

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 971 502**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.05.2020** **PCT/US2020/032721**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.11.2020** **WO20232153**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2020** **E 20729547 (8)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2023** **EP 3968994**

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

30 Prioridad:

14.05.2019 US 201962847804 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.06.2024

73 Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (100.0%)
Ottiliavej 9
2500 Valby, DK

72 Inventor/es:

GRICE, CHERYL A.;
MOODY, JEANNE V.;
BUZARD, DANIEL J. y
CISAR, JUSTIN S.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 971 502 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 producción y uso de los mismos

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de ABHD12.

ANTECEDENTES

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

Ogasawara et al., Journal of medicinal chemistry, vol 62, Nº3, febrero de 2019, 1643-1656 divulga inhibidores de ABHD12 potentes y selectivos.

Ogasawara et al., Nature chemical biology, vol. 14, Nº 12, noviembre de 2018, 1099-1108 divulga inhibidores de ABHD12 de tiourea.

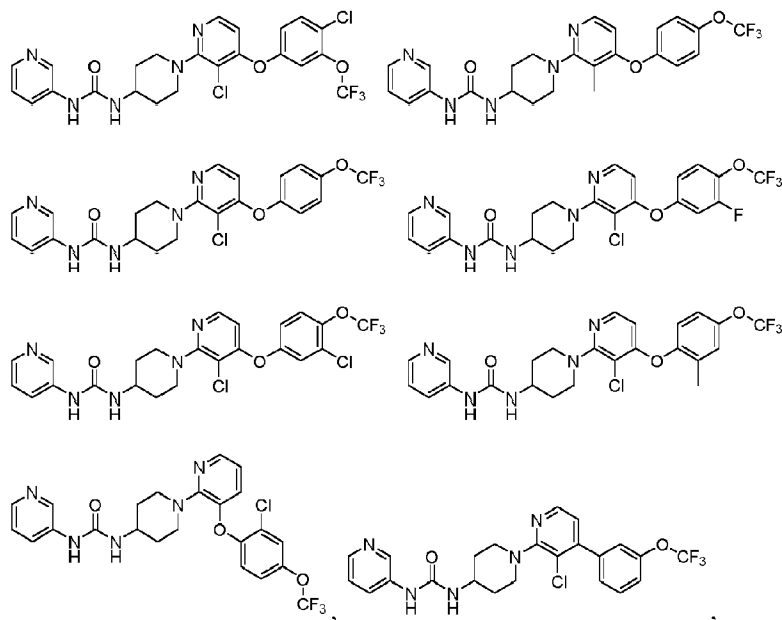
El documento US 2013/331396 divulga compuestos de piperazinilo y piperidinilurea que son útiles como inhibidores de FAAH.

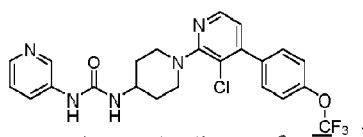
El documento WO2019/222267 divulga compuestos y composiciones útiles como moduladores de ABHD12.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

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 así 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 ABHD12 en animales de sangre caliente tales como seres humanos.

Un aspecto según la invención es un compuesto seleccionado de entre:





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Otra forma de realización según la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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.

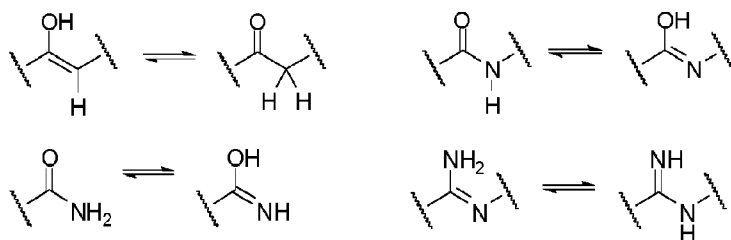
15 Tal como se utilizan en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un agente" incluye una pluralidad de dichos agentes, y la referencia a "la célula" incluye la referencia a una o más células (o a una pluralidad de células) y equivalentes de las mismas. Cuando en el presente documento se usan intervalos para propiedades físicas, tales como el peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, se pretende que estén incluidas en los mismos 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 hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico), y por lo tanto el número o intervalo numérico varía entre el 1% y el 15% del número o intervalo numérico indicado. La expresión "que comprende" (y términos y expresiones relacionadas tales como "comprender" o "comprende" o "que tiene" o "que incluye") no se pretende que excluya lo que en otras determinadas formas de realización, por ejemplo, una forma de realización de cualquier composición de materia, composición, procedimiento, o proceso, o similar, descrita en el presente documento, puede "consistir en" o "consistir esencialmente en" las características descritas.

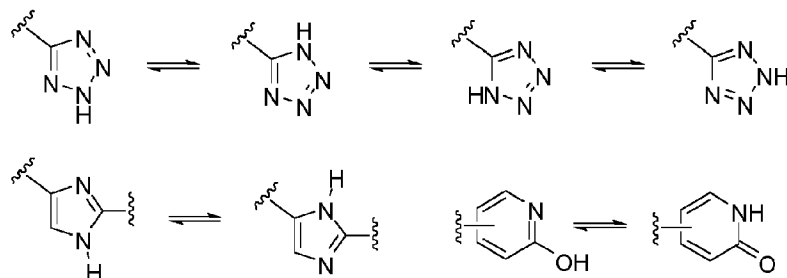
Definiciones

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

35 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 por la presente divulgación. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces alqueno, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que la presente divulgación incluya isómeros geométricos tanto *E* como *Z* (por ejemplo, *cis* o *trans*). Asimismo, se pretende que incluya también todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras, y todas las formas tautoméricas. La expresión "isómero geométrico" se refiere a los isómeros geométricos *E* o *Z* (por ejemplo, *cis* o *trans*) de un doble enlace de alqueno. El término "isómero posicional" se refiere a isómeros estructurales alrededor de un anillo central, tales como isómeros *orto*, *meta* y *para* alrededor de un anillo de benceno.

45 Un "tautómero" se refiere a una molécula en la que es posible un desplazamiento de protones 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 relación 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:





5

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

10

"Sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son indeseables desde el punto de vista biológico o desde otro punto de vista, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso, y similares. También se incluyen sales que se forman con ácidos orgánicos tales como ácidos mono- y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanosicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanosicos, ácidos alcanodiosicos, 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 S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66: 1-19 (1997)). Las sales de adición de ácidos de compuestos básicos se preparan poniendo en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal.

30

"Sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son indeseables desde el punto de vista biológico o desde otro punto de vista. 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, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilendianilina, *N*-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliaminas, y similares. Véase Berge et al., anteriormente.

40

Tal como se utilizan en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" o "paliar" o "mejorar" se usan indistintamente en el presente documento. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, pero sin limitación, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por "beneficio terapéutico" se entiende la erradicación o 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 de tal manera que se observe una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente todavía esté afectado por el trastorno subyacente. Para lograr un 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, incluso aunque no se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad.

50

La referencia a procedimientos de tratamiento mediante terapia o cirugía o diagnóstico *in vivo* de la presente descripción debe interpretarse como una referencia a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en esos procedimientos.

