 μ mol, 1,5 eq) y DIPEA (19 μ l, 110 μ mol, 2 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparatoria para producir (S)-4-(4-(prop-2-in-1-ilo)fenil)piperazina-1-carboxilato de 1,3-dioxo-7-(4-fenoxibenzoil)hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2(3H)-ilo (28 mg, 86%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ 7,43 – 7,37 (m, 4H), 7,19 (tt, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,09 – 7,06 (m, 2H), 7,03 – 7,01 (m, 2H), 6,94 – 6,88 (m, 4H), 4,64 (d, *J* = 2,5 Hz, 3H), 4,14 (s ancho, 1H), 4,12 (s ancho, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,22 – 2,91 (m, 8H), 2,51 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H). HRMS calculado para C₃₃H₃₁N₅O₇ [M+H]⁺ 610,2296, hallado 610,2298.
- 15 Ejemplos 8-85: Los ejemplos 8-85 se prepararon de forma similar a los ejemplos 1-7.
- Los ejemplos 9, 10, 20, 30, 31, 33, 35, 36, 44, 45, 61, 69-71, 73-85 son ejemplos de referencia, no parte de la invención.

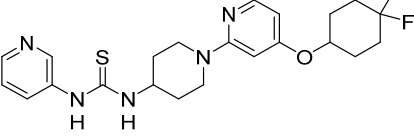
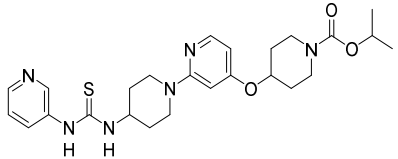
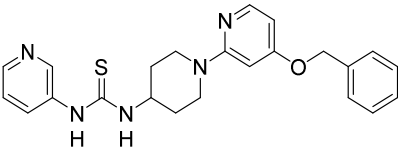
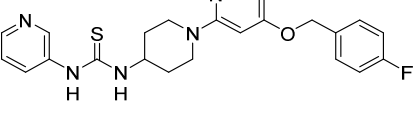
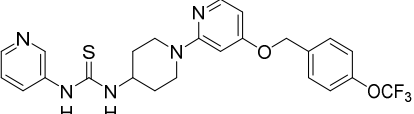
Ej.	Nombre	Estructura	RMN de ^1H (CDCl_3 , 600 MHz)	HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$
8	1-(1-(3-Cloro-5-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,56 – 8,47 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,63 (d, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,20 – 2,15 (m, 2H), 1,64 – 1,55 (m, 2H)	362,1205
9	1-(1-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-feniltiourea (ejemplo de referencia)		δ 8,35 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 7,33 – 7,30 (m, 1H), 7,24 – 7,17 (m, 2H), 5,89 (d, 1H), 4,61 – 4,55 (m, 1H), 4,04 – 3,89 (m, 2H), 3,10 – 3,05 (m, 2H), 2,23 – 2,19 (m, 2H), 1,58 – 1,47 (m, 2H)	415,0970
10	1-(1-(5-Etinilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea (ejemplo de referencia)		δ 8,52 – 8,48 (m, 2H), 8,27 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65 – 7,61 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 4,63 – 4,53 (m, 1H), 4,32 – 4,23 (m, 2H), 3,10 – 3,01 (m, 3H), 2,23 – 2,14 (m, 2H), 1,45 – 1,33 (m, 2H)	338,1 (LRMS)
11	1-(1-(5-Cloropiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,52 – 8,41 (m, 3H), 8,05 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,18 – 4,13 (m, 2H), 3,04 – 2,96 (m, 2H), 2,18 – 2,12 (m, 2H), 1,46 – 1,36 (m, 2H)	348,1044
12	1-(1-(5-Fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,50 – 8,47 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,70 – 7,67 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,13 – 4,07 (m, 2H), 3,03 – 2,96 (m, 2H), 2,19 – 2,13 (m, 2H), 1,49 – 1,39 (m, 2H)	332,1344

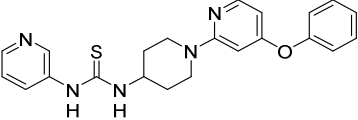
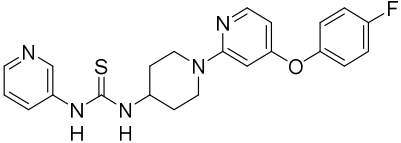
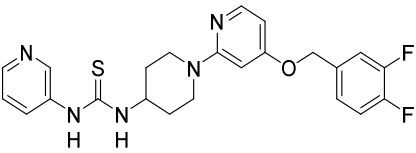
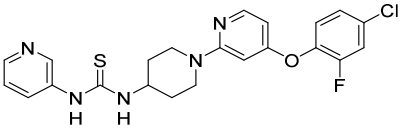
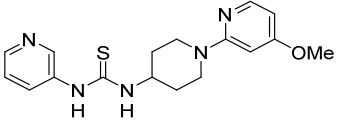
13	1-(Piridin-3-il)-3-(1-(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)tiourea		δ 8,54 – 8,51 (m, 2H), 8,07 – 8,06 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,63 – 7,59 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 5,79 (d, 1H), 4,61 – 4,53 (m, 1H), 4,25 – 4,19 (m, 2H), 3,08 – 3,02 (m, 2H), 2,22 – 2,17 (m, 2H), 1,45 – 1,37 (m, 2H)	398,126 7
14	1-(Piridin-3-il)-3-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)tiourea		δ 8,52 – 8,46 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,21 – 8,08 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,37 – 7,33 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,35 (d, 2H), 3,12 – 3,03 (m, 2H), 2,22 – 2,15 (m, 2H), 1,44 – 1,33 (m, 2H)	382,131 5
15	1-(Piridin-3-il)-3-(1-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)tiourea		δ 8,60 (d, 1H), 8,31 – 8,26 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,40 – 4,34 (m, 2H), 3,16 – 3,09 (m, 2H), 2,18 – 2,12 (m, 2H), 1,61 – 1,52 (m, 2H)	382,132 2
16	1-(Piridin-3-il)-3-(1-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)tiourea		δ 8,51 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,99 – 6,96 (m, 1H), 6,12 (d, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,52 (d, 2H), 3,04 (d, 2H), 2,21 – 2,14 (d, 2H), 1,63 – 1,54 (m, 2H)	382,131 3
17	1-(1-(3-Cloropiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,55 – 8,47 (m, 2H), 8,21 – 8,10 (m, 2H), 7,79 – 7,72 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,75 (d, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,24 – 2,15 (m, 2H), 1,66 – 1,55 (d, 2H)	348,105 5
18	1-(1-(5-Cloro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,50 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,56 – 3,48 (m, 2H), 3,06 – 3,00 (m, 2H), 2,20 – 2,45 (m, 2H), 1,60 – 1,52 (m, 2H)	416,092 2

