

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 871 027**

51 Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01)

C07D 211/58 (2006.01)

C08K 5/3435 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.03.2015 PCT/US2015/023048**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2015 WO15148954**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2015 E 15768180 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2021 EP 3129023**

54 Título: **Inhibidores potentes de la epóxido hidrolasa soluble**

30 Prioridad:

27.03.2014 US 201461971410 P

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

28.10.2021

73 Titular/es:

**EICOSIS, LLC (100.0%)
140 B Street Suite 5, No 346
Davis, CA 95616, US**

72 Inventor/es:

**HAMMOCK, BRUCE, D.;
LEE, KIN, SING, STEPHEN y
INCEOGLU, AHMET, BORA**

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 871 027 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 potentes de la epóxido hidrolasa soluble

5 Antecedentes

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere generalmente a compuestos químicos, y más específicamente a compuestos que inhiben la epóxido hidrolasa soluble (sEH), así como a métodos para preparar y usar los compuestos.

Información de contexto

15 La epóxido hidrolasa soluble (sEH, EC 3.3.2.10) es una enzima bifuncional que en los mamíferos está codificada por el gen Ephx2. La sEH que se encuentra en el citosol y en las fracciones peroxisomales citosólicas, hidroliza epóxidos específicos, que incluyen epoxi ácidos grasos, a los 1,2-dioles correspondientes, mientras que una región diferente de la proteína también tiene una actividad lípido fosfato fosfatasa.

20 Los epoxi ácidos grasos (EpFA), metabolitos de la ruta del citocromo P450 (CYP450) en la cascada del ácido araquidónico, son mediadores lipídicos importantes. Se ha demostrado que los ácidos epoxieicosatrienoicos (EET), los ácidos epoxieicosatetraenoicos y los ácidos epoxidocosapentaenoicos, que son metabolitos epóxido del ácido araquidónico, el ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico, respectivamente, de la ruta del CYP450, son antiinflamatorios, vasorreguladores, analgésicos y angiogénicos.

25 Predominantemente, los epFA se metabolizan principalmente por la sEH a sus correspondientes 1,2-dioles, lo que disminuye sus actividades. Por tanto, la estabilización de los EET in vivo mediante la inhibición de la sEH puede ser antiinflamatoria, antihipertensiva y analgésica mediante la estabilización de los EET in vivo. Por tanto, la sEH es una diana farmacéutica importante.

30 La mayoría de los pacientes diabéticos en última instancia desarrollarán insuficiencia renal, hipertensión y/o accidente cerebrovascular. Además, aproximadamente 65 % de los pacientes diabéticos desarrollarán neuropatía periférica. Además de muchas otras comorbilidades, las personas que padecen dolor neuropático diabético experimentan dolor espontáneo, hiperalgesia y alodinia que afectan en gran medida la calidad de vida de los pacientes. Se ha sugerido que la hiperglucemia es la causa inicial de la degeneración de las fibras nerviosas periféricas lo que produce dolor. Sin embargo, el control glucémico agresivo solo puede controlar el avance de la degeneración neuronal, pero no revertir la neuropatía. Aunque existen tratamientos semieficaces para la neuropatía diabética que incluyen antidepressivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, estos tienen efectos secundarios que limitan su uso. Por tanto, se necesita una terapia alternativa con efectos secundarios nulos o muy reducidos.

40 Estudios recientes indican que los inhibidores de la epóxido hidrolasa soluble (sEH) son analgésicos en modelos de dolor neuropático diabético. Se demostró que los inhibidores de sEH son más potentes, eficaces y con menos efectos secundarios que el fármaco gabapentina clínicamente aprobado.

45 A lo largo de los años, varios grupos informaron la síntesis y evaluación de inhibidores de sEH que tienen diferentes farmacóforos centrales que incluyen, pero sin limitarse a, amidas, carbamato y ureas con potencia que varía de intervalos micromolares a nanomolares. La urea disustituida es uno de los farmacóforos centrales potentes que se usan para inhibir la sEH porque los nitrógenos de urea forman enlaces de hidrógeno estrechos con el residuo activo Asp337 y la química es fácilmente accesible.

50 Las propiedades físicas de muchos de los compuestos más potentes son generalmente malas. Los esfuerzos para mejorar las propiedades físicas, que incluyen la solubilidad en agua, la hidrofiliidad, la disminución de clogP y el punto de fusión más bajo, generalmente han producido una disminución de la potencia y una farmacocinética menos conveniente. Esto también puede producir una mala absorción, propiedades farmacocinéticas inferiores y puede exigir una formulación colosal. Por tanto, es necesario optimizar aún más las estructuras para mejorar sus propiedades físicas, lo que puede facilitar los procesos de formulación farmacéutica y mejorar la biodisponibilidad oral de los inhibidores de sEH portadores de ureas disustituidas como farmacóforos centrales.

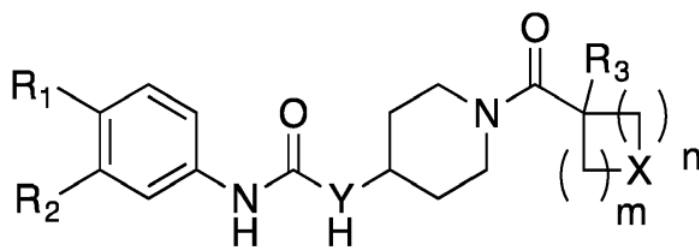
60 Existen pruebas sólidas de que el tiempo de permanencia ($t_{1/2}$) del inhibidor en la enzima diana es uno de los parámetros más importantes que afectan la eficacia in vivo. Los inhibidores con un tiempo de permanencia prolongado tienen una acción de duración prolongada sobre la enzima diana, lo que se traduce en una eficacia in vivo prolongada. Sin embargo, la mayoría de los inhibidores de sEH informados hasta la fecha no tienen un tiempo de permanencia óptimo en la enzima. Los inhibidores de sEH con metilo en R₇ de la Fórmula (II) a continuación tienen un $t_{1/2}$ corto y esto podría explicar su falta de eficacia en el hombre. Por tanto, los inhibidores de sEH con un tiempo de permanencia ($t_{1/2}$) más prolongado son esenciales para activar esta diana farmacéutica.

65

El documento US 2013/0143925 A1 describe inhibidores de la epóxido hidrolasa soluble (sEH) que incorporan múltiples farmacóforos y son útiles en el tratamiento de enfermedades. El documento WO 2013/116690 A1 describe inhibidores de la epóxido hidrolasa soluble (sEH) que incorporan múltiples farmacóforos y son útiles en el tratamiento de enfermedades, y un método para monitorizar la actividad de una epóxido hidrolasa soluble. Rose, Morisseau, Liu y otros, Journal of Medicinal Chemistry, vol. 53, núm. 19 (2010), páginas 7067 a 7075 describe inhibidores de 1-aril-3-(1-acilpiperidin-4-il)urea de la epóxido hidrolasa soluble humana y murina: relaciones estructura-actividad, farmacocinética y reducción del dolor inflamatorio. El documento WO 2013/138118 A1 describe la prevención, reducción, inhibición y reversión del dolor y la inflamación en un mamífero no humano mediante la administración de un inhibidor de la epóxido hidrolasa soluble, como único agente activo o coadministrado con otros agentes activos.

Resumen

La descripción proporciona compuestos de Fórmula estructural (I), o un estereoisómero ópticamente puro o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



(I)

en donde:

R₁ se selecciona del grupo que consiste en trifluorometil- o trifluorometoxi-;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en H- o F-;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en H-, trifluorometil- o -CH₂CO₂H;

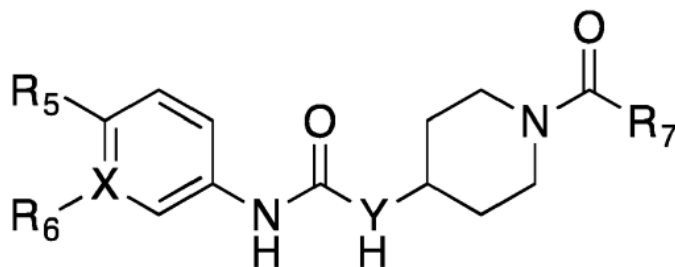
X se selecciona de carbono, nitrógeno u oxígeno;

Y se selecciona de carbono, nitrógeno u oxígeno;

el subíndice m es 0, 1 o 2; y

el subíndice n es 1 o 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula estructural (II), o un estereoisómero ópticamente puro o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



(II)

en donde:

X es carbono;

Y es nitrógeno;