5 Compuestos

Los compuestos descritos en el presente documento son moduladores de ABHD12. Los compuestos 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 descritos en el presente documento, y las composiciones que comprenden estos compuestos, estimulan el sistema inmunológico 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. **Preparación de compuestos**

Los compuestos utilizados en las reacciones descritas en el presente documento se producen según técnicas de síntesis orgánica, a partir de productos químicos disponibles comercialmente y/o de compuestos descritos en la literatura química. Los "sustancias químicas comercialmente disponibles" se obtienen de fuentes comerciales estándar que incluyen Acros Organics (Geel, Bélgica), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, incluidas Sigma Chemical y Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, Reino Unido), Ark Pharm, Inc. (Libertyville, IL), Avocado Research (Lancashire, Reino Unido), BDH Inc. (Toronto, Canada), 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 aumentada (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2ª edición (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4ª edición (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7ª edición (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2ª edición (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, en 8 volúmenes; "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 a través de los índices de sustancias químicas conocidas preparados por el Chemical Abstract Service de la American Chemical Society, que están disponibles en la mayor parte de las bibliotecas públicas y universitarias, así como a través de bases de datos en línea (la American Chemical Society, Washington, D.C.). Los productos químicos que se conocen pero que no están disponibles comercialmente en los catálogos se preparan opcionalmente por empresas de síntesis química personalizadas, proporcionando muchas de las empresas de suministro de productos químicos estándar (por ejemplo, los enumerados anteriormente) servicios de síntesis personalizados. Una referencia para la preparación y selección de sales farmacéuticas de los compuestos descritos en el presente documento es P. H. Stahl y C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

Formas adicionales de compuestos divulgados en el presente documento Isómeros

Además, en algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento existen como isómeros geométricos. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento poseen uno o más dobles enlaces. Los compuestos presentados en el presente documento incluyen todos los isómeros *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, *entgegen* (E) y *zusammen* (Z), así como las correspondientes mezclas de los mismos. 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 configuración S. Los compuestos descritos en el presente documento incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas, y epiméricas, así como sus mezclas correspondientes. En formas de realización adicionales de los compuestos y procedimientos proporcionados en el presente documento, las mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, resultantes de una única etapa preparativa, combinación o interconversión, son útiles para las aplicaciones descritas en el presente documento. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento se preparan como enantiómeros ópticamente puros mediante resolución cromatográfica quiral de la mezcla racémica. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento se preparan como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. En algunas formas de realización, se prefieren los complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). En algunas formas de realización, los diastereómeros tienen diferentes 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 en la solubilidad. En algunas formas de realización, después se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no dé como resultado una racemización.

Compuestos marcados

En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento existen en sus formas marcadas isotópicamente. En algunas formas de realización, los procedimientos divulgados en el presente documento incluyen procedimientos para tratar enfermedades mediante la administración de 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 citados en el presente documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente 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 incorporan 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 de carbono-14, es decir, ^{14}C , son isótopos particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos pesados tales como el deuterio, es decir, ^2H , produce determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción de los requisitos de dosificación. En algunas formas de realización, los compuestos marcados isotópicamente, sales, ésteres, solvatos, hidratos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos se preparan mediante cualquier procedimiento adecuado.

En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento se marcan mediante otros medios, incluyendo, pero sin limitación, el uso de cromóforos o restos fluorescentes, marcadores bioluminiscentes, o marcadores 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 base adecuado y aislando la sal así formada.

Solvatos

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

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

Composiciones farmacéuticas

En determinadas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento se administran como una sustancia química pura. En algunas formas de realización, un compuesto 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 la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar tal como se describe, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21ª ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

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

Una forma de realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto descrito en el presente documento, 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 descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

Estas formulaciones incluyen aquellas adecuadas para administración 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 un caso determinado dependerá del grado y la gravedad de la afección que se está tratando y de la naturaleza del compuesto en particular que se está utilizando. Por ejemplo, las composiciones descritas se formulan como una dosis unitaria y/o se formulan para administración 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 un compuesto divulgado, como principio activo, en una mezcla con un vehículo orgánico o inorgánico o excipiente adecuado para aplicaciones externas, enterales o parenterales. En algunas formas de realización, el principio activo se formula, por ejemplo, con los vehículos habituales no tóxicos farmacéuticamente aceptables para comprimidos, microgránulos, cápsulas, supositorios, disoluciones, emulsiones, suspensiones, y cualquier otra forma adecuada para su uso. El compuesto objeto activo se incluye en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o el estado de la enfermedad.

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

En formas de dosificación sólidas para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos, y similares), la composición objeto se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico 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 croscopolidona, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, 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 sódico, 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 tampón. En algunas formas de realización, las composiciones sólidas de un tipo similar también se emplean como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

En algunas formas de realización, un comprimido se obtiene mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. En algunas formas de realización, los comprimidos prensados se preparan usando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato de almidón sódico o carboximetilcelulosa sódica reticulada), tensioactivo o agente dispersante. En algunas formas de realización, los comprimidos moldeados se producen 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 líquida 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 tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ciclodextrinas, y mezclas de los mismos.

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

En algunas formas de realización, las formulaciones para administración rectal o vaginal se presentan como un supositorio, y se preparan mezclando una composición objeto con uno o más excipientes o vehículos adecuados no irritantes que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorios, o un salicilato,

y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal, y por lo tanto se derretirá en la cavidad corporal y liberará el agente activo.

5 Las formas de dosificación para administración transdérmica de una composición objeto incluyen polvos, pulverizaciones, ungüentos, 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.

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

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

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

25 Las composiciones y los compuestos divulgados en el presente documento se administran alternativamente mediante aerosol. Esto se realiza preparando un aerosol acuoso, una preparación liposomal 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 debido a que minimizan la exposición del agente al cizallamiento, lo que da como resultado la degradación de los compuestos contenidos en las composiciones objeto. Normalmente, un aerosol acuoso se produce formulando una disolución 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 objeto en particular, pero normalmente 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.

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

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. Una fluidez adecuada se mantiene, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

50 También se contemplan formulaciones farmacéuticas enterales que incluyen un compuesto divulgado, un material entérico y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo. Los materiales entéricos se refieren a polímeros que son sustancialmente insolubles en el entorno ácido del estómago, y que son predominantemente solubles en fluidos intestinales a pH específicos. El intestino delgado es la parte del tubo digestivo (intestino) que se encuentra entre el estómago y el intestino grueso, e incluye el duodeno, el yeyuno y el íleon. El pH del duodeno es aproximadamente 5,5, el pH del yeyuno es aproximadamente 6,5 y el pH del íleon distal es aproximadamente 7,5. 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), poli(acetato-ftalato de vinilo) (PVAP), acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), acetato-trimelitato de celulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-

succinato de celulosa, acetato-hexahidroftalato de celulosa, propionato-ftalato de celulosa, acetato-maleato de celulosa, acetato-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 (serie Gantrez ES), copolímero de metacrilato de etilo-metacrilato de metilo-etilacrilato de clorotrimetilamonio, resinas naturales tales como zeína, goma laca y copal coloforio, y varios 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*.

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

Las composiciones farmacéuticas se administran de forma apropiada a la enfermedad que se ha de tratar (o prevenir). Una dosis apropiada y una duración y frecuencia de administración adecuadas se determinarán 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 apropiados 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 completas o parciales más frecuentes, o mayor tiempo sin enfermedad y/o supervivencia general, o una disminución de la gravedad de los síntomas. Las dosis óptimas generalmente se determinan usando modelos experimentales y/o ensayos clínicos. En algunas formas de realización, la dosis óptima depende de la masa corporal, el peso, o el volumen de sangre del paciente.

Las dosis orales normalmente varían de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1000 mg, una a cuatro veces, o más, por día.