19	1-(1-(6-Cloropiridin-3-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		(MeOD) δ 9,45 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01 – 7,87 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,68 (d, 2H), 2,92 – 2,80 (m, 2H), 2,00 – 1,90 (m, 2H), 1,60 – 1,46 (m, 2H)	348,104 9
20	1-(1-(3-Cloro-5-etinilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea (ejemplo de referencia)		δ 8,53 – 8,51 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,69 – 7,65 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,90 – 3,82 (m, 2H), 3,13 (s, 1H), 3,05 – 2,98 (m, 2H), 2,23 – 2,17 (m, 2H), 1,62 – 1,54 (m, 2H)	372,105 0
21	1-(1-(3-Fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,52 – 8,44 (m, 3H), 8,20 – 8,17 (m, 1H), 7,72 – 7,69 (m, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 2H), 6,08 (d, 1H), 4,62 – 4,53 (m, 1H), 4,28 – 4,22 (m, 2H), 3,14 – 3,07 (m, 2H), 2,22 – 2,16 (m, 2H), 1,48 (c, 2H)	400,122 4
22	1-(Piridin-3-il)-3-(1-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)piperidin-4-il)tiourea		δ 8,52 – 8,49 (m, 2H), 8,33 (d, 1H), 7,91 – 7,88 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,68 – 7,64 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,29 – 7,25 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,65 – 6,62 (m, 1H), 5,94 (d, 1H), 4,68 – 4,58 (m, 1H), 3,92 (d, 2H), 3,15 – 3,04 (m, 2H), 2,25 – 2,17 (m, 2H), 1,50 – 1,38 (m, 2H)	474,158 4
23	1-(Piridin-3-il)-3-(1-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)piperidin-4-il)tiourea		δ 8,50 – 8,39 (m, 3H), 8,30 (d, 1H), 7,79 – 7,75 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 4,65 – 4,56 (m, 1H), 3,90 – 3,83 (m, 2H), 3,13 – 3,04 (m, 2H), 2,20 – 2,13 (m, 2H), 1,46 – 1,37 (m, 2H)	474,158 0

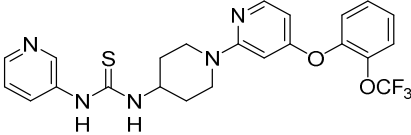
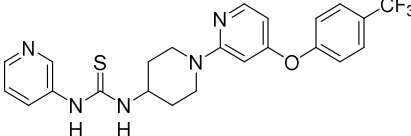
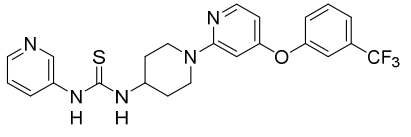
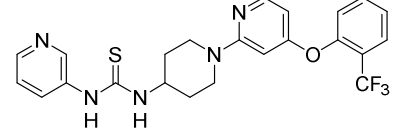
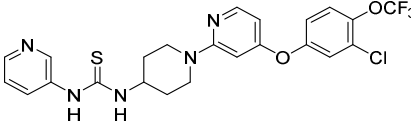
24	1-(piridin-3-il)-3-(1-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)piperidin-4-il)tiourea		δ 8,59 (s, 1H), 8,43 – 8,38 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,66 – 4,57 (m, 1H), 3,89 – 3,83 (m, 2H), 3,12 – 3,04 (m, 2H), 2,15 – 2,09 (m, 2H), 1,40 – 1,31 (m, 2H)	458,163 7
25	1-(1-(5-Cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,50 (s, 1H), 8,56 – 8,54 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,98 – 7,90 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,03 – 1,97 (m, 2H), 1,52 – 1,44 (m, 2H)	416,091 9
26	1-(1-(3-Cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		(MeOD) δ 8,60 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,07 – 8,04 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,27 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,83 – 3,75 (m, 2H), 3,09 – 3,00 (m, 2H), 2,22 – 2,14 (m, 2H), 1,80 – 1,70 (m, 2H)	416,093 0
27	1-(1-(6-Cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,51 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,00 – 7,90 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,34 – 4,22 (m, 2H), 3,17 – 3,04 (m, 2H), 2,05 – 1,98 (m, 2H), 1,52 – 1,43 (m, 2H)	416,091 9
28	1-(1-(4-Cloropiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,49 – 8,44 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,72 – 7,67 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,62 – 6,56 (m, 2H), 6,07 (d, 1H), 4,59 – 4,53 (m, 1H), 4,23 – 4,15 (m, 2H), 3,06 – 2,98 (m, 2H), 2,20 – 2,12 (m, 2H), 1,45 – 1,35 (m, 2H)	348,105 7
29	1-(Piridin-3-il)-3-(1-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)tiourea		δ 8,49 – 8,40 (m, 3H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,32 – 4,24 (m, 2H), 3,08 – 2,99 (m, 2H), 2,20 – 2,11 (m, 2H), 1,46 – 1,35 (m, 2H)	382,132 2

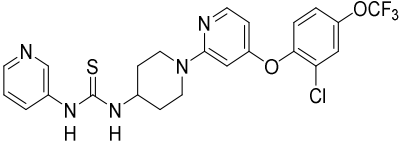
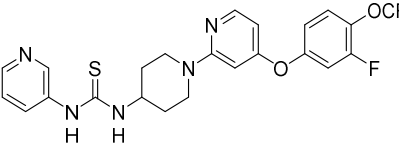
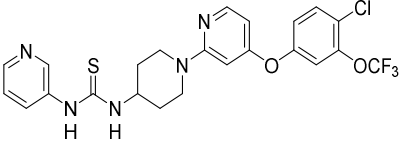
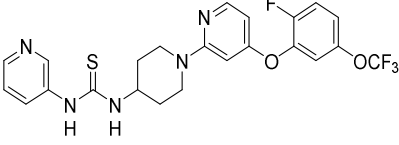
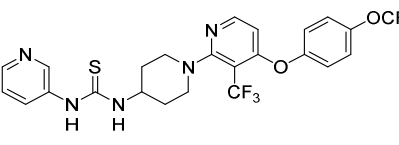
30	1-(1-(4-(Ciclohexiloxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea (ejemplo de referencia)		δ 8,50 – 8,41 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,27 – 6,21 (m, 2H), 6,10 (d, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,31 – 4,25 (m, 1H), 4,15 – 4,08 (m, 2H), 3,02 – 2,95 (m, 2H), 2,16 – 2,10 (m, 2H), 1,97 – 1,90 (m, 2H), 1,82 – 1,74 (m, 2H), 1,60 – 1,27 (m, 8H)	412,217 3
31	1-(1-(4-(Ciclopropilmetoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea (ejemplo de referencia)		δ 8,49 (s, 3H), 7,96 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,40 – 6,19 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,12 (d, 2H), 3,79 (d, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,19 – 2,06 (m, 2H), 1,40 (s, 2H), 1,27 – 1,19 (m, 1H), 0,67 – 0,61 (m, 2H), 0,36 – 0,30 (m, 2H)	384,186 1
32	1-(1-(4-(2,2-Difluoroetoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,54 – 8,34 (m, 3H), 8,02 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,32 – 5,93 (m, 4H), 4,54 (s, 1H), 4,24 – 4,08 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 2,21 – 2,04 (m, 2H), 1,40 – 1,33 (m, 2H)	394,151 8
33	1-(1-(4-(2-Ciclopropiletoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea (ejemplo de referencia)		δ 8,63 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,83 – 7,78 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,16 – 4,08 (m, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,02 – 2,94 (m, 2H), 2,15 – 2,09 (m, 2H), 1,65 (c, 2H), 1,46 – 1,36 (m, 2H), 0,85 – 0,77 (m, 1H), 0,50 – 0,45 (m, 2H), 0,12 – 0,07 (m, 2H)	398,201 9
34	1-(Piridin-3-il)-3-(1-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)tiourea		δ 8,52 – 8,41 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,20 (d, 2H), 6,09 (d, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,20 – 4,14 (m, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,04 – 2,97 (m, 2H), 2,34 – 2,24 (m, 2H), 2,18 – 2,11 (m, 2H), 2,06 – 2,00 (m, 2H), 1,45 – 1,35 (m, 2H)	440,173 1