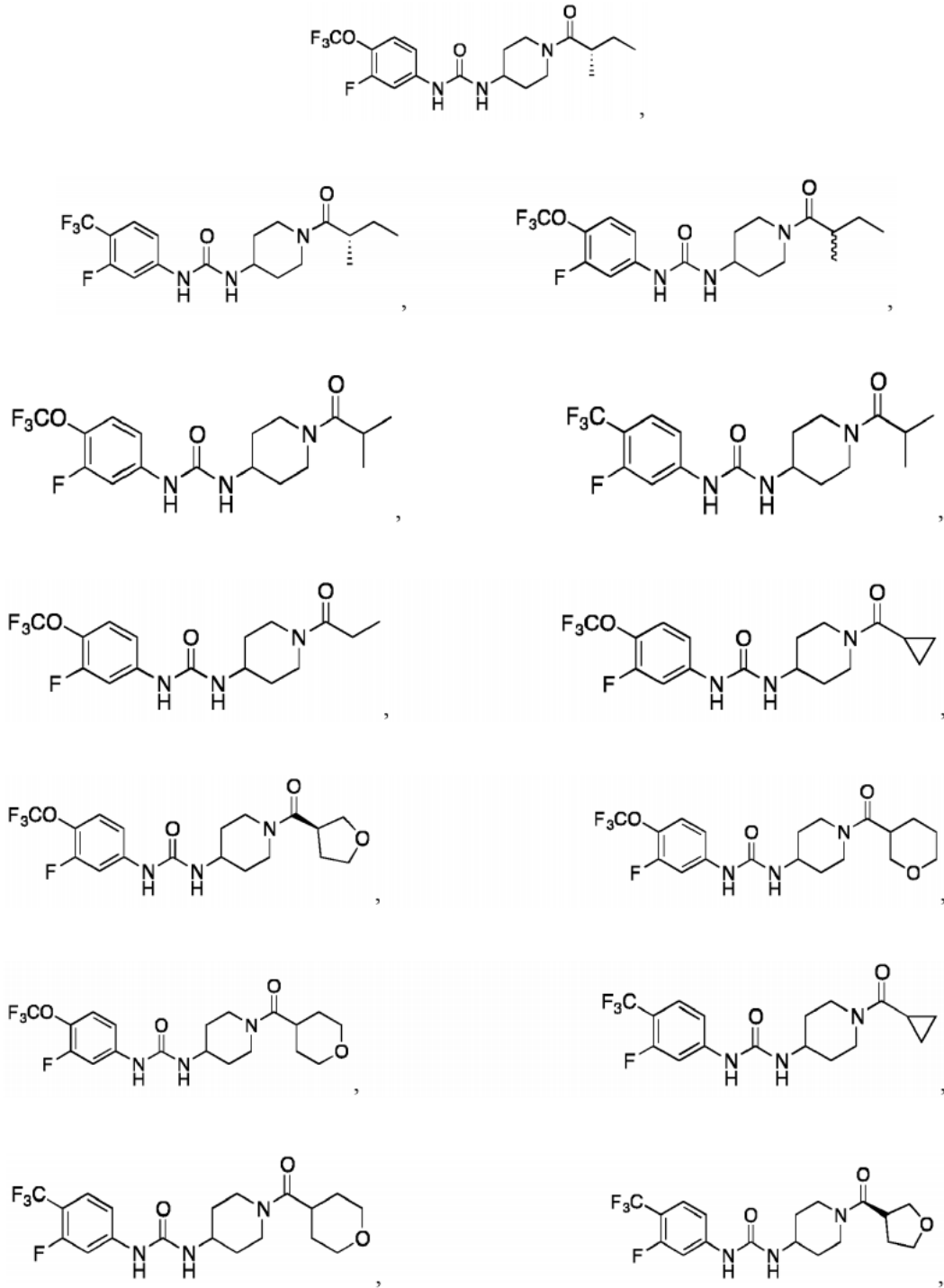
R₅ se selecciona del grupo que consiste en trifluorometil- o trifluorometoxi-;

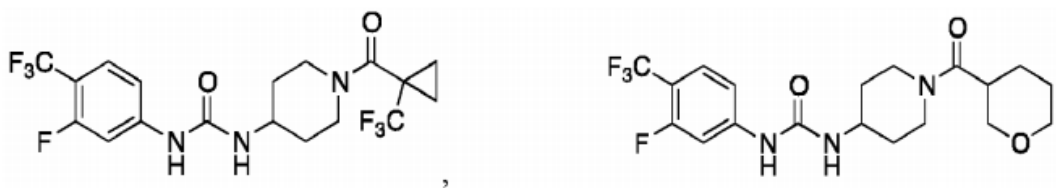
R₆ es F-; y

R₇ se selecciona del grupo que consiste en el grupo 1H-pirrol, furano, pirano, tetrahidropirano, 4,5-dihidrofurano, 2-metilfurano, 3-metilfurano, etil-, isopropil-, ciclopropil-, 2-metilbutil- y (S)-2-metilbutil- y sec-butil-.

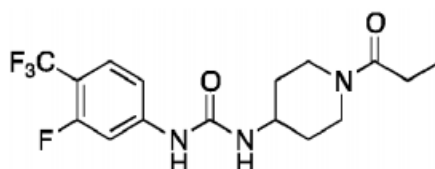
5

La invención también se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en





y



20 La invención también se refiere a un método *in vitro* para inhibir la actividad de una epóxido hidrolasa soluble (sEH) que comprende poner en contacto la sEH con el compuesto de acuerdo con la invención.

25 La invención también se refiere a un método para monitorizar la actividad de una epóxido hidrolasa soluble (sEH) que comprende poner en contacto la sEH con el compuesto de la invención para producir un cambio detectable en la fluorescencia de la sEH por interacción del compuesto con uno o más residuos de triptófano presentes en un sitio catalítico de la sEH.

30 La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la invención para el uso en un método de tratamiento o mejora de un trastorno o enfermedad mediado por la epóxido hidrolasa soluble (sEH) en un sujeto, que comprende administrar al sujeto dicha composición farmacéutica, para tratar de ese modo el trastorno o enfermedad en el sujeto;

35 en donde el trastorno o enfermedad mediado por sEH se selecciona del grupo que consiste en dolor, trastornos convulsivos, nefropatía, miocardiopatía, cicatrización de heridas e inflamación,

en donde el dolor es preferentemente dolor neuropático,

en donde el dolor neuropático es preferentemente el resultado de una lesión nerviosa,

40 en donde la lesión nerviosa es preferentemente el resultado de diabetes u otra enfermedad, o

en donde el dolor es preferentemente el resultado de una herida, o

en donde el sujeto tiene preferentemente diabetes tipo 1 o tipo 2, u otra enfermedad metabólica, o

45 en donde el dolor es preferentemente dolor neuropático diabético, o

en donde el dolor es preferentemente dolor inflamatorio, o

50 en donde el trastorno convulsivo es preferentemente epilepsia.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

55 La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Las modalidades de la invención son la materia de las reivindicaciones dependientes y se describen a lo largo de la presente descripción.

Los compuestos incluyen todos los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como sales, profármacos, fármacos blandos, solvatos e hidratos.

60 Ciertas modalidades también proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos descritos en la presente descripción junto con un portador farmacéuticamente aceptable, así como métodos para preparar y usar los compuestos y composiciones.

65 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para inhibir una epóxido hidrolasa soluble, que comprende poner en contacto la epóxido hidrolasa soluble con una cantidad inhibitoria de un compuesto que tiene la Fórmula (II) anterior. También se describe un método para inhibir una epóxido hidrolasa soluble, que comprende

poner en contacto la epóxido hidrolasa soluble con una cantidad inhibidora de un compuesto que tiene la Fórmula (I).

5 En un aspecto relacionado, la presente descripción proporciona métodos de tratamiento de enfermedades moduladas por epóxido hidrolasas solubles, el método comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto que tiene una fórmula seleccionada de la Fórmula (II) anterior. También se describen métodos de tratamiento de enfermedades moduladas por epóxido hidrolasas solubles, el método comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto que tiene una fórmula seleccionada de la Fórmula (I) anterior. En un aspecto, la cantidad eficaz es una cantidad terapéuticamente eficaz.

La presente descripción también proporciona un método para aumentar la solubilidad en agua de un compuesto de Fórmula (I) mediante la incorporación de un heteroátomo en X.

15 En un aspecto relacionado, la presente descripción proporciona un método para aumentar la solubilidad en agua de un compuesto de Fórmula (II) mediante la incorporación de un heterociclo en R₇.

La descripción proporciona un método para disminuir el punto de fusión de un compuesto de Fórmula (I) mediante la incorporación de flúor en R₂.

20 En un aspecto relacionado, la presente descripción proporciona un método para disminuir el punto de fusión de un compuesto de Fórmula (II) mediante la incorporación de flúor en R₆.

La descripción proporciona un método para aumentar la solubilidad en agua de un compuesto de Fórmula (I) en el intervalo de pH 1-7, mediante la incorporación de oxígeno en X y el subíndice m es 0, 1 o 2 y n es 1 o 2.

25 En un aspecto relacionado, la presente descripción proporciona un método para aumentar la solubilidad en agua de un compuesto de Fórmula (II) en el intervalo de pH 1-7, mediante la incorporación de un heterociclo en R₇.

30 La descripción proporciona un método para aumentar el tiempo de permanencia (t_{1/2}) en la epóxido hidrolasa soluble de un compuesto de Fórmula (I) mediante la incorporación del grupo trifluorometoxi- en R₁.

35 En un aspecto relacionado, la presente descripción proporciona un método para aumentar el tiempo de permanencia (t_{1/2}) en la epóxido hidrolasa soluble de un compuesto de Fórmula (II) mediante la incorporación de un grupo trifluorometoxi- en R₅ y un grupo isopropil-, ciclopropil-, 2-metilbutil- o (S)-2-metilbutil- en R₇.

40 La descripción proporciona un método para monitorizar la actividad de una epóxido hidrolasa soluble (sEH). El método incluye poner en contacto la epóxido hidrolasa soluble con una cantidad de un compuesto de Fórmula (I) o (II) suficiente para producir un cambio detectable en la fluorescencia óptica de la epóxido hidrolasa soluble por interacción con uno o más residuos de triptófano presentes en un sitio catalítico de la sEH.

45 La descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto. El método incluye administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto que tiene una fórmula seleccionada de la Fórmula (I) o (II) anterior. En modalidades, la enfermedad o trastorno es dolor, tal como dolor neuropático diabético, dolor inflamatorio o dolor posquirúrgico. En algunas modalidades, el dolor neuropático puede ser el resultado de una lesión nerviosa como resultado de la diabetes, ya sea congénita o de otro tipo, u otros tipos de trastornos del sistema nervioso, tales como lesiones resultantes de fuerzas externas tales como un accidente, una cirugía o un estado patológico, que incluye una infección o un fármaco usado para el tratamiento de otra dolencia. En modalidades relacionadas, la enfermedad es un trastorno epiléptico.

50 Breve descripción de los dibujos

55 La Figura 1 es un gráfico que muestra la relación del momento dipolar de diferentes heterociclos unidos en R₇ de la Fórmula (II) y no se correlaciona con la solubilidad mejorada que se logró como se muestra en la Tabla II.