Procedimientos

En el presente documento se describen 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, tal como un compuesto descrito en el presente documento. En algunas formas de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto descrito en el presente documento en el que el compuesto es un inhibidor de ABHD12. En algunas formas de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto descrito en el presente documento 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 actividad de ABHD12 en un paciente. En algunas formas de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto descrito en el presente documento en el que el compuesto es selectivo para inhibir ABHD12 en comparación con la inhibición de otras serina hidrolasas. En algunas formas de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto descrito en el presente documento en el que el compuesto es 10, 100 o 1000 veces selectivo en la inhibición de ABHD12 en comparación con la inhibición de otras serina hidrolasas.

En otra forma de realización se proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o un solvato, hidrato, tautómero, N-óxido o una 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 se proporciona un procedimiento para tratar un trastorno neuropsiquiátrico en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o un solvato, hidrato, tautómero, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra forma de realización se proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad autoinmunitaria en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o un solvato, hidrato, tautómero, N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra forma de realización se proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad neuroinflamatoria en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o un solvato, hidrato, tautómero, N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra forma de realización se proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad neurodegenerativa en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o un solvato, hidrato, tautómero, N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra forma de realización se proporciona un

procedimiento para tratar cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En otra forma de realización se proporciona un procedimiento para tratar cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o un solvato, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es un agente inmunoterapéutico.

10 En algunas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento estimula el sistema inmunológico de un paciente para tratar una enfermedad. En algunas formas de realización se proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o un solvato, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la administración del compuesto estimula el sistema
15 inmunológico del paciente. En otra forma de realización se proporciona un procedimiento para tratar cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o un solvato, *N*-óxido, estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la administración del compuesto estimula el sistema inmunológico del paciente. En
20 otra forma de realización se proporciona un procedimiento para tratar cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o un solvato, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la administración del compuesto inicia una respuesta inmunitaria.

25 En otra forma de realización se proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad infecciosa en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o un solvato, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es un agente inmunoterapéutico.

30 En otra forma de realización se proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad infecciosa en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o un solvato, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la administración del compuesto estimula el sistema inmunológico del paciente. En otra forma de
35 realización se proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad infecciosa en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o un solvato, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la administración del compuesto estimula el sistema inmunológico del paciente. En otra forma de realización se proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad infecciosa en un paciente que lo necesita, que comprende
40 administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o un solvato, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la administración del compuesto 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 específicos descritos en el presente documento.

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

También se contemplan en el presente documento terapias de combinación, por ejemplo, la coadministración de un compuesto 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
60 combinación incluye, pero sin limitación, la acción farmacocinética o farmacodinámica conjunta 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 (normalmente semanas, meses o años dependiendo de la combinación seleccionada). Se pretende que la terapia de combinación abarque la administración de múltiples agentes

terapéuticos de forma secuencial, es decir, en la que cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, de una forma sustancialmente simultánea.

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

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

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

Los siguientes ejemplos se proporcionan meramente como ilustrativos de diversas formas de realización, y no deben interpretarse como limitativos de la invención.

EJEMPLOS

Listado de abreviaturas

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

ACN o MeCN

acetonitrilo

Bn

bencilo

BOC o Boc

carbamato de terc-butilo

CDI

1,1'-carbonildiimidazol

Cy

ciclohexilo

DCE

dicloroetano (ClCH₂CH₂Cl)

	DCM	
	diclorometano (CH_2Cl_2)	
5	DIPEA o DIEA	
	diisopropiletilamina	
	DMAP	
10	4-(<i>N,N</i> -dimetilamino)piridina	
	DMF	
15	dimetilformamida	
	DMA	
20	<i>N,N</i> -dimetilacetamida	
	DMSO	
	dimetilsulfóxido	
25	equiv.	
	equivalente(s)	
	Et	
30	etilo	
	EtOH	
35	etanol	
	EtOAc	
	acetato de etilo	
40	HATU	
	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio	
45	HPLC	
	cromatografía líquida de alta resolución	
	LAH	
50	hidruro de aluminio y litio	
	Me	
55	metilo	
	MeOH	
	metanol	
60	EM	
	espectroscopía de masas	

NMM

N-metilmorfolina

RMN

resonancia magnética nuclear

PMB

para-metoxibencilo

TEA

triethylamina

TFA

ácido trifluoroacético

THF

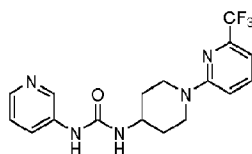
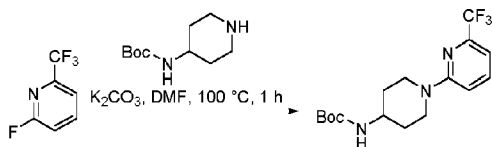
tetrahidrofurano

TLC

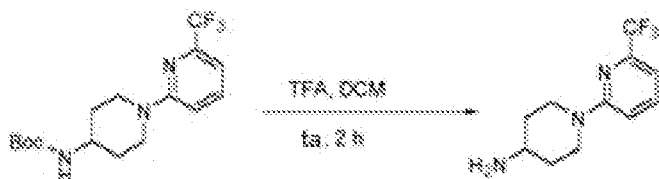
cromatografía de capa fina

I. Síntesis química

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

Ejemplo 1: 1-(Piridin-3-il)-3-(1-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)urea**Etapa 1: Preparación de 1-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de t-butilo**

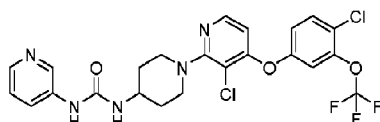
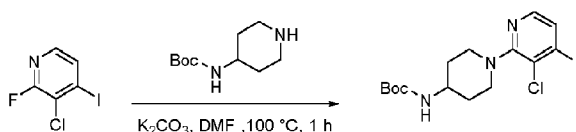
Una mezcla de 2-fluoro-6-(trifluorometil)piridina (82 mg, 0,50 mmol, 1,00 equiv.) y *N*-(piperidin-4-il)carbamato de *t*-butilo (100 mg, 0,50 mmol, 1,00 equiv.) y K_2CO_3 (138 mg, 1,00 mmol, 2,00 equiv.) en DMF (3 ml) se agitó durante 1 h a 100 °C. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *t*-butilo (155 mg, 90%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 346 $[M+H]^+$.

Etapas 2: Preparación de 1-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-amina

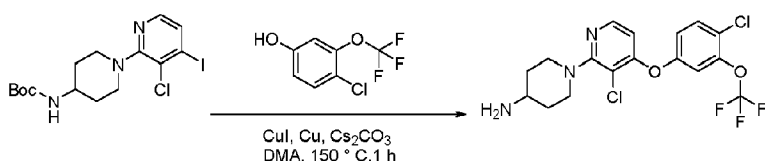
Una solución de 1-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de t-butilo (155 mg, 0,50 mmol, 1,00 equiv.) en TFA (1 ml) y DCM (5 ml) se agitó durante 2 h a ta. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó a pH 9 con $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar 1-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-amina (100 mg, 91%) en forma de un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 246 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 3: Preparación de 1-(piridin-3-il)-3-(1-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)urea

A una mezcla agitada de 1-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-amina (74 mg, 0,30 mmol, 1,00 equiv.) y Cs_2CO_3 (98 mg, 0,30 mmol, 1,00 equiv.) en ACN (5 ml) se añadió 3-isocianatopiridina (36 mg, 0,30 mmol, 1,00 equiv.) en porciones a ta en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (150 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-(piridin-3-il)-3-(1-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)urea (19,9 mg, 18%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 9.32 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 5.6$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 2.04 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.54 (dd, $J_1 = 20.0$ Hz, $J_2 = 11.2$ Hz, 2H). LCMS (ESI, m/z): 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