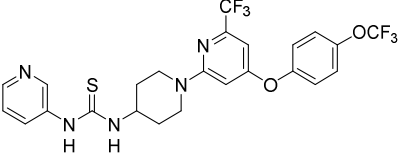
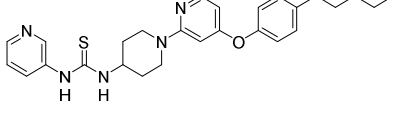
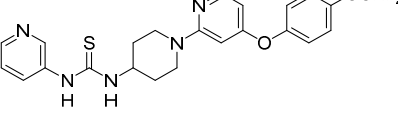
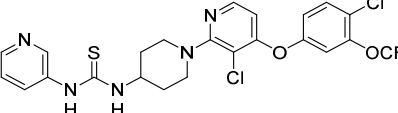
35	1-(1-(4-((4,4-Difluorociclohexil)oxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea (ejemplo referencia) de		δ 8,48 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,24 – 6,10 (m, 1H), 6,18 – 6,10 (m, 2H), 4,59 – 4,50 (m, 2H), 4,16 (d, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,21 – 1,84 (m, 10H), 1,48 – 1,37 (m, 2H)	448,198 3
36	4-((2-(4-(3-(Piridin-3-il)tioureido)piperidin-1-il)piridin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de isopropilo (ejemplo referencia) de		δ 8,50 – 8,44 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,14 – 6,06 (m, 2H), 4,95 – 4,89 (m, 1H), 4,59 – 4,48 (m, 2H), 4,16 (d, 2H), 3,71 – 3,62 (m, 2H), 3,46 – 3,37 (m, 2H), 3,05 – 2,96 (m, 2H), 2,19 – 2,11 (m, 3H), 1,94 – 1,83 (m, 2H), 1,78 – 1,68 (m, 2H), 1,46 – 1,35 (m, 2H), 1,24 (d, 6H)	499,249 3
37	1-(1-(4-(Benciloxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,51 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,43 – 8,39 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,80 – 7,76 (m, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 4H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 6,35 – 6,28 (m, 2H), 6,18 (d, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,52 (s, 1H), 4,15 – 4,08 (m, 2H), 3,03 – 2,93 (m, 2H), 2,15 – 2,08 (m, 2H), 1,44 – 1,35 (m, 2H)	420,185 9
38	1-(1-(4-((4-Fluorobenzil)oxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,52 – 8,41 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 1H), 7,40 – 7,29 (m, 3H), 7,09 – 7,04 (m, 2H), 6,28 (d, 1H), 6,21 – 6,15 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,18 – 4,09 (m, 2H), 3,03 – 2,94 (m, 2H), 2,17 – 2,10 (m, 2H), 1,44 – 1,36 (m, 2H)	438,176 6
39	1-(Piridin-3-il)-3-(1-(4-((4-(trifluorometoxi)bencil)oxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)tiourea		δ 8,47 (s, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,45 – 7,41 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 6,28 (d, 1H), 6,19 – 6,15 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,54 (s, 1H), 4,19 – 4,11 (m, 2H), 3,04 – 2,95 (m, 2H), 2,19 – 2,09 (m, 2H), 1,47 – 1,35 (m, 2H)	456,166 9

40	1-(1-(4-Fenoxipiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,49 (s, 1H), 8,47 – 8,44 (m, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,21 – 7,18 (m, 1H), 7,07 – 7,04 (m, 2H), 6,25 (d, 1H), 6,19 – 6,16 (m, 2H), 4,52 (s, 1H), 4,15 – 4,06 (m, 2H), 3,01 – 2,93 (m, 2H), 2,16 – 2,09 (m, 2H), 1,44 – 1,35 (m, 2H)	406,171 1
41	1-(1-(4-(4-Fluorofenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,48 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,81 – 7,71 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,12 – 7,02 (m, 4H), 6,23 – 6,14 (m, 3H), 4,55 (s, 1H), 4,17 – 4,08 (m, 2H), 3,05 – 2,97 (m, 2H), 2,20 – 2,11 (m, 2H), 1,48 – 1,36 (m, 2H)	424,161 4
42	1-(1-(4-((3,4-Difluorobencil)oxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,52 – 8,44 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,25 – 7,09 (m, 3H), 6,26 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 6,03 (d, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,54 (s, 1H), 4,19 – 4,13 (m, 2H), 3,05 – 2,97 (m, 2H), 2,18 – 2,11 (m, 2H), 1,46 – 1,37 (m, 2H)	456,166 9
43	1-(1-(4-(4-Cloro-2-fluorofenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,52 – 8,43 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,12 – 7,07 (m, 1H), 7,04 – 6,99 (m, 1H), 6,14 – 6,12 (m, 1H), 6,07 – 6,02 (m, 2H), 4,54 (s, 1H), 4,19 – 4,08 (m, 2H), 3,05 – 2,94 (m, 2H), 2,19 – 2,10 (m, 2H), 1,46 – 1,35 (m, 2H)	458,122 1
44	1-(1-(4-Metoxipiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea (ejemplo referencia) de		δ 8,62 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,82 – 7,78 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,15 – 4,08 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,01 – 2,95 (m, 2H), 2,15 – 2,10 (m, 2H), 1,40 (c, 2H)	344,154 5