La Figura 2 es un gráfico que muestra la relación de logP experimental de diferentes heterociclos unidos en R₇ de la Fórmula (II) y no se correlaciona con la solubilidad mejorada que se logró como se muestra en la Tabla II.

60 La Figura 3 es un gráfico que muestra la solubilidad de inhibidores seleccionados a pH 7,4.

La Figura 4 es un gráfico que muestra la solubilidad de inhibidores seleccionados a pH 3,0.

65 La Figura 5 es un gráfico que muestra la solubilidad de compuestos seleccionados a pH 3,0 respecto a su potencia (K_i).

La Figura 6 es un gráfico que muestra los efectos antinociceptivos de los inhibidores con propiedades mejoradas de tipo fármaco y estos inhibidores tienen una eficacia in vivo mucho mejor que el fármaco gabapentina aprobado clínicamente en dosis 100x.

5 La Figura 7 es un gráfico que muestra la eficacia anticonvulsiva de los inhibidores de sEH (0,3 mpk, inyección subcutánea) frente al pentilentetrazol subcutáneo). Entre cinco inhibidores de sEH basados en urea 1,3-disustituida, el Compuesto 29 retrasó el inicio de la fase tónica de la convulsión en ratones suizos de tipo salvaje (* = p < 0,05).

10 La Figura 8 es un gráfico que muestra los efectos protectores del SNC de los inhibidores de sEH. Varios inhibidores de sEH protegieron a los ratones de la muerte por convulsiones inducidas por PTZ.

La Figura 9 es una serie de gráficos que muestran que la solubilidad de los Compuestos 1 y 29 aumenta con aumentos de pH.

15 Descripción detallada

Abreviaturas y definiciones

20 Las "epóxido hidrolasas" ("EH"; EC 3.3.2.3) son enzimas de la familia del pliegue alfa/beta-hidrolasa que añaden agua a éteres cíclicos de 3 miembros denominados epóxidos.

25 La "epóxido hidrolasa soluble" ("sEH") es una enzima que en el músculo liso endotelial y otros tipos de células convierte los EET en derivados dihidroxi llamados ácidos dihidroxieicosatrienoicos ("DHET"). La clonación y secuencia de la sEH murina se expone en Grant y otros, J. Biol. Chem. 268(23):17628-17633 (1993). La clonación, secuencia y números de acceso de la secuencia de sEH humana se exponen en Beetham y otros, Arch. Biochem. Biophys. 305(1): 197-201 (1993). La secuencia de aminoácidos de la sEH humana también se expone como la SEQ ID NO:2 de la patente de Estados Unidos núm. 5,445,956; la secuencia de ácido nucleico que codifica la sEH humana se expone como los nucleótidos 42-1703 de la SEQ ID NO: 1 de esa patente. La evolución y nomenclatura del gen se analiza en Beetham y otros, DNA Cell Biol. 14(1):61-71 (1995). La epóxido hidrolasa soluble representa un producto génico individual altamente conservado con más de 90 % de homología entre roedores y seres humanos (Arand y otros, FEBS Lett., 338:251-256 (1994)).

35 Los términos "tratar", "que tratar" y "tratamiento" se refieren a cualquier método para aliviar o anular una enfermedad o sus síntomas concomitantes.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto que se administra que es suficiente para prevenir o disminuir el desarrollo de uno o más de los síntomas de la enfermedad, afección o trastorno que se trata.

40 El término "modular" se refiere a la capacidad de un compuesto de aumentar o disminuir la función, o la actividad, de la actividad asociada (por ejemplo, epóxido hidrolasa soluble). "Modulación", como se usa en la presente descripción en sus varias formas, pretende incluir antagonismo y antagonismo parcial de la actividad asociada con la sEH. Los inhibidores de sEH son compuestos que, por ejemplo, se unen a, bloquean parcial o totalmente la actividad de la enzima.

45 El término "compuesto", como se usa en la presente descripción, pretende abarcar no solo la entidad molecular especificada sino también sus derivados farmacológicamente activos farmacéuticamente aceptables, que incluyen, pero no se limitan a, sales, conjugados de profármacos tales como ésteres y amidas, metabolitos y similares.

50 El término "composición" como se usa en la presente descripción pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de la misma.

55 El "sujeto" se define en la presente descripción como que incluye animales tales como mamíferos, que incluyen, pero sin limitarse a, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano.

60 Como se usa en la presente descripción, el término "trastorno o enfermedad mediado por sEH" y similares se refiere a una enfermedad o afección caracterizada por una actividad de sEH menor o mayor que la normal. Un trastorno o enfermedad mediado por sEH es uno en el que la modulación de sEH produce cierto efecto sobre la afección o enfermedad subyacente (por ejemplo, un inhibidor o antagonista de sEH produce cierta mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes). Dichos trastornos y enfermedades pueden incluir trastornos convulsivos, tales como epilepsia, nefropatía, miocardiopatía, hipertensión, dolor, inflamación, dolor inflamatorio, dolor posquirúrgico, dolor neuropático, dolor neuropático diabético, heridas tisulares o dolor derivado de las mismas,

inflamación aguda, inflamación por sepsis, pancreatitis, traumatismos múltiples tales como lesión en el cerebro y lesión tisular, tal como laceración de la musculatura, cirugía cerebral, choque hemorrágico y lesiones de órganos inmunomediadas, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfisema, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad de las vías respiratorias pequeñas, enfermedad pulmonar intersticial (EPI), fibrosis pulmonar idiopática, ardor o dolor en dermatosis tales como dermatitis, quemaduras químicas, quemaduras térmicas, enrojecimiento de la piel y lesiones inducidas químicamente, neuralgia, dolor causado por un traumatismo o irritación de los nervios periféricos cerca de la superficie de la piel.

Como se usa en la presente descripción, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado saturado que puede ser de cadena lineal o de cadena ramificada (por ejemplo, etilo, isopropilo, t-amilo o 2,5-dimetilhexilo). Esta definición se aplica tanto cuando el término se usa solo como cuando se usa como parte de un término compuesto, tal como "aralquilo", "alquilamino" y términos similares. En algunas modalidades, los grupos alquilo son aquellos que contienen de 1 a 24 átomos de carbono. Todos los intervalos numéricos en esta descripción y en las reivindicaciones están destinados a incluir sus límites superiores e inferiores. Alquilo inferior se refiere a aquellos grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Además, los grupos alquilo y heteroalquilo pueden estar unidos a otros restos en cualquier posición del radical alquilo o heteroalquilo que de otro modo estarían ocupados por un átomo de hidrógeno (tal como, por ejemplo, 2-pentilo, 2-metilpent-1-ilo y 2-propiloxi). Los grupos alquilo divalentes pueden denominarse "alquilenos" y los grupos heteroalquilo divalentes pueden denominarse "heteroalquilenos", tales como los grupos usados como enlazadores en la presente invención. Los restos alquilo, alquilenos y heteroalquilo también pueden estar opcionalmente sustituidos con átomos de halógeno u otros grupos tales como oxo, ciano, nitro, alquilo, alquilamino, carboxilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi y similares.

Los términos "cicloalquilo" y "cicloalquilenos" se refieren a un anillo hidrocarbonado saturado e incluyen anillos bicíclicos y policíclicos. De manera similar, los grupos cicloalquilo y cicloalquilenos que tienen un heteroátomo (por ejemplo, N, O o S) en lugar de un átomo de carbono en el anillo pueden denominarse "heterocicloalquilo" y "heterocicloalquilenos", respectivamente. Ejemplos de grupos cicloalquilo y heteroalquilo son, por ejemplo, ciclohexilo, norbornilo, adamantilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo y similares. Los restos cicloalquilo y heterocicloalquilo también pueden estar opcionalmente sustituidos con átomos de halógeno u otros grupos tales como nitro, alquilo, alquilamino, carboxilo, alcoxi, ariloxi y similares. En algunas modalidades, los restos cicloalquilo y cicloalquilenos son aquellos que tienen de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (por ejemplo, ciclohexilo, ciclooctilo, norbornilo, adamantilo y similares). En algunas modalidades, los restos heterocicloalquilo y heterocicloalquilenos son aquellos que tienen de 1 a 3 heteroátomos en el anillo (por ejemplo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, piperidinilo y similares). Además, el término "(cicloalquil)alquilo" se refiere a un grupo que tiene un resto cicloalquilo unido a un resto alquilo. Ejemplos son ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo y ciclopentilpropilo.

El término "alquilenos" como se usa en la presente descripción se refiere a un grupo alquilo como se describió anteriormente que contiene uno o más sitios de insaturación que es un doble enlace. De manera similar, el término "alquilenos" como se usa en la presente descripción se refiere a un grupo alquilo como se describió anteriormente que contiene uno o más sitios de insaturación que es un triple enlace.

El término "alcoxi" se refiere a un radical alquilo como se describió anteriormente que también porta un sustituyente de oxígeno que puede unirse covalentemente a otro radical hidrocarbonado (tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, ariloxi y t-butoxi).

El término "arilo" se refiere a un sustituyente carbocíclico aromático que puede ser un solo anillo o múltiples anillos que están condensados entre sí, unidos covalentemente o unidos a un grupo común tal como un resto etileno o metileno. De manera similar, los grupos arilo que tienen un heteroátomo (por ejemplo, N, O o S) en lugar de un átomo de carbono en el anillo se denominan "heteroarilo". Ejemplos de grupos arilo y heteroarilo son, por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo, difenilmetilo, 2,2-difenil-1-etilo, tienilo, piridilo y quinoxalilo. Los restos arilo y heteroarilo también pueden estar opcionalmente sustituidos con átomos de halógeno u otros grupos tales como nitro, alquilo, alquilamino, carboxilo, alcoxi, fenoxi y similares. Además, los grupos arilo y heteroarilo pueden estar unidos a otros restos en cualquier posición del radical arilo o heteroarilo que de otro modo estaría ocupado por un átomo de hidrógeno (tales como, por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo). Los grupos arilo divalentes son "arilenos", y los grupos heteroarilo divalentes se denominan "heteroarilenos", tales como los grupos usados como enlazadores en la presente invención.