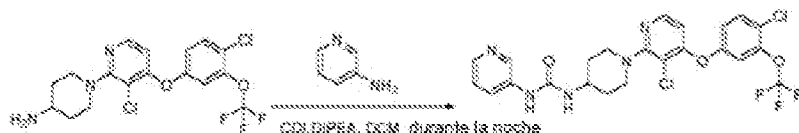
Ejemplo 2: 1-(1-(3-cloro-4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea**Etapas 1: Preparación de (1-(3-cloro-4-yodopiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de t-butilo**

Se cargó un matraz con 3-cloro-2-fluoro-4-yodopiridina (2,57 g, 0,01 mol, 1,00 equiv.), piperidin-4-il)carbamato de t-butilo (2,00 g, 0,01 mol, 1,00 equiv.), DMF (15 ml) y K_2CO_3 (2,76 g, 0,02 mmol, 2,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 h a 100 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 100 ml de agua helada. El sólido se aisló por filtración y se secó para proporcionar 3,50 g (80% de rendimiento) de (1-(3-cloro-4-yodopiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de t-butilo como un sólido blanquecino. LCMS (ESI, m/z): 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

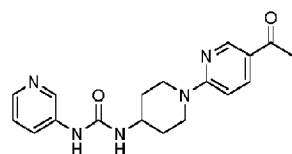
Se cargó un matraz con 1-(3-cloro-4-yodopiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de t-butilo (400 mg, 0,91 mmol, 1,00 equiv.), 4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenol (387 mg, 1,83 mmol, 2,00 equiv.), CuI (86,8 mg, 0,46 mmol, 0,50 equiv.), Cu (29,2 mg, 0,46 mmol, 0,50 equiv.), Cs₂CO₃ (890 mg, 2,73 mmol, 3,00 equiv.) y DMA (5 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a 150 °C antes de enfriar a ta. La solución resultante se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 200 mg (52% de rendimiento) de 1-(3-cloro-4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-amina como un sólido blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 422 [M+H]⁺.

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

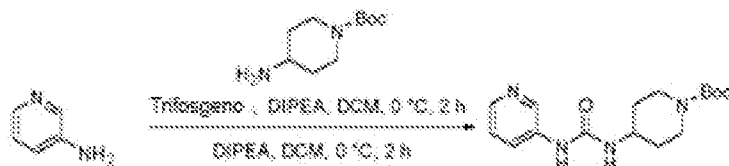


Se cargó un matraz con piridin-3-amina (49,0 mg, 0,52 mmol, 2,00 equiv.), DIEA (67,2 mg, 0,52 mmol, 2,00 equiv.), CDI (100 mg, 0,62 mmol, 2,40 equiv.) y DCM (5 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a ta antes de la adición de 1-(3-cloro-4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-amina (109 mg, 0,26 mmol, 1,00 equiv.) y DIPEA (100,6 mg, 0,78 mmol, 3,00 equiv.). La mezcla se agitó durante la noche a ta. La mezcla resultante se diluyó con DCM (25 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida. El producto bruto (100 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 17,3 mg (14% de rendimiento) de 1-(1-(3-cloro-4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) 8.57 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.98 - 7.95 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.85 - 3.79 (m, 3H), 3.15 - 3.04 (m, 2H), 2.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 1.73 - 1.70 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 542 [M+H]⁺.

Ejemplo 3: 1-(1-(5-Acetilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea

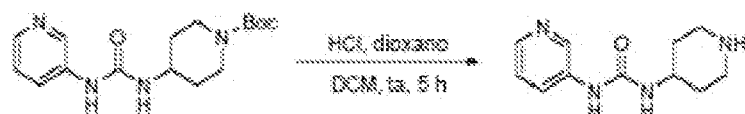


Etapas 1: Preparación de 4-(3-(piridin-3-il)ureido)piperidin-1-carboxilato de t-butilo



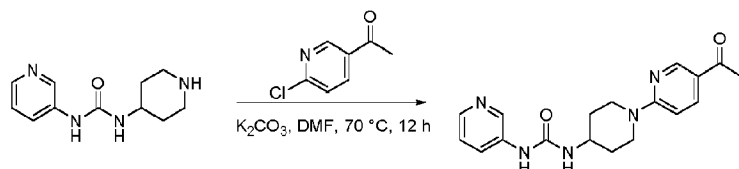
Se cargó un matraz con piridin-3-amina (2,35 g, 25,0 mmol, 1,00 equiv.), DIPEA (6,46 g, 49,9 mmol, 2,00 equiv.) y DCM (100 ml). Se añadió una solución de trifosgeno (2,96 g, 9,98 mmol, 0,400 equiv.) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h antes de concentrar a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (100 ml) y se añadió una solución de DIPEA (6,46 g, 49,9 mmol, 2,00 equiv.) y 4-aminopiperidina-1-carboxilato de t-butilo (5,00 g, 25,0 mmol, 1,00 equiv.) a la reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h antes de inactivarse con agua (100 ml). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 100 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa para proporcionar 4,27 g (53% de rendimiento) de 4-(3-(piridin-3-il)ureido)piperidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de un aceite amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 321 [M+H]⁺.

Etapas 2: Preparación de 1-(piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea



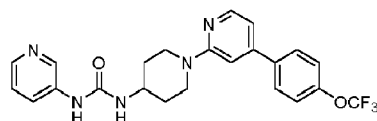
Se cargó un matraz con 4-(3-(piridin-3-il)ureido)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (4,27 g, 13,3 mmol, 1,00 equiv.), HCl (20 ml, 4 M en dioxano) y DCM (100 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 3,33 g (bruto) de 1-(piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea en forma de un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 221 $[M+H]^+$.

Etapas 3: Preparación de 1-(1-(5-acetilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea

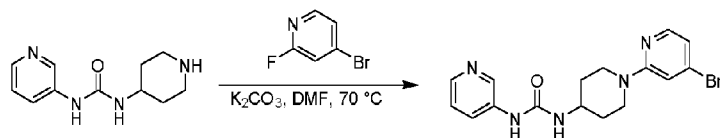


Se cargó un matraz con 1-(piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea (150 mg, 0,681 mmol, 1,00 equiv.), 1-(6-cloropiridin-3-il)etan-1-ona (96,0 mg, 0,681 mmol, 1,00 equiv.), K_2CO_3 (138 mg, 1,361 mmol, 2,00 equiv.) y DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 70 °C antes de inactivarse con agua (20 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 52,1 mg (17% de rendimiento) de 1-(1-(5-acetilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea como un sólido amarillo. 1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 4.8 Hz, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 6.88 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 4.14 - 3.94 (m, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.07 (dd, J = 13.1 Hz, 3.7 Hz, 2H), 1.57 - 1.43 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 340 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4: 1-(Piridin-3-il)-3-(1-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)piperidin-4-il)urea



Etapas 1: Preparación de 1-(1-(4-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea



Se cargó un matraz con 1-(piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea (943 mg, 4,5 mmol, 1,5 equiv.) (tal como se preparó en el Ejemplo 10, Etapas 1-2), 4-bromo-2-fluoropiridina (500 mg, 3,0 mmol, 1 equiv.), K_2CO_3 (789,00 mg, 6,00 mmol, 2,00 equiv.) y DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 70 °C antes de inactivarse con agua (20 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna C-18 para proporcionar 1-(1-(4-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea (900 mg, 84%) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 376 $[M+H]^+$.