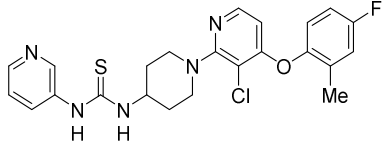
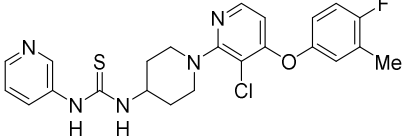
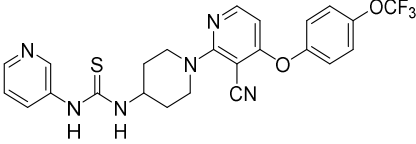
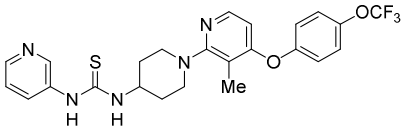
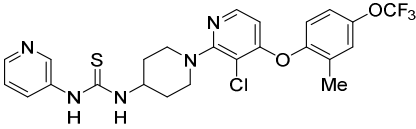
45	1-(1-(4-Fenilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,71 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,05 – 8,02 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 3H), 7,36 – 7,31 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,07 (d, 2H), 3,17 – 3,08 (m, 2H), 2,06 – 2,00 (m, 2H), 1,59 – 1,50 (m, 2H)	390,175 8
46	1-(1-(4-(4-Metoxifenil)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea (ejemplo de referencia)		δ 10,11 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,25 – 7,97 (m, 3H), 7,79 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,71 – 6,67 (m, 1H), 4,68 – 4,59 (m, 1H), 4,01 – 3,91 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,43 – 3,32 (m, 2H), 2,14 – 2,05 (m, 2H), 1,77 – 1,66 (m, 2H)	420,186 3
47	1-(1-(4-(4-Fluorofenil)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 9,66 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,19 – 8,16 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,84 – 7,79 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,13 – 7,08 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 4,65 – 4,56 (m, 1H), 3,90 – 3,84 (m, 2H), 3,23 – 3,15 (m, 2H), 2,19 – 2,11 (m, 2H), 1,63 – 1,55 (m, 2H)	408,166 3
48	1-(1-(4-(3,4-Difluorofenil)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,63 – 8,24 (m, 4H), 7,81 (s, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 1H), 7,67 – 7,58 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 7,00 – 6,95 (m, 1H), 6,68 – 6,60 (m, 1H), 6,55 – 6,35 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,92 (d, 2H), 3,16 – 3,07 (m, 2H), 2,26 – 2,15 (m, 2H), 1,55 – 1,42 (m, 2H)	426,157 0
49	1-(Piridin-3-il)-3-(1-(4-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)tiourea		δ 8,47 – 8,46 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,94 – 6,92 (m, 1H), 6,21 – 6,18 (m, 2H), 6,15 (d, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,17 – 4,09 (m, 2H), 3,04 – 2,95 (m, 2H), 2,19 – 2,10 (m, 2H), 1,45 – 1,36 (m, 2H)	490,152 7

50	1-(Piridin-3-il)-3-(1-(4-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)tiourea		δ 8,50 – 8,46 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 3H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 6,01 (d, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,18 – 4,10 (m, 2H), 3,04 – 2,95 (m, 2H), 2,19 – 2,10 (m, 2H), 1,45 – 1,35 (m, 2H)	490,152 7
51	1-(Piridin-3-il)-3-(1-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)tiourea		δ 8,50 – 8,44 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,64 – 7,59 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,16 – 7,10 (m, 2H), 6,23 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,19 – 4,13 (m, 2H), 3,05 – 2,97 (m, 2H), 2,19 – 2,12 (m, 2H), 1,47 – 1,35 (m, 2H)	474,157 7
52	1-(Piridin-3-il)-3-(1-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)tiourea		δ 8,48 – 8,43 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,75 – 7,70 (m, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 2H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,18 – 4,11 (m, 2H), 3,05 – 2,96 (m, 2H), 2,19 – 2,11 (m, 2H), 1,45 – 1,36 (m, 2H)	474,158 2
53	1-(Piridin-3-il)-3-(1-(4-(2-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)tiourea		δ 8,53 – 8,35 (m, 3H), 8,05 – 8,01 (m, 1H), 7,77 – 7,67 (m, 2H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,28 – 6,13 (m, 3H), 4,54 (s, 1H), 4,22 – 4,07 (m, 2H), 3,08 – 2,96 (m, 2H), 2,21 – 2,09 (m, 2H), 1,49 – 1,36 (m, 2H)	474,157 9
54	1-(1-(4-(3-Cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,53 – 8,47 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,23 – 6,21 (m, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,89 (d, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,23 – 4,14 (m, 2H), 3,07 – 2,96 (m, 2H), 2,22 – 2,14 (m, 2H), 1,47 – 1,36 (m, 2H)	524,114 2

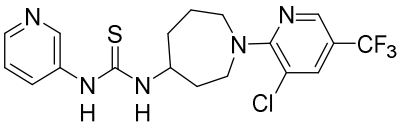
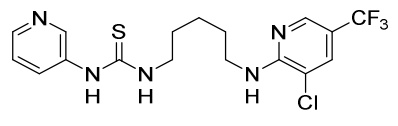
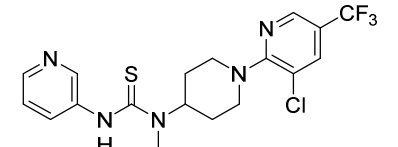
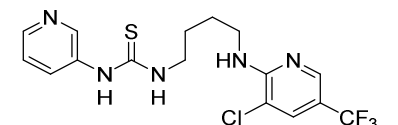
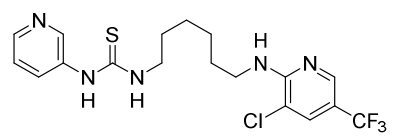
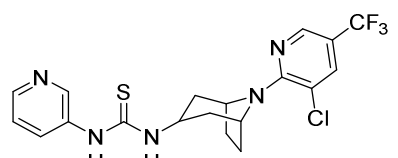
55	1-(1-(4-(2-Cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,50 – 8,47 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,70 – 7,66 (m, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 2H), 7,17 – 7,12 (m, 2H), 6,18 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,99 (d, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,19 – 4,13 (m, 2H), 3,06 – 2,94 (m, 2H), 2,21 – 2,13 (m, 2H), 1,46 – 1,37 (m, 2H)	524,114 2
56	1-(1-(4-(3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,55 – 8,49 (m, 2H), 8,07 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 – 7,61 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,32 – 7,28 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,22 – 4,15 (m, 2H), 3,07 – 2,99 (m, 2H), 2,21 – 2,14 (m, 2H), 1,47 – 1,37 (m, 2H)	508,143 8
57	1-(1-(4-(4-Cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,52 – 8,47 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,71 – 7,67 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 7,07 – 7,05 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,21 – 6,17 (m, 2H), 5,99 (d, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,21 – 4,13 (m, 2H), 3,06 – 2,96 (m, 2H), 2,22 – 2,11 (m, 2H), 1,47 – 1,34 (m, 2H)	524,113 7
58	1-(1-(4-(2-Fluoro-5-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,55 – 8,47 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 7,10 – 7,02 (m, 2H), 6,24 – 6,12 (m, 2H), 5,92 – 5,85 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,23 – 4,14 (m, 2H), 3,09 – 2,97 (m, 2H), 2,24 – 2,12 (m, 2H), 1,47 – 1,35 (m, 2H)	508,143 1
59	1-(Piridin-3-il)-3-(1-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)tiourea		δ 8,54 – 8,46 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,27 – 7,22 (m, 2H), 7,11 – 7,06 (m, 2H), 6,22 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,73 – 3,63 (m, 2H), 3,12 – 3,02 (m, 2H), 2,23 – 2,12 (m, 2H), 1,62 – 1,51 (m, 2H)	558,139 8