Los términos "arilalquilo", "arilalquilenos" y "arilalquilenos" se refieren a un radical arilo unido directamente a un grupo alquilo, un grupo alquilenos o un oxígeno que está unido a un grupo alquilo, respectivamente. En aras de la brevedad, se pretende que arilo, como parte de un término combinado como antes, también incluya heteroarilo.

Los términos "halo" o "halógeno", por sí solos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique de otro modo, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, términos tales como "haloalquilo" pretenden incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo C₁-C₆" pretende incluir trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

El término "hetero" como se usa en un "grupo alquilo que contiene heteroátomos" (un grupo "heteroalquilo") o un "grupo arilo que contiene heteroátomos" (un grupo "heteroarilo") se refiere a una molécula, enlace o sustituyente en el que uno o más átomos de carbono se reemplazan con un átomo distinto al carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo o silicio, típicamente nitrógeno, oxígeno o azufre o más de ese átomo que no sea de carbono (por ejemplo, sulfonamida). De manera similar, el término "heteroalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo que contiene heteroátomos, el término "heterocíclico" se refiere a un sustituyente cíclico que contiene heteroátomos, los términos "heteroarilo" y "heteroaromático" se refieren respectivamente a sustituyentes "arilo" y "aromáticos" que contienen heteroátomos, y similares. Ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen alcoxiarilo, alquilo sustituido con alquilsulfanilo, amino alquilo N-alquilado y similares. Ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen pirrolilo, pirrolidinilo, piridinilo, quinolinilo, indolilo, pirimidinilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, etc., y ejemplos de grupos alicíclicos que contienen heteroátomos son pirrolidino, morfolino, piperazino, piperidino, etc.

El término "radical hidrófobo" o "grupo hidrófobo" se refiere a un grupo que reduce la solubilidad en agua de una molécula. En algunas modalidades, los radicales hidrófobos son grupos que contienen al menos 3 átomos de carbono.

El término "hetero", como se usa en un "heteroátomo", se refiere a cualquier átomo que no sea carbono o hidrógeno, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo o silicio.

El término "análogo de ácido carboxílico" se refiere a una variedad de grupos que tienen un resto ácido que pueden imitar un residuo de ácido carboxílico. Ejemplos de tales grupos son ácidos sulfónicos, ácidos sulfínicos, ácidos fosfóricos, ácidos fosfónicos, ácidos fosfínicos, sulfonamidas y restos heterocíclicos tales como, por ejemplo, imidazoles, triazoles y tetrazoles.

El término "sustituido" se refiere al reemplazo de un átomo o un grupo de átomos de un compuesto con otro átomo o grupo de átomos. Por ejemplo, un átomo o un grupo de átomos puede estar sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes o grupos: halo, ciano, nitro, alquilo, alquilamino, hidroxialquilo, haloalquilo, carboxilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxiarcoxi, haloalcoxi, tioalquilo, arilo, ariloxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 o más, preferentemente 1 a 3, sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo y alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, alqueno que contiene 1 a 2 dobles enlaces, alquino que contiene 1 a 2 triples enlaces, grupos alqu(en)(in)ilo, halo, ciano, hidroxilo, haloalquilo y polihaloalquilo, preferentemente haloalquilo inferior, especialmente trifluorometilo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo que está opcionalmente sustituido con 1 o más, preferentemente 1 a 3, sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo y alquilo, heteroarilcarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alcoxi, ariloxi, perfluoroalcoxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, arilalcoxi, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, alquilarilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, azido, nitro, mercapto, alquiltio, ariltio, perfluoroalquiltio, tiociano, isotiociano, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, arilsulfínilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo y arilaminosulfonilo. Cuando el término "sustituido" aparece antes de una lista de posibles grupos sustituidos, se pretende que el término se aplique a todos los miembros de ese grupo.

El término "no sustituido" se refiere a un compuesto nativo que carece de reemplazo de un átomo o un grupo de átomos.

45 **General**

Durante las últimas décadas, la urea 1,3-disustituida ha sido uno de los farmacóforos centrales potentes de la epóxido hidrolasa soluble (sEH). Sin embargo, los inhibidores de sEH con urea 1,3-disustituida siempre adolecen de poca solubilidad con un alto punto de fusión, lo que los hace difíciles de formular y tienen menos apariencia farmacéutica.

La solubilidad y el punto de fusión son parámetros importantes que afectan la apariencia farmacéutica y la facilidad de formulación se ve muy afectada por estos dos parámetros. Sin embargo, estos dos parámetros son difíciles de predecir y modificar. Además, la modificación de estos dos parámetros en el pasado tuvo un efecto generalmente negativo sobre la potencia de los inhibidores.

Los inhibidores con sustituyentes flexibles en un extremo de urea 1,3-disustituida tienen puntos de fusión más bajos que facilitan el proceso de formulación farmacéutica. Sin embargo, tales inhibidores generalmente son metabólicamente inestables con poca biodisponibilidad oral. Por tanto, se sintetizaron inhibidores con sustituyentes restringidos o rígidos pero presentaban un punto de fusión mucho más alto (>180 °C) lo que los convierte en malos candidatos farmacológicos y no hay informes de modificaciones específicas que disminuyan el punto de fusión de los inhibidores de sEH.

El bolsillo de unión de sEH es muy hidrófobo. Por tanto, los inhibidores de sEH con muy buena potencia a nivel nM siempre portan sustituyentes hidrófobos en ambos extremos de la urea 1,3-disustituida. Estos sustituyentes siempre

conducen a inhibidores con muy poca solubilidad en agua en un amplio intervalo de pH. Estas propiedades producen dificultades, muchos problemas en la formulación farmacéutica y siempre producen poca biodisponibilidad.

5 Para mejorar la solubilidad de los inhibidores de sEH, se incorporaron sustituyentes polares a los inhibidores de sEH. Sin embargo, tal incorporación a menudo produce una disminución de la potencia contra la sEH.

10 Se ha sugerido que el tiempo de permanencia ($t_{1/2}$) desempeña un papel importante en la eficacia in vivo, pero no hay ningún informe sobre el aumento del tiempo de permanencia de los inhibidores de sEH. Se ha informado que los inhibidores de sEH con cadena alquílica corta tienen un $t_{1/2}$ corto, lo que puede explicar su falta de eficacia in vivo en ensayos clínicos en seres humanos.

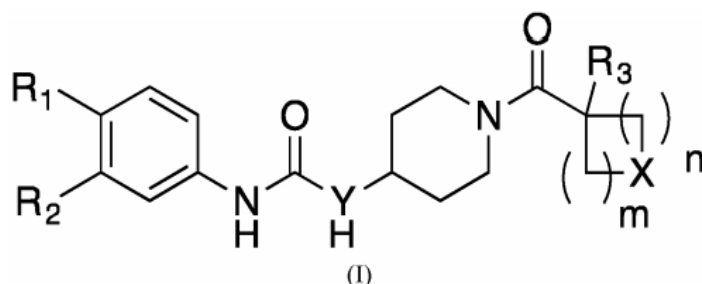
15 Los inhibidores que pueden penetrar la barrera hematoencefálica son importantes para tratar enfermedades neurológicas. Sin embargo, es difícil identificar los compuestos que pueden atravesar la barrera hematoencefálica, así como los compuestos que están restringidos periféricamente porque no pueden penetrar la barrera hematoencefálica.

La presente invención proviene del descubrimiento de que ciertos inhibidores de sEH pueden funcionalizarse adicionalmente para proporcionar inhibidores de sEH más potentes con propiedades físicas mejoradas.

20 Como se describe en la presente descripción, la introducción de heterociclos en los inhibidores aumenta la solubilidad en agua y la disponibilidad oral de los inhibidores de sEH. Se determinaron modificaciones adicionales para disminuir el punto de fusión y aumentar significativamente la potencia sobre la diana.

Compuestos

25 La descripción proporciona compuestos de Fórmula estructural (I), o un estereoisómero ópticamente puro o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



40 en donde:

R_1 se selecciona del grupo que consiste en trifluorometil- o trifluorometoxi-;

45 R_2 se selecciona del grupo que consiste en H- o F-;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en H-, trifluorometil- o $-CH_2CO_2H$;

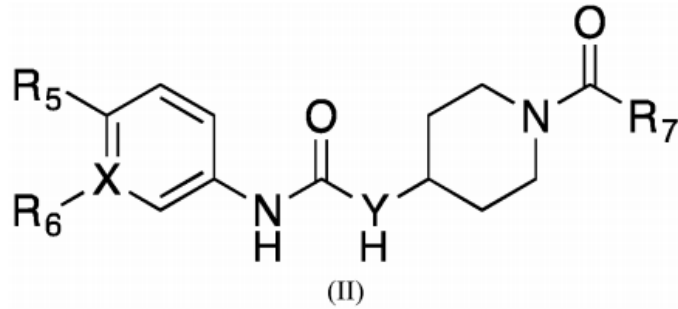
50 X se selecciona de carbono, nitrógeno u oxígeno;

Y se selecciona de carbono, nitrógeno u oxígeno;

el subíndice m es 0, 1 o 2; y

55 el subíndice n es 1 o 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula estructural (II), o un estereoisómero ópticamente puro o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



en donde:

15 X es carbono;

Y es nitrógeno;