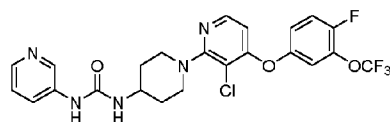
Etapas 2: Preparación de 1-(piridin-3-il)-3-(1-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)piperidin-4-il)urea



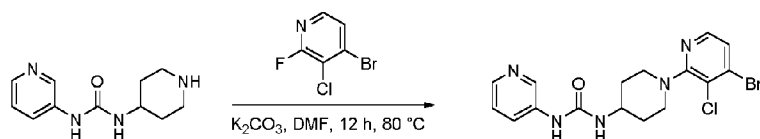
Una mezcla de 1-(1-(4-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea (200,00 mg, 0,53 mmol, 1,00 equiv.), ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (131,35 mg, 0,63 mmol, 1,20 equiv.), $Pd(dppf)Cl_2$ (77,79 mg, 0,10 mmol, 0,20 equiv.) y K_2CO_3 (146,93 mg, 1,06 mmol, 2,00 equiv.) en H_2O (1,00 ml) y dioxano (4,00 ml) se agitaron durante 2 h a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna C-18 y HPLC preparativa para proporcionar 1-(piridin-3-il)-3-(1-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)piperidin-4-il)urea (12,20 mg, 5%) como un

sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.59 - 8.53 (m, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 2H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 2H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.64 - 1.50 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo 5: 1-(1-(3-Cloro-4-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea

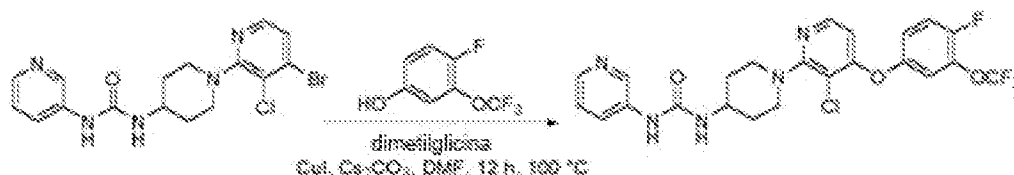


10 Etapa 1: Preparación de 1-(1-(4-bromo-3-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea



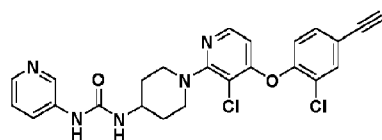
Se cargó un matraz con 4-bromo-3-cloro-2-fluoropiridina (1,00 g, 4,76 mmol, 1,00 equiv.), 1-(piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea (1,15 g, 5,24 mmol, 1,10 equiv.) (tal como se preparó en el Ejemplo 3, Etapas 1-2), K_2CO_3 (1,98 g, 14,3 mmol, 3,00 equiv.) y DMF (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 80 °C antes de inactivarse con agua (30 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa para proporcionar 750 mg (rendimiento del 38%) de 1-(1-(4-bromo-3-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

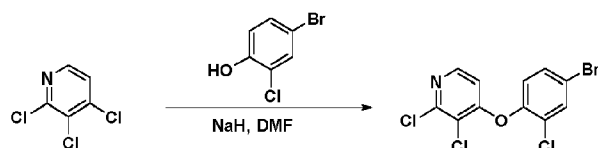


Se cargó un matraz con 1-(1-(4-bromo-3-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea (65,0 mg, 0,158 mmol, 1,00 equiv.), 4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenol (34,0 mg, 0,174 mmol, 1,10 equiv.), Cs_2CO_3 (155 mg, 0,474 mmol, 3,00 equiv.), dimetilglicina (5,00 mg, 0,0474 mmol, 0,300 equiv.), CuI (3,00 mg, 0,0158 mmol, 0,100 equiv.) y DMF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 100 °C en atmósfera de N_2 , se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera (3 x 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 7,4 mg (9% de rendimiento) de 1-(1-(3-cloro-4-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea como un sólido blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 8.11 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 7.93 - 7.85 (m, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 3H), 3.00 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 1.96 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.66 - 1.51 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 526 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40 Ejemplo 6: 1-(1-(3-Cloro-4-(2-cloro-4-etinilfenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea

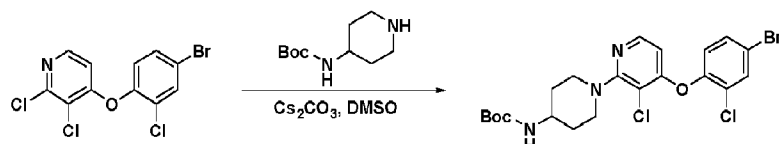


40 Etapa 1: Preparación de 4-(4-bromo-2-clorofenoxi)-2,3-dicloropiridina



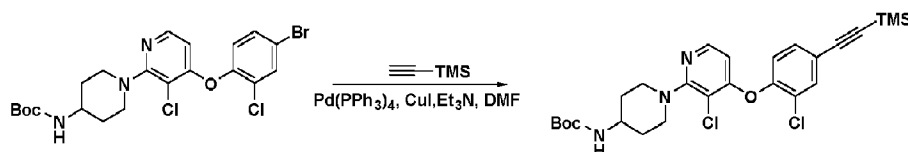
Una mezcla de 4-bromo-2-clorofenol (632 mg, 3,0 mmol, 1,0 equiv.) y NaH (123 mg, 3,0 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se añadió 2,3,4-tricloropiridina (500 mg, 2,70 mmol, 0,90 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 100 °C, se inactivó con agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna C-18 para proporcionar 4-(4-bromo-2-clorofenoxi)-2,3-dicloropiridina (500 mg, 46%) en forma de un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 352 [M+H]⁺.

Etapa 2: Preparación de (1-(4-(4-bromo-2-clorofenoxi)-3-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de t-butilo



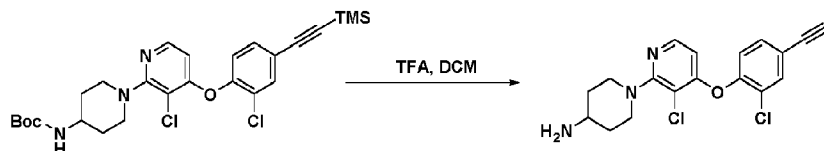
Una mezcla de 4-(4-bromo-2-clorofenoxi)-2,3-dicloropiridina (300 mg, 0,84 mmol, 1,0 equiv.), N-(piperidin-4-il)carbamato de t-butilo (510 mg, 2,54 mmol, 3,0 equiv.) y Cs₂CO₃ (443 mg, 1,35 mmol, 1,60 equiv.) en DMSO (5,00 ml) se agitó durante la noche a 100 °C y se inactivó con agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna C-18 para proporcionar (1-(4-(4-bromo-2-clorofenoxi)-3-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de t-butilo (120,00 mg, 27%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 516 [M+H]⁺.