60	1-(Piridin-3-il)-3-(1-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)tiourea		δ 8,55 – 8,49 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,42 – 8,34 (m, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 7,13 – 7,03 (m, 2H), 6,52 – 6,46 (m, 1H), 6,28 – 6,23 (m, 1H), 5,91 – 5,83 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,27 – 4,17 (m, 2H), 3,10 – 2,98 (m, 2H), 2,22 – 2,14 (m, 2H), 1,46 – 1,33 (m, 2H)	558,140 3
61	1-(1-(4-(4-Pentilfenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea (ejemplo de referencia)		δ 8,53 – 8,46 (m, 2H), 8,01 – 7,91 (m, 2H), 7,70 – 7,63 (m, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 7,20 – 7,15 (m, 2H), 6,99 – 6,92 (m, 2H), 6,20 – 6,14 (m, 2H), 5,93 (d, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,16 – 4,07 (m, 2H), 3,04 – 2,95 (m, 2H), 2,63 – 2,57 (m, 2H), 2,17 – 2,11 (m, 2H), 1,66 – 1,59 (m, 2H), 1,46 – 1,28 (m, 6H), 0,90 (t, J = 7,0 Hz, 3H)	476,249 3
62	1-(1-(4-(4-(Difluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,49 – 8,43 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,73 – 7,69 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,16 – 7,12 (m, 2H), 7,16 – 7,03 (m, 2H), 6,50 (t, 1H), 6,17 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,16 – 4,09 (m, 2H), 3,03 – 2,94 (m, 2H), 2,18 – 2,09 (m, 2H), 1,45 – 1,34 (m, 2H)	472,162 0
63	1-(1-(3-Cloro-4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,55 – 8,52 (m, 2H), 8,03 (d, 2H), 7,69 – 7,65 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,07 – 7,05 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,84 – 3,76 (m, 2H), 3,09 – 2,98 (m, 2H), 2,26 – 2,17 (m, 2H), 1,69 – 1,57 (m, 2H)	558,075 4

64	1-(1-(3-Cloro-4-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,55 – 8,52 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69 – 7,65 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 5,94 (d, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,85 – 3,77 (m, 2H), 3,08 – 3,00 (m, 2H), 2,27 – 2,19 (m, 2H), 1,67 – 1,58 (m, 2H)	542,104 0
65	1-(1-(3-Cloro-4-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,55 – 8,50 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,72 – 7,67 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,35 – 7,31 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,85 – 3,76 (m, 2H), 3,09 – 3,00 (m, 2H), 2,27 – 2,19 (m, 2H), 1,68 – 1,58 (m, 2H)	558,074 3
66	1-(1-(3-Cloro-4-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,50 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 7,09 – 7,06 (m, 1H), 6,99 – 6,96 (m, 1H), 6,95 – 6,92 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,85 – 3,73 (m, 2H), 3,08 – 3,00 (m, 2H), 2,22 – 2,17 (m, 2H), 1,68 – 1,60 (m, 2H)	524,114 2
67	1-(1-(3-Cloro-4-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,56 – 8,45 (d, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,33 – 7,29 (m, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,12 – 6,05 (d, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,84 – 3,75 (m, 2H), 3,08 – 2,98 (m, 2H), 2,27 – 2,22 (m, 2H), 1,70 – 1,59 (m, 2H)	524,113 1
68	1-(1-(3-Cloro-4-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,55 – 8,49 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,72 – 7,67 (d, 1H), 7,40 – 7,37 (m, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,06 – 7,04 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,06 – 5,97 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,84 – 3,76 (m, 2H), 3,08 – 2,99 (m, 2H), 2,26 – 2,18 (m, 2H), 1,68 – 1,57 (m, 2H)	542,103 9

69	1-(1-(3-Cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea (ejemplo referencia) de		δ 8,56 – 8,42 (m, 3H), 7,94 (d, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,82 – 3,74 (m, 2H), 3,06 – 2,97 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,24 – 2,18 (m, 2H), 1,70 – 1,60 (m, 2H)	472,137 7
70	1-(1-(3-Cloro-4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea (ejemplo referencia) de		δ 8,54 – 8,46 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,00 – 6,88 (m, 3H), 6,16 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,81 – 3,72 (m, 2H), 3,07 – 2,97 (m, 2H), 2,25 – 2,18 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,69 – 1,60 (m, 2H)	472,138 1
71	1-(1-(3-Ciano-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,85 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,40 – 8,34 (m, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,01 – 7,97 (m, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 3H), 7,16 – 7,12 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 4,64 – 4,53 (m, 1H), 4,35 – 4,27 (m, 2H), 3,27 – 3,18 (m, 2H), 2,26 – 2,19 (m, 2H), 1,66 – 1,56 (m, 2H)	515,148 4
72	1-(1-(3-Metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,58 – 8,49 (m, 2H), 8,04 – 7,98 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 6,33 (d, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,49 – 3,34 (m, 2H), 3,09 – 2,93 (m, 2H), 2,29 – 2,08 (m, 5H), 1,50 – 1,32 (m, 2H)	504,167 7
73	1-(1-(3-Cloro-4-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea (ejemplo referencia) de		δ 8,54 – 8,48 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,76 – 7,70 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,15 – 7,12 (m, 1H), 7,09 – 7,05 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,14 (d, 2H), 4,54 (s, 1H), 3,83 – 3,75 (m, 2H), 3,07 – 2,97 (m, 2H), 2,25 – 2,19 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,70 – 1,58 (m, 2H)	538,129 0

74	1-(1-(4-(4-Metoxifenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea		δ 8,47 – 8,32 (m, 3H), 7,97 (d, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,00 – 6,97 (m, 2H), 6,92 – 6,88 (m, 2H), 6,20 (d, 1H), 6,15 – 6,12 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,13 – 4,05 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,00 – 2,93 (m, 2H), 2,15 – 2,09 (m, 2H), 1,44 – 1,34 (m, 2H)	436,181 4
75	1-(Piridin-3-il)-3-(1-(4-(p-toliloxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)tiourea (ejemplo referencia) de		δ 8,50 – 8,46 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,00 – 7,95 (m, 1H), 7,72 – 7,67 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,19 – 7,15 (m, 2H), 6,96 – 6,93 (m, 2H), 6,18 – 6,15 (m, 2H), 6,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,15 – 4,08 (m, 2H), 3,03 – 2,94 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,17 – 2,10 (m, 2H), 1,45 – 1,34 (m, 2H)	420,185 8
76	1-(1-(4-Acetilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea (ejemplo referencia) de		δ 8,48 – 8,43 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,72 – 7,67 (m, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,97 – 6,94 (m, 1H), 6,10 (d, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,32 – 4,25 (m, 2H), 3,10 – 3,01 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,21 – 2,15 (m, 2H), 1,46 – 1,37 (m, 2H)	356,154 6
77	1-(1-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea		δ 8,37 (s, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,26 – 7,24 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,10 (t, 1H), 3,99 – 3,93 (m, 3H), 3,05 (t, 2H), 2,15 – 2,05 (m, 2H), 1,58 (d, 2H)	400,116 3
78	1-(Piridin-3-il)-3-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)tiourea (ejemplo referencia) de		δ 8,55 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,46 – 8,45 (m, 2H), 7,62 – 7,57 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 5,71 (d, 1H), 4,82 – 4,77 (m, 2H), 4,69 – 4,61 (m, 1H), 3,16 – 3,08 (m, 2H), 2,25 – 2,03 (m, 2H), 1,39 – 1,31 (m, 2H)	382,127 0
79	1-(Piridin-3-il)-3-(1-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)piperidin-4-il)tiourea (ejemplo referencia) de		δ 8,52 – 8,40 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,46 (d, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,26 (d, 2H), 1,49 – 1,40 (m, 2H)	382,127 1