20 R₅ se selecciona del grupo que consiste en trifluorometil- o trifluorometoxi-;

R₆ es F-; y

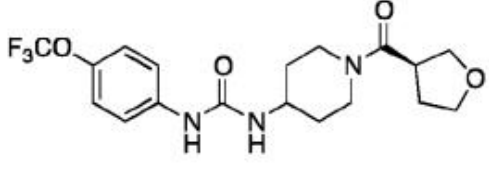
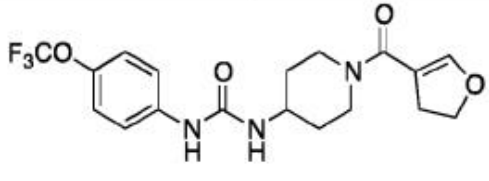
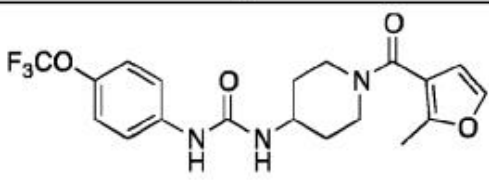
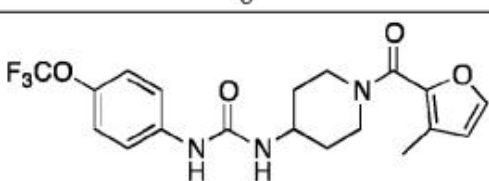
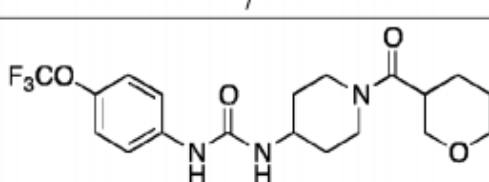
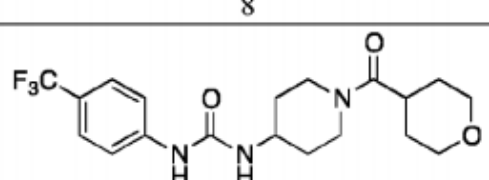
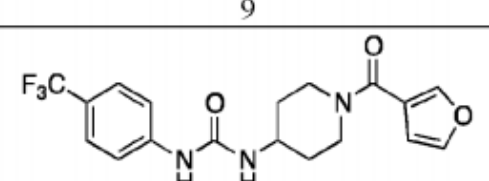
25 R₇ se selecciona del grupo que consiste en el grupo 1H-pirrol, furano, pirano, tetrahidropirano, 4,5-dihidrofurano, 2-metilfurano, 3-metilfurano, etil-, isopropil-, ciclopropil-, 2-metilbutil- y (S)-2-metilbutil- y sec-butil-.

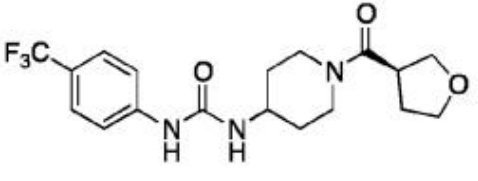
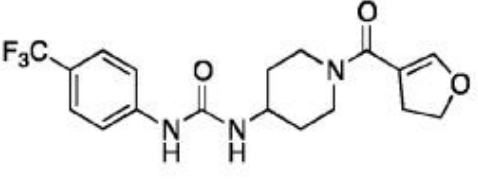
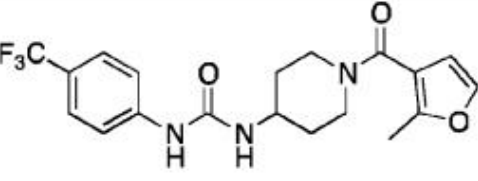
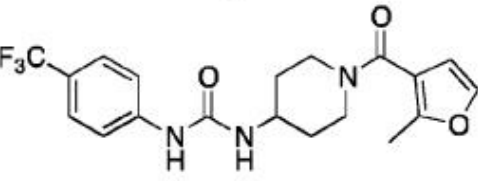
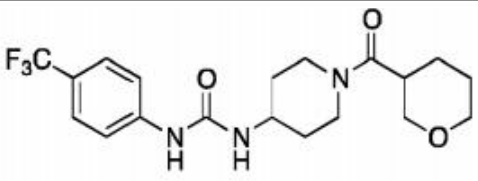
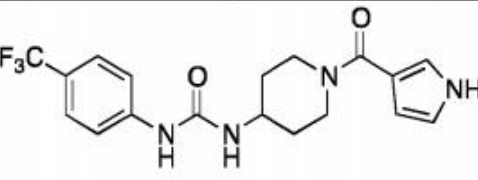
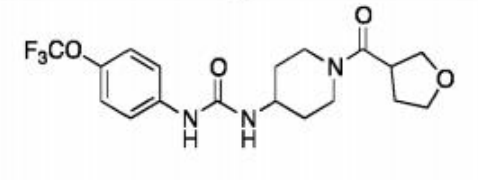
Los compuestos incluyen todos los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como sales, profármacos, fármacos blandos, solvatos e hidratos.

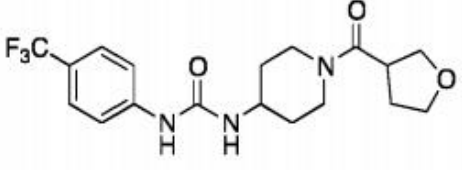
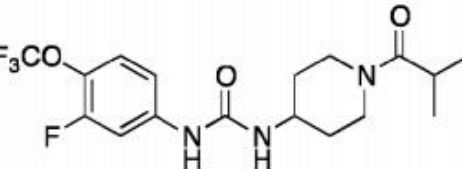
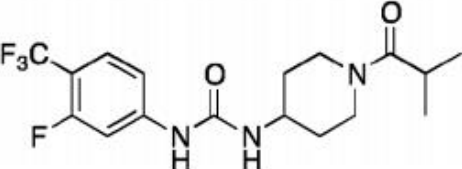
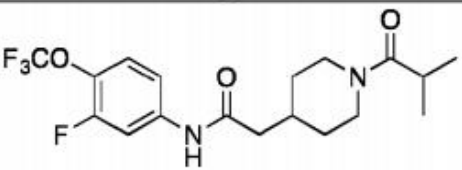
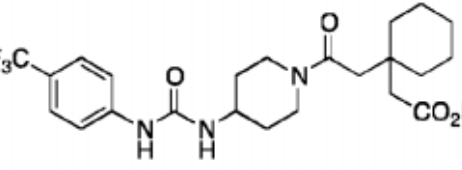
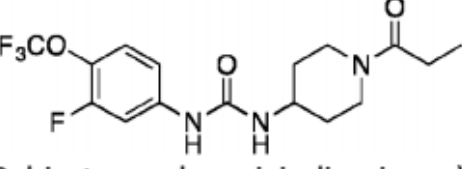
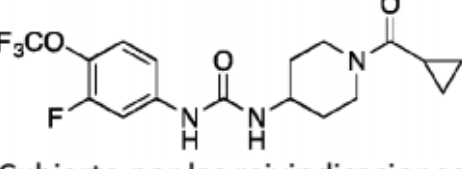
30 Los compuestos representativos se presentan en la Tabla I a continuación.

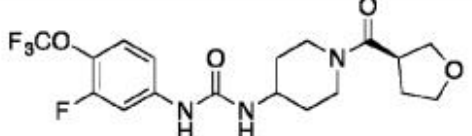
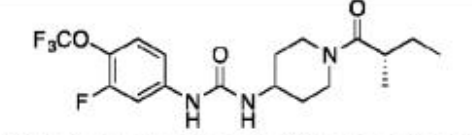
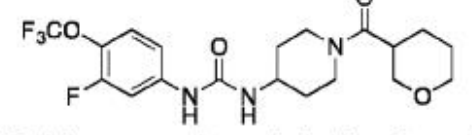
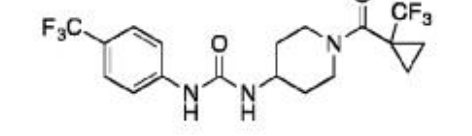
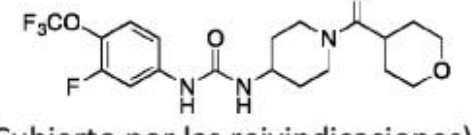
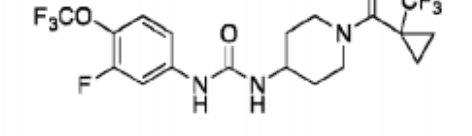
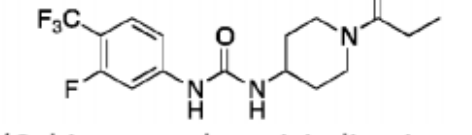
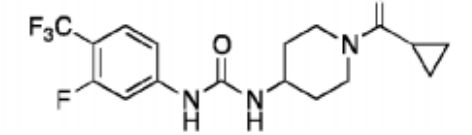
Tabla I: Inhibidores de sEH (propiedades físicas y potencia contra sEH humana)

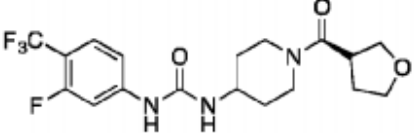
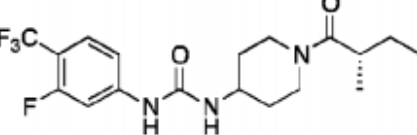
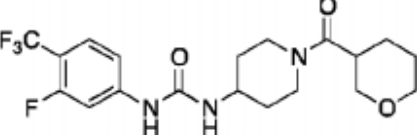
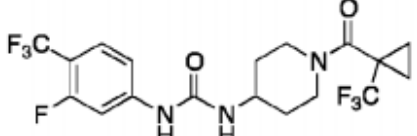
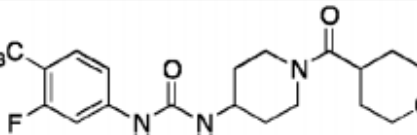
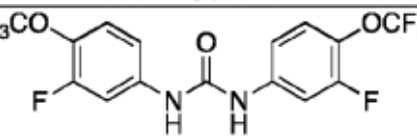
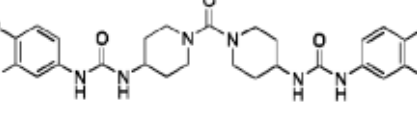
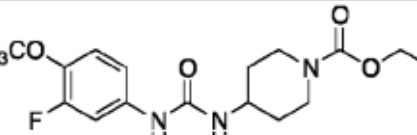
Estructura y compuesto núm.	Peso Mol.	LogP Exp ^a	LogP Cal. ^b	Ki (nM) (sEH humana) ^c	t _{1/2} (min) (sEH humana) ^d
<p style="text-align: center;">1</p>	415,11	3,26	0,6	1,43±0,01	14
<p style="text-align: center;">2</p>	396,14	3,34	1,8	0,64±0,17	15
<p style="text-align: center;">3</p>	397,12	3,63	2,0	0,33±0,34	17