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

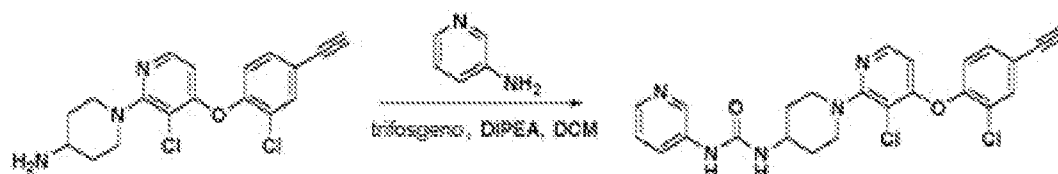


Una mezcla de (1-(4-(4-bromo-2-clorofenoxi)-3-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de t-butilo (100 mg, 0,19 mmol, 1,00 equiv.), trimetilsililacetileno (190 mg, 1,93 mmol, 10,00 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (45 mg, 0,039 mmol, 0,2 equiv.), CuI (7 mg, 0,039 mmol, 0,2 equiv.) y Et₃N (59 mg, 0,58 mmol, 3 equiv.) en DMF (2,00 ml) se agitó durante la noche a 100 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (1-(3-cloro-4-(2-cloro-4-((trimetilsilil)etnil)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de t-butilo (100 mg, 97%) como un sólido de color amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 534 [M+H]⁺.

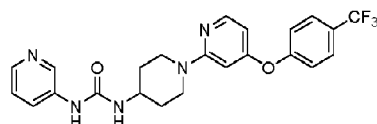
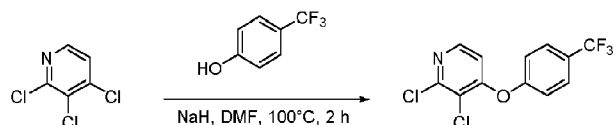
Etapa 4: Preparación de 1-(3-cloro-4-(2-cloro-4-etnilfenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-amina



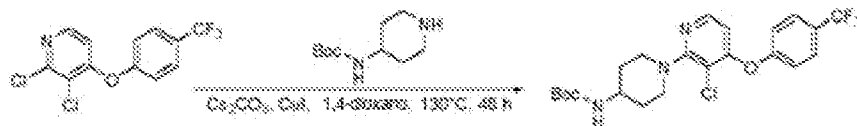
Una mezcla de (1-(3-cloro-4-(2-cloro-4-((trimetilsilil)etnil)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de t-butilo (100 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv.) y TFA (1 ml) se agitó en DCM (2 ml) durante 2 h a ta. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(3-cloro-4-(2-cloro-4-etnilfenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-amina (60 mg, bruto) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 362 [M+H]⁺.

Etapas 5: Preparación de 1-(1-(3-cloro-4-(2-cloro-4-etinilfenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea

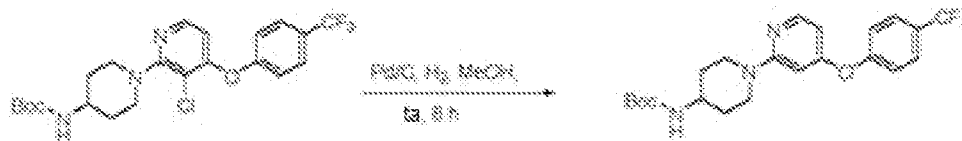
A una mezcla de 3-aminopiridina (16 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv.) y trifosgeno (29 mg, 0,10 mmol, 0,60 equiv.) en DCM (5 ml), se añadió DIPEA (64 mg, 0,60 mmol, 3,0 equiv.) gota a gota a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C antes de la adición de una mezcla de 1-(3-cloro-4-(2-cloro-4-etinilfenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-amina (60,00 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h más a 0 °C y se inactivó con agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna C-18 y HPLC preparativa para dar 1-(1-(3-cloro-4-(2-cloro-4-etinilfenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea (8,20 mg, 10%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.59 - 8.54 (m, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 6.37 - 6.31 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 3H), 3.69 - 3.65 (m, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 1.80 - 1.60 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 482 [M+H]⁺.

Ejemplo 7: 1-(Piridin-3-il)-3-(1-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)urea**Etapas 1: Preparación de 2,3-dicloro-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridina**

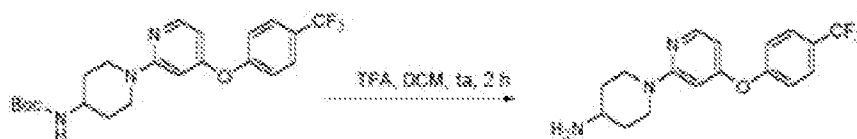
Se cargó un matraz con 4-(trifluorometil)fenol (402 mg, 2,48 mmol, 1,00 equiv.), NaH (60 mg, 2,48 mmol, 1,00 equiv.) y DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h a ta. A la mezcla de reacción se añadió una solución de 2,3,4-tricloropiridina (406 mg, 2,23 mmol, 0,900 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h antes de inactivarse con agua (30 ml). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa para proporcionar 500 mg (65% de rendimiento) de 2,3-dicloro-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridina en forma de un sólido blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 308 [M+H]⁺.

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

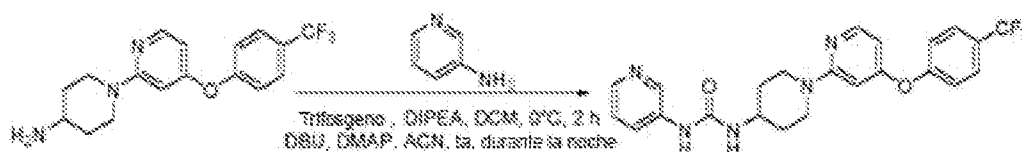
Se cargó un matraz con 2,3-dicloro-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridina (480 mg, 1,56 mmol, 1,00 equiv.), piperidin-4-ilcarbamato de t-butilo (342 mg, 1,71 mmol, 1,10 equiv.), Cs₂CO₃ (1,53 g, 4,68 mmol, 3,00 equiv.), CuI (29 mg, 0,156 mmol, 0,100 equiv.) y 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 48 h antes de inactivarse con agua (30 ml). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa para proporcionar 400 mg (54% de rendimiento) de (1-(3-cloro-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de t-butilo en forma de un sólido blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 472 [M+H]⁺.

Etapas 3: Preparación de 1-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de t-butilo

Se cargó un matraz con 1-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de t-butilo (380 mg, 0,805 mmol, 1,00 equiv.), Pd/C (19,0 mg, 0,161 mmol, 0,200 equiv.) y MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 8 h en atmósfera de H₂. La solución resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (3 x 10 ml), el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de t-butilo (300 mg bruto) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 438 [M+1]⁺.

Etapas 4: Preparación de 1-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-amina

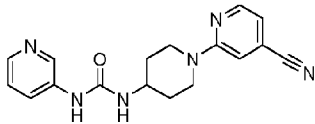
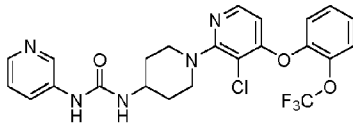
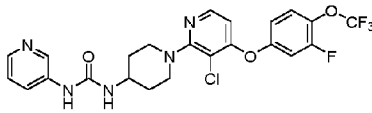
Se cargó un matraz con 1-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de t-butilo (300 mg, 0,686 mmol, 1,00 equiv.), TFA (3 ml) y DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El valor del pH de la solución se ajustó a 8-9 con NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa y proporcionó 100 mg (43% de rendimiento) de 1-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-amina en forma de un aceite amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 338 [M+H]⁺.