80	1-(1-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)azepan-4-il)-3-(piridin-3-il)tiourea (ejemplo referencia) de		δ 8,44 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,26 – 8,24 (m, 1H), 7,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,34 – 6,25 (m, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,85 – 3,80 (m, 1H), 3,77 – 3,73 (m, 1H), 3,52 – 3,43 (m, 2H), 2,23 – 2,18 (m, 1H), 2,05 – 1,84 (m, 4H), 1,79 – 1,71 (m, 1H)	430,108 1
81	1-(5-((3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)pentil)-3-(piridin-3-il)tiourea (ejemplo referencia) de		δ 8,51 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,25 – 8,23 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,36 (t, 1H), 3,69 – 3,58 (m, 2H), 3,52 – 3,48 (m, 2H), 1,70 – 1,62 (m, 2H), 1,45 – 1,39 (m, 2H)	418,108 9
82	1-(1-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)-1-metil-3-(piridin-3-il)tiourea (ejemplo referencia) de		δ 8,45 (d, 1H), 8,40 – 8,38 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 5,57 – 5,47 (m, 1H), 4,21 – 4,15 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,08 – 3,00 (m, 2H), 1,98 – 1,84 (m, 4H)	430,108 7
83	1-(4-((3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)butil)-3-(piridin-3-il)tiourea (ejemplo referencia) de		δ 8,49 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 3,71 – 3,63 (m, 2H), 3,56 – 3,51 (m, 2H), 1,73 – 1,64 (m, 4H)	404,093 3
84	1-(6-((3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)hexil)-3-(piridin-3-il)tiourea (ejemplo referencia) de		δ 8,51 – 8,49 (m, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,25 – 8,23 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,36 (t, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,52 – 3,46 (m, 2H), 1,69 – 1,57 (m, 4H), 1,45 – 1,34 (m, 4H)	432,124 4
85	1-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-8-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-(piridin-3-il)tiourea (ejemplo referencia) de		δ 8,47 – 8,44 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 5,83 – 5,74 (m, 1H), 4,99 – 4,89 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 2,19 – 2,11 (m, 2H), 2,08 – 1,99 (m, 2H), 1,95 – 1,88 (m, 2H), 1,66 – 1,57 (m, 2H)	442,108 9

II. Evaluación biológica

Se examinaron los compuestos para evaluar su actividad ABHD12 usando los ensayos siguientes.

ABPP competitivo basado en gel para el tratamiento inhibitor *in vitro* de proteomas:

- 5 Los ensayos de ABPP basados en gel se realizaron tal como se ha informado anteriormente (Bachovchin, DA et al. Superfamily-wide portrait of serine hydrolase inhibitory ability could by library-versus-library screening. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2010, 107, 20941-20946). Los proteomas de células o tejidos (50 µl, 1 mg/ml) se trataron con FP-Rh (concentración final 1 µM) o JJH350 (concentración final 2 µM) durante 45 min a 37 °C. Para las muestras marcadas con FP-Rh, las reacciones se inactivaron mediante la adición de 20 µl de tampón de carga 4X SDS-PAGE. Los 30 µl de las muestras inactivadas se cargaron en gel para su análisis. Para muestras marcadas con (S)-4-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)piperazina-1-carboxilato de 1,3-dioxo-7-(4-fenoxibenzoil)hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2(3H)-ilo (JJH350), se utilizó cicloadición de azida-alquino catalizado con cobre (CuAAC) para visualizar las proteínas marcadas siguiendo el protocolo indicado. En resumen, se premezclaron rodamina-PEG3-N₃ (1 µl/reacción, 1,25 mM en DMSO), CuSO₄ (1 µl/reacción, 50 mM en H₂O), TBTA (3 µl/reacción, 1,7 mM en DMSO/t-BuOH [1:4, v/v]) y tris(2-carboxietil)fosfina (TCEP) (1 µl/reacción, 50 mM en H₂O, recién preparada). Inmediatamente se añadieron 6 µl de esta mezcla de reactivos "click" a cada muestra marcada con JJH350 (50 µl, 1 mg/ml) y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Las reacciones se inactivaron mediante la adición de 20 µl de tampón de carga 4X SDS-PAGE. Los 40 µl de las muestras inactivadas se cargaron en un gel para su análisis.
- 20 Después de la separación por SDS-PAGE (acrilamida al 10%), las muestras se visualizaron mediante barrido de fluorescencia en gel utilizando el sistema ChemiDoc MP (Bio-Rad). Las intensidades de las bandas se cuantificaron utilizando el programa informático Image Lab (5.2.1) (Bio-Rad).

ABPP competitivo basado en gel para el tratamiento con inhibidores *in vivo*:

- 25 Se homogeneizaron con un homogeneizador Dounce tejidos de ratones tratados con inhibidores en DPBS (1 ml para medio cerebro, bazo e hígado, y 1,5 ml para pulmón) operación seguida de centrifugado a baja velocidad (1400 x g, 3 min, 4 °C) para eliminar residuos. Para el marcado con FP-Rh, se añadieron 2 µl de FP-Rh 50 µM a 50 µl del lisado de tejido completo obtenido anteriormente (2 µM final) y se incubó durante 20 min a temperatura ambiente. Para el marcado con JJH350, se añadió 1 µl de JJH350 500 µM a 50 µl del lisado de tejido completo obtenido anteriormente (10 µM final) y se incubó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadieron 1,5 ml de DPBS frío a cada muestra marcada con sonda y se centrifugaron a 16.000 x g durante 45 min a 4 °C. El sedimento de membrana resultante se resuspendió en DPBS frío y las concentraciones de proteína se ajustaron a 1 mg/ml utilizando el kit de ensayo de proteínas Bio-Rad DC. Para las muestras marcadas con FP-Rh, las reacciones se inactivaron mediante la adición de 20 µl de tampón de carga 4X SDS-PAGE y los 30 µl de las muestras inactivadas se cargaron en un gel para su análisis. Para las muestras marcadas con (S)-4-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)piperazina-1-carboxilato de 1,3-dioxo-7-(4-fenoxibenzoil)hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2(3H)-ilo (JJH350), las reacciones de CuAAC se realizaron tal como se ha descrito anteriormente y las reacciones se inactivaron mediante la adición de 20 µl de tampón de carga 4X SDS-PAGE. Los 40 µl de las muestras inactivadas se cargaron en gel para su análisis.