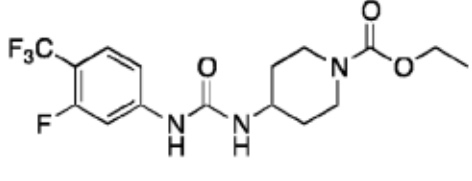
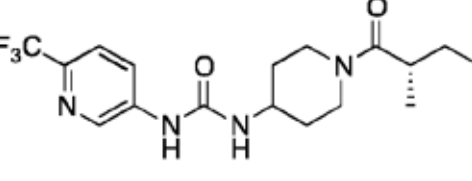
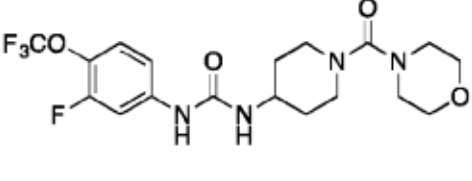
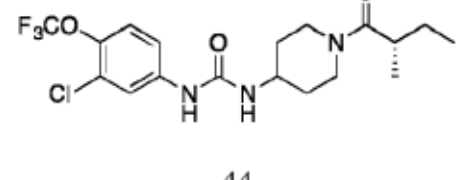
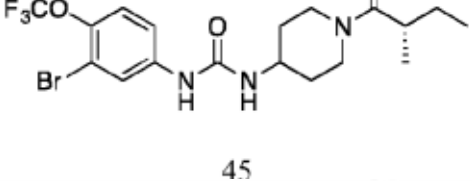
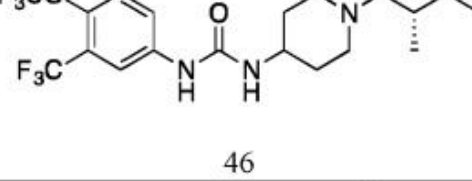
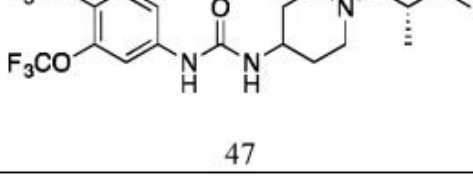
 <p>4</p>	401,16	3,38	1,4	1,41±0,11	17
 <p>5</p>	399,14	3,49	2,6	0,77±0,02	13
 <p>6</p>	411,14	4,30	2,5	0,55±0,06	15
 <p>7</p>	411,14	4,48	2,5	0,26±0,11	21
 <p>8</p>	415,17	3,42	1,8	1,99±0,23	13
 <p>9</p>	399,18	3,16	0,8	1,73±0,01	11
 <p>10</p>	381,13	3,50	1,6	1,21±0,2	11

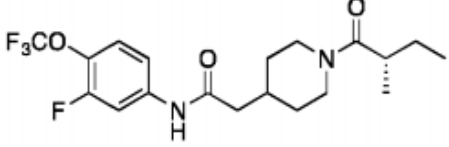
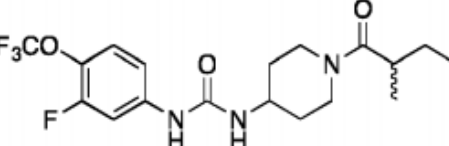
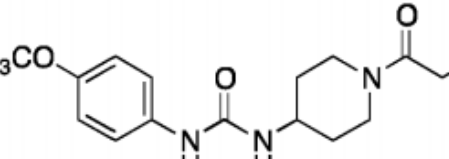
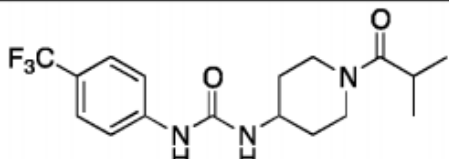
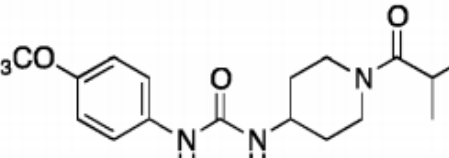
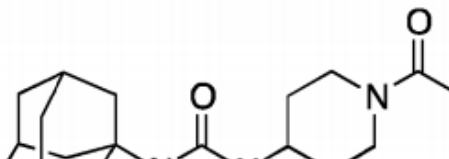
 11	385,16	3,27	2,2	1,19±0,08	13
 12	383,15	3,37	2,8	1,03±0,20	8
 13	395,15	4,19	2,7	0,51±0,03	11
 14	395,15	4,29	2,7	0,22±0,01	15
 15	399,18	3,41	2,0	2,40±0,08	11
 16	380,15	3,26	2,0	0,50±0,01	10
 17	401,16	3,22	1,4	1,70±0,01	12

 <p>18</p>	385,16	3,16	1,6	1,74±0,11	10
 <p>(Cubierto por las reivindicaciones) 19</p>	391,15	4,73	2,0	0,31±0,01	22
 <p>(Cubierto por las reivindicaciones) 20</p>	375,16	4,40	2,3	0,49±0,4	12
 <p>21</p>	390,38	5,81	2,6	4,72±0,70	3,4
 <p>22</p>	469,22	-	-	10,2±1,1	-
 <p>(Cubierto por las reivindicaciones) 23</p>	377,34	4,00	1,7	0,87±0,13	11
 <p>(Cubierto por las reivindicaciones) 24</p>	389,35	4,19	1,7	0,15±0,04	19

 (Cubierto por las reivindicaciones) 25	419,38	3,59	1,6	0,70±0,01	13
 (Cubierto por las reivindicaciones) 26	405,39	4,16	2,5	<0,05	22
 (Cubierto por las reivindicaciones) 27	433,40	4,09	2,0	0,78±0,19	12
 28	439,36	4,63	2,0	0,05±0,04	24
 (Cubierto por las reivindicaciones) 29	433,4	3,73	0,8	0,75±0,05	11
 30	457,35	5,94	2,0	<0,05	18
 (Cubierto por las reivindicaciones) 31	361,33	3,76	1,9	2,94±0,01	3,3
 (Cubierto por las reivindicaciones) 32	389,34	3,94	2,0	0,38±0,08	8,2

 <p>(Cubierto por las reivindicaciones) 33</p>	403,37	3,41	1,9	2,09±0,24	5,3
 <p>(Cubierto por las reivindicaciones) 34</p>	389,39	5,48	2,8	0,37±0,03	13
 <p>(Cubierto por las reivindicaciones) 35</p>	417,40	3,84	2,3	2,66±0,19	6,8
 <p>(Cubierto por las reivindicaciones) 36</p>	441,34	5,52	2,5	0,08±0,01	21
 <p>(Cubierto por las reivindicaciones) 37</p>	417,40	3,52	1,1	3,83±0,41	6,9
 <p>38</p>	416,23	ND	ND	1,95±0,30	ND
 <p>39</p>	668,50	ND	ND	10,1±1,8	ND
 <p>40</p>	393,34	5,94	3,3	<0,05	18

 41	377,34	5,46	3,6	0,38±0,03	7,6
 42	372,39	3,22	1,7	45,0±2,3	3,7
 43	434,39	3,93	2,6	0,70±0,06	15
 44	421,85	7,70	3,0	3,35±0,42	10
 45	465,29	8,07	3,2	3,40±1,38	9,3
 46	455,40	9,02	3,7	9,91±3,37	5,9
 47	471,40	10,62	3,1	9,07±0,36	11

 <p>49</p>	404,41	7,68	3,1	3,14±0,70	4,5
 <p>(Cubierto por las reivindicaciones) 51</p>	405,39	ND	2,5	0,06±0,01	ND
 <p>1770</p>	359,34	3,23	1,50	0,91±0,13	11
 <p>2389</p>	357,37	3,37	2,00	0,66±0,30	18
 <p>2422</p>	373,37	3,56	1,81	0,31±0,18	19
 <p>APAU</p>	319,44	1,5	0,8	19,5±3,8	6

Abreviatura: Peso Mol.: peso molecular; Sol: solubilidad; K: constante de inhibición con sEH humana recombinante purificada por afinidad; eLogP: log P experimental; clogP: log P calculado; -: No determinado.

60

^a eLogP se determinó mediante el método de HPLC calibrado con eLogP de 4 inhibidores seleccionados determinados mediante el método de matraz agitado.

^b clogP se calculó con el controlador CLogP de Cambridge Soft CLogP disponible en ChemBioOffice 2012.

65

^c La K_i se midió mediante el ensayo de desplazamiento de FRET publicado antes (Lee y otros *Anal. Chem.* 2013, ver el Ejemplo 53)

^d Este $t_{1/2}$ enzimático se define como el tiempo necesario para que la mitad del fármaco se disocie de la sEH humana recombinante purificada por afinidad en base a las señales de fluorescencia.

En modalidades ilustrativas, la presente invención proporciona los siguientes compuestos de la Tabla I: 1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-isobutirilpiperidin-4-il)urea (Compuesto 19); 1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)piperidin-4-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea (Compuesto 1); 1-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)urea (Compuesto 24); (S)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-(2-metilbutanoil)piperidin-4-il)urea (Compuesto 26); y 1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)piperidin-4-il)urea (Compuesto 29).

Ciertas modalidades de la presente invención también proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos descritos en la presente descripción junto con un portador farmacéuticamente aceptable, así como métodos para preparar y usar los compuestos y composiciones.