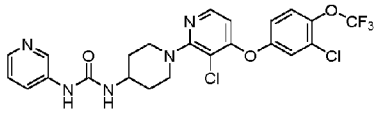
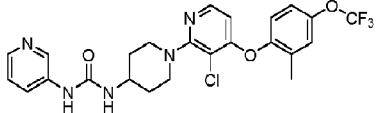
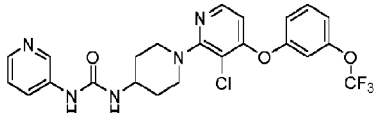
Etapas 5: Preparación de 1-(piridin-3-il)-3-(1-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)urea

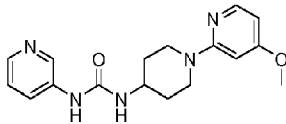
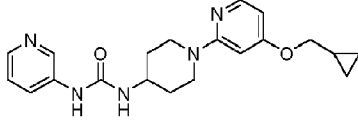
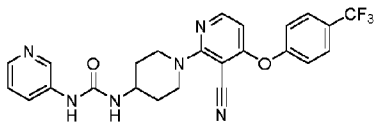
Se cargó un matraz con piridin-3-amina (31 mg, 0,326 mmol, 1,10 equiv.) y DIPEA (77,0 mg, 0,594 mmol, 2,00 equiv.) en DCM (2 ml). Se añadió gota a gota una solución de trifosgeno (44,0 mg, 0,148 mmol, 0,500 equiv.) en DCM (4 ml) a 0 °C. Después la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró al vacío. A una solución de 1-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-amina (100 mg, 0,297 mmol, 1,00 equiv.) en ACN (3 ml) se añadió el residuo anterior, seguido de DBU (181 mg, 1,19 mmol, 4,00 equiv.) y DMAP (7,00 mg, 0,0594 mmol, 0,200 equiv.). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 44 mg (rendimiento del 33%) de 1-(piridin-3-il)-3-(1-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)urea como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.57 - 8.46 (m, 2H), 8.15 - 8.03 (m, 2H), 7.92 - 7.84 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 - 7.20 (m, 3H), 6.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 5.7, 1.9 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 2H), 3.84 - 3.65 (m, 1H), 3.12 - 2.95 (m, 2H), 1.87 (dd, *J* = 13.0, 3.8 Hz, 2H), 1.45 - 1.30 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 458 [M+H]⁺.

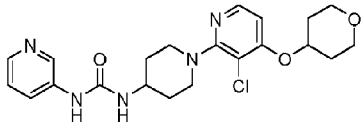
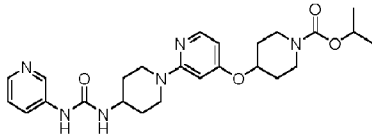
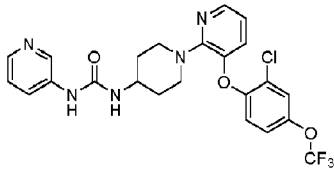
Ejemplos 8-29: Los Ejemplos 8-29 se prepararon de forma similar a los Ejemplos 1-7.

Ej	Nombre	Estructura	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz or 400 MHz)	LRM S [M+H] ⁺
8	1-(1-(3-Cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea		δ 9.17 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 3H), 3.11 - 3.05 (m, 2H), 2.12 - 2.06 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H). LCMS (ESI, <i>m/z</i>): 400 [M+H] ⁺ .	400
9	1-(1-(3-Metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea		δ 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 8.06 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 2H), 6.39 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 5.52 - 5.50 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.54 - 3.51 (m, 2H), 3.09 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.20 - 2.13 (m, 2H), 1.79 - 1.63 (m, 2H)	488
10	1-(1-(3-Cloro-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea		8.57 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.98 - 7.95 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 3H), 7.23 - 7.20 (m, 2H), 6.48 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 3H), 3.09 - 3.03 (m, 2H), 2.12 - 2.08 (m, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 2H)	508
11	1-(1-(5-Cloropiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea		δ 8.56 (dd, <i>J</i> = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.15 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> = 2.7, 0.7 Hz, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.57 - 1.44 (m, 2H)	332

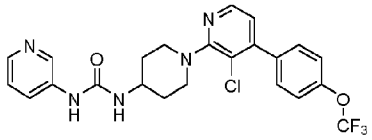
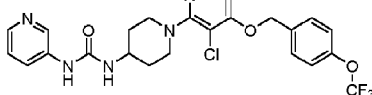
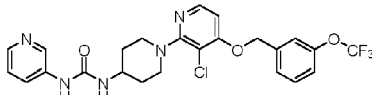
Ej	Nombre	Estructura	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz or 400 MHz)	LRM S [M+H] ⁺
12	1-(1-(4-Cianopiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea		δ 8.56 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.00 - 7.91 (m, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 4.31 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 3.90 (t, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 3.15 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.57 - 1.44 (m, 2H)	323
13	1-(1-(3-Cloro-4-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea		(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.62 - 8.50 (m, 2H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 14.1, 5.1 Hz, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.7 Hz, 1H), 6.42 (dd, <i>J</i> = 23.7, 6.6 Hz, 2H), 3.82 - 3.61 (m, 3H), 3.07 - 2.94 (m, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.66 - 1.51 (m, 2H)	508
14	1-(1-(3-Cloro-4-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea		(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 8.17 - 8.08 (m, 2H), 7.92 - 7.84 (m, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 11.1, 2.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.7 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 6.43 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.69 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 3H), 3.01 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 1.96 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 1.64 - 1.51 (m, 2H)	526

Ej	Nombre	Estructura	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz or 400 MHz)	LRM S [M+H] ⁺
15	1-(1-(3-Cloro-4-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea		(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2H), 8.13 (dd, <i>J</i> = 7.9, 5.4 Hz, 2H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 6.65 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.43 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.69 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 2H), 3.01 (t, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 1.96 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 2H)	542
16	1-(1-(3-Cloro-4-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea		(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.56 - 8.50 (m, 2H), 8.12 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.18 (m, 3H), 6.42 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.29 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.69 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 3H), 3.01 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.97 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 1.65 - 1.52 (m, 2H)	522
17	1-(1-(3-Cloro-4-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea		(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H), 8.16 - 8.09 (m, 2H), 7.93 - 7.85 (m, 1H), 7.60 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 3H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.69 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 3H), 3.01 (t, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 1.97 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 1.66 - 1.53 (m, 2H)	508

Ej	Nombre	Estructura	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz or 400 MHz)	LRM S [M+H] ⁺
18	1-(1-(4-Metoxipiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea		δ 8.40 - 8.34 (m, 1H), 8.26 - 8.20 (m, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 2H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 6.32 - 6.25 (m, 1H), 6.16 - 6.11 (m, 1H), 5.47 - 5.41 (m, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 2H), 4.00 - 3.88 (m, 1H), 3.86 - 3.81 (m, 3H), 3.09 - 2.97 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.51 - 1.35 (m, 2H)	328
19	1-(1-(4-(Ciclopropilmetoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea		(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.12 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.97 - 7.81 (m, 2H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.33 - 6.17 (m, 2H), 4.27 - 4.04 (m, 2H), 3.87 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.80 - 3.64 (m, 1H), 3.13 - 2.95 (m, 2H), 1.86 (dd, <i>J</i> = 13.2, 3.8 Hz, 2H), 1.45 - 1.28 (m, 2H), 1.27 - 1.12 (m, 1H), 0.61 - 0.53 (m, 2H), 0.42 - 0.24 (m, 2H)	368
20	1-(1-(3-Ciano-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea		(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.65 - 8.46 (m, 2H), 8.25 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 3H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.29 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 4.22 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 2H), 3.82 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 1.98 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 1.54 (q, <i>J</i> = 9.7 Hz, 2H)	483