Ensayo de hidrólisis Lyso-PS:

- La actividad de lipasa liso-PS de ABHD12 se determinó tal como se ha descrito anteriormente (Blankman, J. L., Long, J. Z., Trauger, S. A., Siuzdak, G. & Cravatt, B. F. ABHD12 controls brain lysophosphatidylserine pathways that are deregulated in a murine model of the neurodegenerative disease PHARC. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 110, 1500-1505, doi:10.1073/pnas.1217121110 (2013)) con algunas modificaciones secundarias. Las concentraciones de proteoma se ajustaron a 0,25 mg/ml (membrana HEK293T que sobreexpresa ABHD12) o 0,5 mg/ml (membrana de cerebro de ratón) en solución salina tamponada con fosfato de Duibecco (DPBS) (80 µl/reacción). Se añadieron 20 µl de liso-PS 17:1 500 µM en DPBS a cada reacción (concentración final 100 µM) y se incubaron a 37 °C. Después de 30 min, la reacción se inactivó con 400 µl de CHCl₃/MeOH 2:1 (v/v) con 1 nmol de 15:0 FFA como patrón interno. La mezcla se agitó y se centrifugó a 1.400 x g para separar la fase acuosa de la orgánica. La fase orgánica se analizó por CL-EM (1200 LC/MSD, Agilent Technologies). La separación del analito se realizó utilizando una columna Gemini C18 de 50 mm x 4,6 mm 5 µm (Phenomenex) acoplada a una precolumna (Gemini: C18: 4 x 3 mm). Los disolventes de CL fueron los siguientes: tampón A, H₂O:MeOH (95:5, v/v) con el 0,1% de NH₄OH (v/v); y tampón B, iPrOH:MeOH:H₂O (60:35:5, v/v/v) con el 0,1% de NH₄OH (v/v). El procedimiento de CL consistió en 0,1 ml/min de tampón B al 20% durante 1,0 min, 0,4 ml/min en modo isocrático de tampón B al 100% durante 7 min y equilibrio con 0,5 ml/min de tampón A al 100% durante 3 min. Los análisis de EM se realizaron usando una fuente de ionización por electropulverización (ESI) en modo de iones negativos para medir la formación del producto. Los datos de EM se adquirieron en el modo de monitorización de iones seleccionados a m/z 267,20 para 17:1 FFA y m/z 241,20 para 15:0 FFA.

El porcentaje de inhibición enzimática a 10 mM y los datos de CI₅₀ de estos ensayos se muestran en la tabla 1

Los ejemplos 5-7, 9, 10, 20, 30, 31, 33, 35, 36, 44, 45, 61, 69-71, 73-85 son ejemplos de referencia, no parte de la invención.

Tabla 1

Ej.	% de inhibición a 10 μ M (ABPP gel_ muestra de JJH350 frente a membrana cerebral)	CI ₅₀ (ABPP gel_ muestra de JJH350 frente a membrana cerebral)	CI ₅₀ (ensayo basado en sustrato_lisado HEK que sobreexpresa ABHD12)
1	A	*	*
2	A	**	**
3	A	***	***
4		***	***
5			***
6		**	
7			
8	A		
9	A		
10	C (a 2 μ M)		
11	A		
12	A		
13	A		
14	A	*	*
15	A	**	*
16	C	*	*
17	B		
18	A		
19	D		
20	B (a 2 μ M)		
21	A		
22	A		
23	A		
24	B		
25	A	*	*
26	A	**	**
27	A	**	**
28	A	*	*
29	A	**	**
30	A	*	
31	A	*	
32	B		
33	A		
34	A		
35	A		
36	B		
37	A	*	
38	A		
39	A		
40	A	*	*
41	A	*	*
42	A		
43	A		
44	B	*	
45	C	*	
46	D		
47	A		
48	A		
49	A		
50	A		
51	A	**	**
52	A		
53	A		
54	A		**
55	A		
56	A		
57	A	**	**
58	A		
59	A	*	*

60	D		
61	A		
62	A		
63		***	
64		***	
65		***	***
66		***	**
67		***	**
68		***	
69		**	
70		**	
71		**	**
72		***	***
73		***	
74		*	*
75		*	
76	C	*	
77	C		
78	B		
79	D		
80	B		
81	A		
82	B		
83	C		
84	B		
85	B		

*** Cl₅₀ es inferior o igual a 100 nM; ** Cl₅₀ es superior a 100 nM e inferior a 1 µM; * Cl₅₀ es superior o igual a 1 µM e inferior o igual a 25 µM.
A = % de inhibición es superior o igual al 75%; B = % de inhibición es superior o igual al 50% e inferior al 75%; C = % de inhibición es superior o igual al 25% e inferior al 50%; D = % de inhibición es superior o igual al 0% e inferior al 25%.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula (I);

en la que:

cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -OR³ y fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

cada R³ se selecciona independientemente de entre haloalquilo C₁₋₆, fenilo o -alquil C₁₋₆-fenilo, en el que el fenilo o el -alquil C₁₋₆-fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

y

n es 0, 1, 2 o 3;

o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

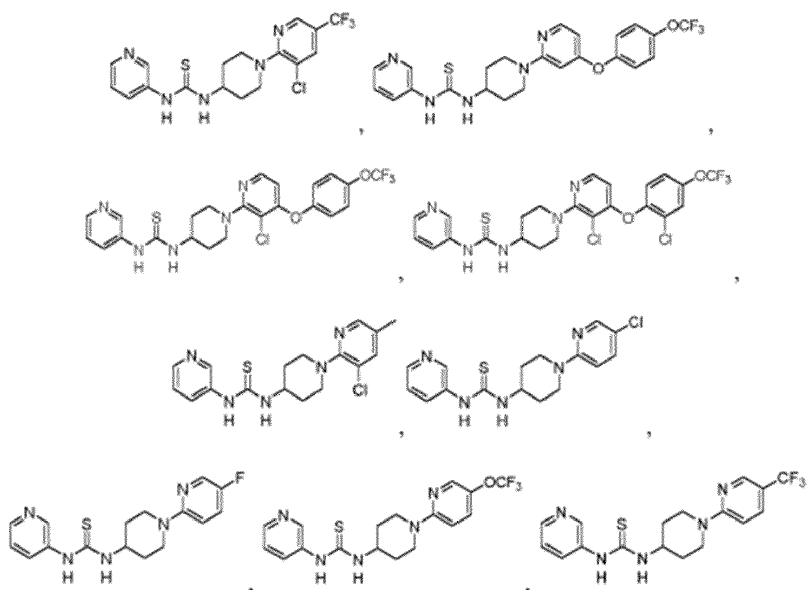
2. El compuesto de la reivindicación 1, o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 o 2.