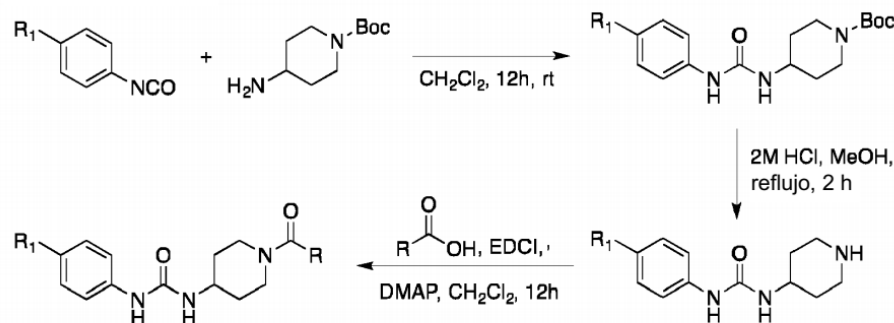
Preparación de compuestos

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una variedad de métodos como se describe en el Esquema de síntesis general que se muestra a continuación, que describe tres rutas de síntesis, cada una de las cuales se analiza con más detalle en el Ejemplo 1.

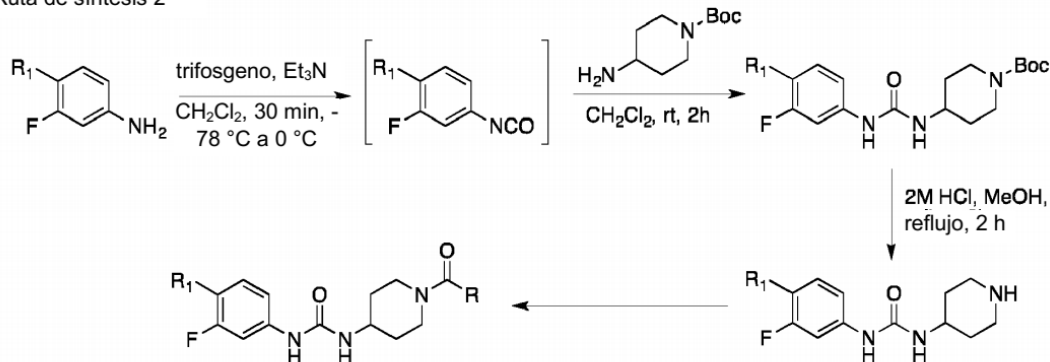
Esquema de síntesis general

25

Ruta de síntesis 1

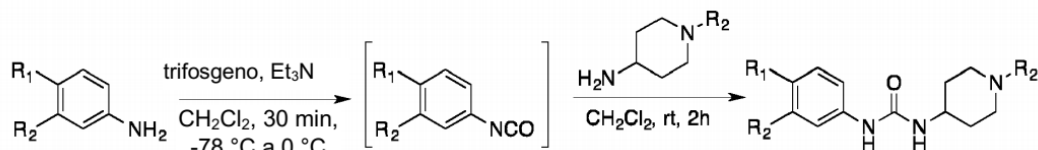


Ruta de síntesis 2



55

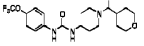
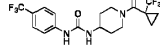
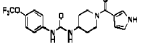
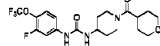
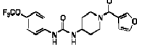
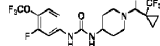
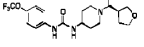
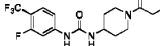
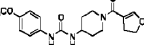
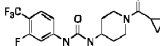
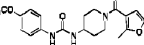
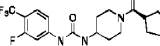
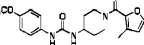
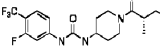
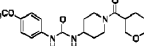
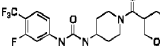
Ruta de síntesis 3



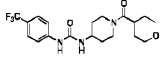
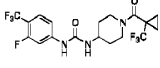
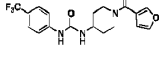
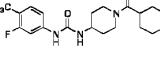
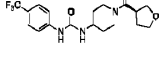
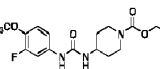
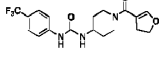
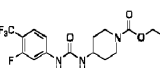
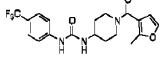
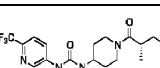
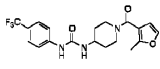
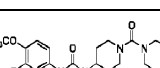
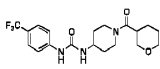

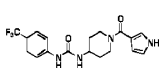
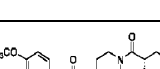
65

Para mejorar la solubilidad, los heterociclos se incorporaron a los inhibidores de la (fórmula II) en R_7 . Sin embargo, curiosamente, la mayoría de los heterociclos pudieron mejorar la solubilidad de los inhibidores a pH 7,4 en comparación con los inhibidores de sEH de Fórmula (II) con un grupo alquilo hidrófobo en R_7 como se muestra en la Fórmula (II) (Tabla II y Figura 3).

Tabla II: Solubilidad del compuesto (a pH 7 y pH 3)

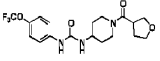
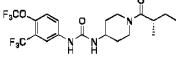
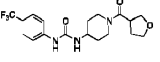
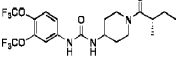
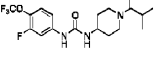
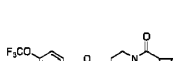
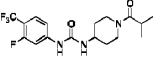
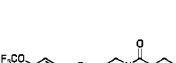
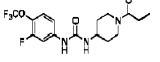
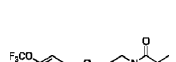
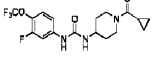

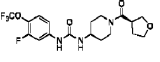
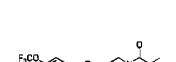
Estructura	Solubilidad ^a (ug/ml)	Sol ^b (ug/ml) a pH3	Estructura	Solubilidad ^a (ug/ml)	Sol ^b (ug/ml) a pH3
 1	91	1295	 28	N.D.	N.D.
 2	43	58	 29 (Cubierto por las reivindicaciones)	77	206
 3	7,6	26	 30	N.D.	N.D.
 4	23	65	 31 (Cubierto por las reivindicaciones)	3,9	N.D.
 5	11	73	 32 (Cubierto por las reivindicaciones)	13	N.D.
 6	8,6	7,7	 33 (Cubierto por las reivindicaciones)	1,9	3,1
 7	0,92	3,4	 34 (Cubierto por las reivindicaciones)	0,46	N.D.
 8	94	868	 35 (Cubierto por las reivindicaciones)	11	40

(continuación)

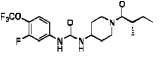
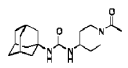
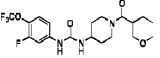
Estructura	Solubilidad (ug/ml)	Solb (ug/ml) a pH3	Estructura	Solubilidad (ug/ml)	Solb (ug/ml) a pH3
 9	17,6	61	 36 (Cubierto por las reivindicaciones)	0,08	N.D.
 10	2,2	6	 37 (Cubierto por las reivindicaciones)	42	122
 11	1,4	58	 40	0,35	N.D.
 12	2,3	8,2	 41	N.D.	N.D.
 13	0,28	2,1	 42	272	662
 14	0,8	1,8	 43	96	ND
 15	1,1	25	 44	0,79	N.D.
 16	1,8	13	 45	0,58	N.D.

ES 2 871 027 T3

(continuación)

Estructura	Solubilidad (ug/ml)	Solb (ug/ml) a pH3	Estructura	Solubilidad (ug/ml)	Solb (ug/ml) a pH3
 17	29	91	 46	0,05	N.D.
 18	9,6	50	 47	5,5	N.D.
 19 (Cubierto por las reivindicaciones)	5,3	5,1	 48	715	N.D.
 20 (Cubierto por las reivindicaciones)	5,9	6	 49	21	N.D.
 23 (Cubierto por las reivindicaciones)	11	N.D.	 1770	60	59
 24 (Cubierto por las reivindicaciones)	19	N.D.	 2389	7,2	N.D.
 25 (Cubierto por las reivindicaciones)	61	196	 2422	27	N.D.

(continuación)

Estructura	Solubilidad (ug/ml)	Solb (ug/ml) a pH3	Estructura	Solubilidad (ug/ml)	Solb (ug/ml) a pH3
 26 (Cubierto por las reivindicaciones)	11	N.D.	 APAU	277	N.D.
 27 (Cubierto por las reivindicaciones)	174	522			
Abreviatura: Sol: solubilidad; K _i : constante de inhibición; ND: no determinado ^a La solubilidad de los fármacos se midió en tampón fosfato a pH 7,4 ^b La solubilidad de los fármacos se midió en tampón de acetato a pH 3					

30 A diferencia de todos los demás heterociclos, la incorporación de tetrahidropirano a los inhibidores de sEH (Fórmula (II)) en R₇ puede mejorar notablemente la solubilidad de los inhibidores de sEH en comparación con los inhibidores de sEH con grupo alquilo hidrófobo en R₇ de la Fórmula (II) (Tabla II y Figura 3; Compuestos 1, 8, 27 y 29).

35 La solubilidad mejorada por el tetrahidropirano en R₇ es sorprendente porque no se correlaciona con el momento dipolar de los heterociclos o el logP experimental de los heterociclos (Figuras 1 y 2).

35 Sorprendentemente, y en a diferencia de los inhibidores de sEH de Fórmula (II) con sustituyentes alquilo (grupo etilo, ciclopropilo, 2-sec-butil-) en R₇, los inhibidores de sEH con heterociclos muestran una solubilidad mejorada de al menos 3 veces a pH 3, un valor de pH del ácido del estómago, en comparación con la solubilidad a pH 7 mientras se mantiene la potencia del inhibidor a un nivel nanomolar de un solo dígito (Tablas 1 y 2 y Figuras 4 y 5).