Ej	Nombre	Estructura	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz or 400 MHz)	LRM S [M+H] ⁺
21	1-((1-(3-Cloro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea		(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 6.45 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.87 - 4.75 (m, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 3.63 - 3.46 (m, 4H), 2.99 - 2.86 (m, 2H), 2.04 - 1.88 (m, 4H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 2H)	432
22	4-((2-(4-(3-(Piridin-3-il)ureido)piperidin-1-il)piridin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de isopropilo		(Metlianol- <i>d</i> ₄) δ 8.56 (dd, <i>J</i> = 2.7 Hz, 0.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 6.38 (dd, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2.1 Hz, 1H), 6.35 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 4.78 - 4.65 (m, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 2H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 3.12 - 3.01 (m, 2H), 2.08 - 1.91 (m, 4H), 1.77 - 1.64 (m, 2H), 1.60 - 1.45 (m, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 6H)	483
23	1-((1-(3-(2-Cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea		(Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.53 (dd, <i>J</i> = 2.6 Hz, 0.8 Hz, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 2H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 2.9 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 4.9 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 2H), 3.81 - 3.65 (m, 1H), 3.11 - 2.90 (m, 2H), 2.00 - 1.87 (m, 2H), 1.45 - 1.21 (m, 2H)	508

Ej	Nombre	Estructura	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz or 400 MHz)	LRM S [M+H] ⁺
24	1-(1-(3-Cloro-6-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea		(Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 3H), 6.60 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 3.76 - 3.60 (m, 3H), 2.91 - 2.76 (m, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.54 - 1.38 (m, 2H)	542
25	1-(1-(5-Etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea		(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.64 - 8.45 (m, 2H), 8.22 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.93 - 7.77 (m, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.35 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.35 - 4.14 (m, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.87 - 3.63 (m, 1H), 3.16 - 2.95 (m, 2H), 1.88 (dd, <i>J</i> = 13.0, 3.8 Hz, 2H), 1.49 - 1.24 (m, 2H)	322
26	1-(1-(3-Cloro-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea		(Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.57 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.15 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 3.90 - 3.73 (m, 3H), 3.13 - 3.02 (m, 2H), 2.10 (dd, <i>J</i> = 12.2, 3.8 Hz, 2H), 1.78 - 1.66 (m, 2H)	492

Ej	Nombre	Estructura	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz or 400 MHz)	LRM S [M+H] ⁺
27	1-(1-(3-Cloro-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea		(Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.57 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.3, 4.8 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 3H), 3.14 - 3.03 (m, 2H), 2.17 - 2.03 (m, 2H), 1.79 - 1.64 (m, 2H)	492
28	1-(1-(3-Cloro-4-((4-(trifluorometoxi)benzil)oxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea		(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 8.28 - 8.05 (m, 2H), 7.97 - 7.82 (m, 1H), 7.70 - 7.55 (m, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.7 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.84 - 3.66 (m, 1H), 3.60 (dd, <i>J</i> = 13.1, 4.0 Hz, 2H), 3.04 - 2.81 (m, 2H), 2.08 - 1.81 (m, 2H), 1.68 - 1.48 (m, 2H)	522
29	1-(1-(3-Cloro-4-((3-(trifluorometoxi)benzil)oxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-3-il)urea		(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2H), 8.19 - 8.03 (m, 2H), 7.94 - 7.84 (m, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.79 - 3.65 (m, 1H), 3.65 - 3.52 (m, 2H), 3.05 - 2.83 (m, 2H), 2.01 - 1.84 (m, 2H), 1.72 - 1.45 (m, 2H)	522

II. Evaluación biológica

Se analizaron los compuestos para evaluar su actividad de ABHD12 usando el ensayo siguiente. **Perfilado de proteínas basándose en su actividad competitiva *in vitro***

Se preincubaron proteomas de membrana de cerebro de ratón (50 µl, 1,0 mg/ml de concentración de proteína total) con concentraciones variables de inhibidores a 37 °C. Después de 30 minutos, se añadió la sonda FP-Rodamina (1,0 µl, 50 µM en DMSO) y la mezcla se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones se inactivaron con tampón de carga SDS (15 µl - 4X) y las proteínas se resolvieron mediante gel SDS-PAGE (acrilamida al 10%).

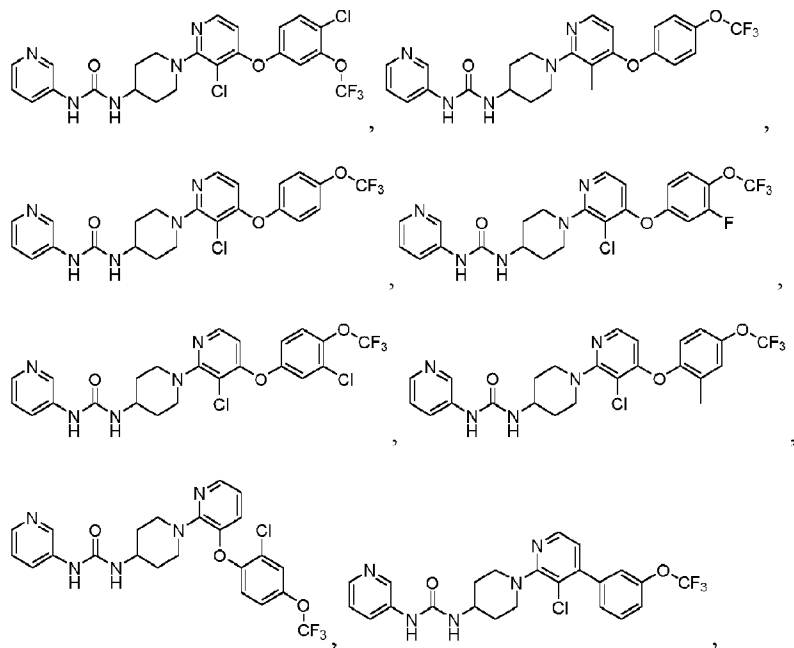
Después de obtener imágenes de fluorescencia en gel, se determinó la actividad enzimática midiendo la intensidad de las bandas de gel correspondientes a ABHD12 utilizando el programa informático ImageJ. Los datos de porcentaje de inhibición enzimática a 1 μM y Cl_{50} de este ensayo se muestran en la tabla 1.

5 TABLA 1

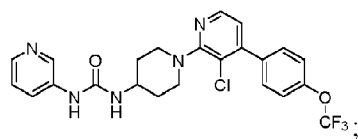
Ej	% de inhibición de ABHD12 1 μM (ratón)	Cl_{50} de ABHD12 (ratón)
1	B (a 10 μM)	
2	A	**
3	D	
4	C	
5	C	
6	A	**
7	C	
8	B (a 10 μM)	
9	A	**
10	A	***
11	A (a 50 μM)	
12	C (a 50 μM)	
13	C	
14	A	**
15	A	**
16	A	**
17	B	
18	D	
19	B (a 50 μM)	
20	B	
21	D	
22	C (a 50 μM)	
23	A	**
24	C	
25	D	
26	A	**
27	A	**
28	C	
29	C	
*** Cl_{50} es inferior o igual a 100 nM; ** Cl_{50} es superior a 100 nM e inferior a 1 μM ; * Cl_{50} es superior o igual a 1 μM e inferior o igual a 25 μM .		
A = el % de inhibición es superior o igual al 75%; B = el % de inhibición es superior o igual al 50% e inferior al 75%; C = el % de inhibición es superior o igual al 25% e inferior al 50%; D = el % de inhibición es superior o igual al 0% e inferior al 25%.		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de entre:



Y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.