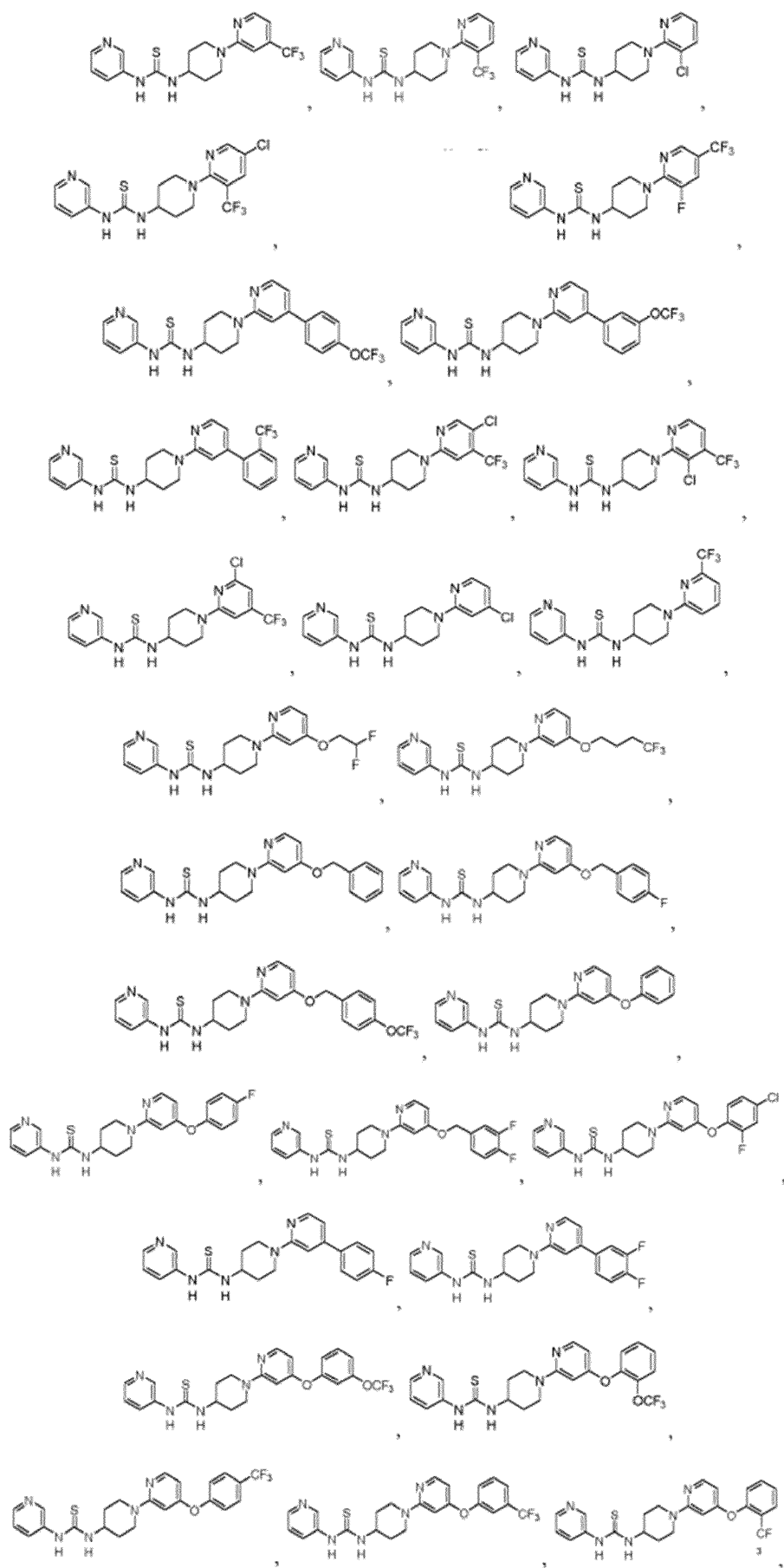
3. El compuesto de la reivindicación 1, o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1.

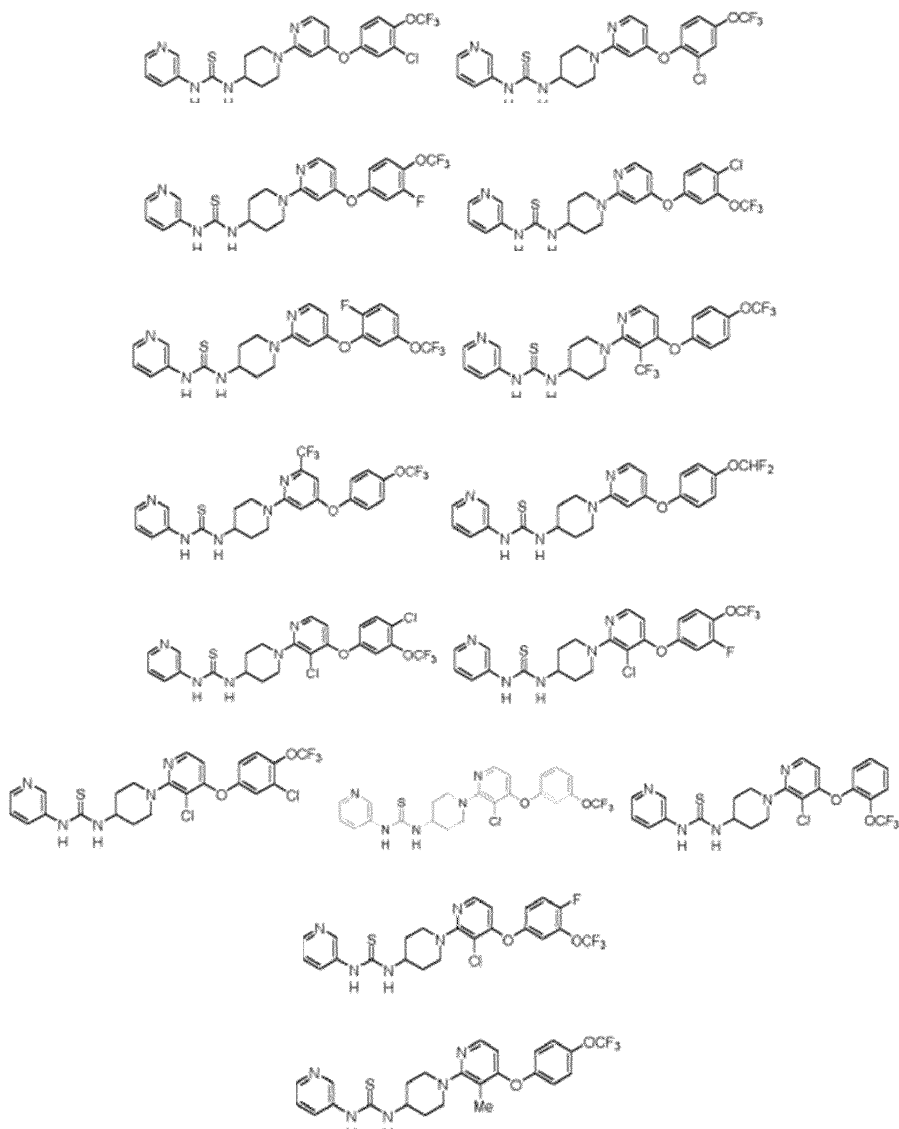
4. El compuesto de la reivindicación 1, o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2.

5. El compuesto de la reivindicación 1, o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 0.

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







5 o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o un solvato, N-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.