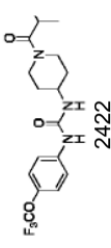
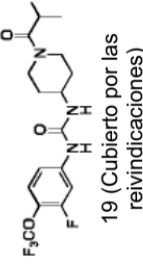
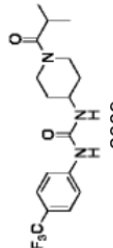
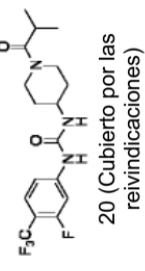
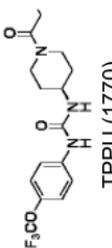
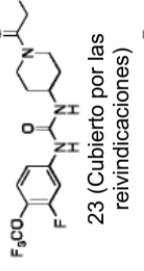
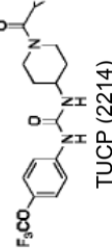
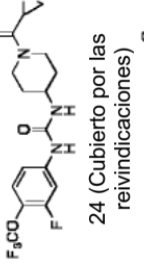
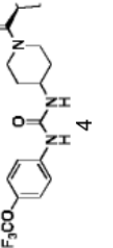
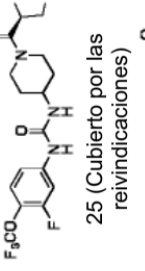
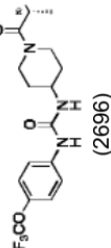
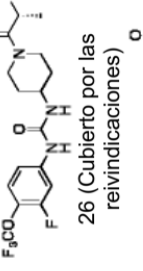
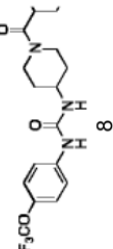
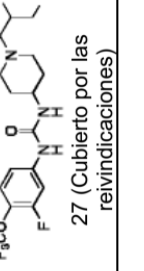
40 Aparte de otros heterociclos, los inhibidores de sEH (Fórmula (II)) con tetrahidropirano en R₇ muestran una solubilidad mejorada inesperada a pH 3. Los inhibidores con tetrahidropirano en R₇ tienen una solubilidad a pH 3 ácido al menos 5 veces mejor que cualquier otro inhibidor de sEH de Fórmula (II) con grupo alquilo en R₇ y las solubilidades de varios de estos inhibidores (Compuestos 1, 8 y 27) a pH 3 son mucho mejores que las de los inhibidores de sEH de urea 1,3-disustituida más solubles (Compuesto APAU) (Tabla II y Figura 4). Esto mejora la apariencia farmacéutica de esta serie de inhibidores de sEH. Debido a que uno de los principales órganos para la absorción de fármacos: el estómago, tiene un entorno fuertemente ácido. La solubilidad excepcionalmente mejorada a pH 3 por los inhibidores con tetrahidropirano mejora su absorción y biodisponibilidad oral lo que satisface una necesidad importante en el área.

50 Por consiguiente, la descripción proporciona un método para aumentar la solubilidad en agua de un compuesto de Fórmula (I) mediante la incorporación de un heteroátomo en X.

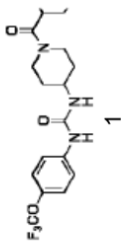
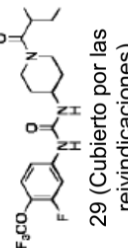
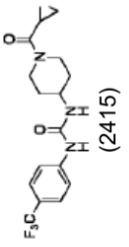
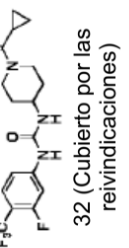
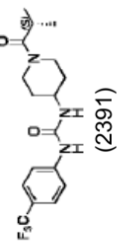
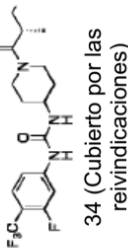
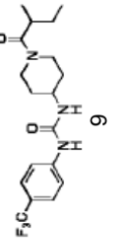
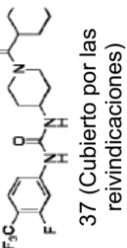
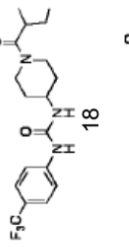
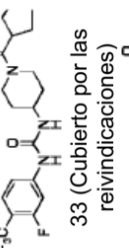
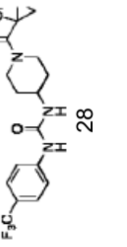
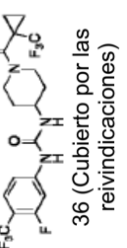
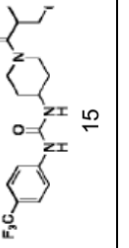
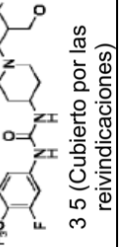
55 En un aspecto relacionado, la presente invención proporciona un método para aumentar la solubilidad en agua de un compuesto de Fórmula (II) mediante la incorporación de un heterociclo en R₇.

60 Las modificaciones de las estructuras de los inhibidores normalmente tienen efectos pequeños y aparentemente aleatorios sobre el punto de fusión de los compuestos. Sin embargo, de forma inesperada y sorprendente, la adición de un átomo de flúor en R₂ de la Fórmula I y en R₆ de la Fórmula II, disminuye el punto de fusión de esta serie de inhibidores de sEH en un promedio de aproximadamente 20 °C con potencia mejorada (Tablas I y III). La disminución del punto de fusión no solo facilita el proceso de formulación de los fármacos, sino que también mejora la biodisponibilidad oral de los fármacos en general y reduce los problemas con polimorfos estables. Por tanto, las mejoras realizadas para disminuir el alto punto de fusión siempre se buscan en la industria.

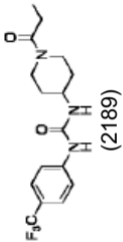
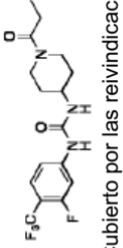
Tabla III: Punto de fusión del compuesto (la incorporación de flúor en la posición R₂ de la Fórmula (I) o en la posición R₆ de la Fórmula (II) disminuye el punto de fusión de los inhibidores de sEH (°C))

Inhibidor original	Punto de fusión (°C)	Inhibidor sustituido con Meta-F	Punto de fusión (°C)	Disminución del punto de fusión ³ (°C)	Mejora de la potencia ¹³
 2422	179,1-180,3 (179,6)	 19 (Cubierto por las reivindicaciones)	156,9-157,6 (157,2)	-22,4	1,00
 2389	234,1-235,4 (234,9)	 20 (Cubierto por las reivindicaciones)	198,2-200,9 (199,2)	-35,7	1,35
 TPPU (1770)	198,2-200,8 (199,5)	 23 (Cubierto por las reivindicaciones)	172,6-173,1 (172,8)	-26,7	1,05
 TUCP (2214)	193,4-194,2 (193,8)	 24 (Cubierto por las reivindicaciones)	178,1-178,9 (178,5)	-15,3	3,67
 4	180,5-181,7 (180,8)	 25 (Cubierto por las reivindicaciones)	168,2-169,7 (168,9)	-11,9	2,10
 (2696)	168,0-169,3 (168,7)	 26 (Cubierto por las reivindicaciones)	147,0-147,8 (146,2)	-22,5	3,80
 8	176,2-177,7 (177,1)	 27 (Cubierto por las reivindicaciones)	158,2-159 (158,4)	-18,7	2,55

(continuación)

Inhibidor original	Punto de fusión (°C)	Inhibidor sustituido con Meta-F	Punto de fusión (°C)	Disminución del punto de fusión ³ (°C)	Mejora de la potencia ¹³
 1	177,4-178,7 (177,9)	 29 (Cubierto por las reivindicaciones)	172,2-174,0 (173,1)	-4,8	2,31
 (2415)	193,4-194,2 (193,7)	 32 (Cubierto por las reivindicaciones)	181,3-182,8 (182,1)	-11,6	1,29
 (2391)	221,3-225,6 (221,6)	 34 (Cubierto por las reivindicaciones)	208,0-209,4 (208,7)	-12,9	0,59
 9	243,0-243,6 (243,2)	 37 (Cubierto por las reivindicaciones)	219,8-221,8 (220,8)	-22,4	0,45
 18	238,2-239,3 (238,6)	 33 (Cubierto por las reivindicaciones)	227,4-229,3 (228,0)	-10,6	0,57
 28	263,3-265,3 (264,3)	 36 (Cubierto por las reivindicaciones)	236,4-238,3 (237,4)	-26,9	1
 15	253,9-255,2 (254,2)	 35 (Cubierto por las reivindicaciones)	236,5-238,3 (237,4)	-16,8	0,90

(continuación)

Inhibidor original	Punto de fusión (°C)	Inhibidor sustituido con Meta-F	Punto de fusión (°C)	Disminución del punto de fusión ³ (°C)	Mejora de la potencia ¹³
 (2189)	224-228 (226)	 31 (Cubierto por las reivindicaciones)	216,2-216,8 (216,5)	-9,5	1

Abreviatura: Sol: solubilidad

^a Cambio del punto de fusión = Punto de fusión de los inhibidores con sustitución de meta-F por urea de grupo arilo- Punto de fusión de los inhibidores originales.

^b Aumento de la potencia = K, de los inhibidores originales/ K, de los inhibidores sustituidos con meta-F.

La sustitución de flúor en R₆ de la Fórmula (II) es única porque la sustitución que incluye halógenos distintos del flúor en R₆ de la Fórmula (II) aumenta el punto de fusión de los inhibidores y la mayoría de esas sustituciones obstaculizan la potencia de los inhibidores (Tabla I y Figura 6).

5 Por otra parte, en este caso, la adición de un átomo de flúor en R₂ de la Fórmula (I) o en R₆ de la Fórmula (II) mejoró la potencia de los inhibidores de sEH en aproximadamente 2 veces (Tabla I). Por tanto, esta modificación reduce la estabilidad de los cristales y aumenta la facilidad de formulación (como lo indica la reducción del punto de fusión) al aumentar la potencia sobre la diana.

10 Por consiguiente, la presente descripción proporciona un método para disminuir el punto de fusión de un compuesto de Fórmula (I) mediante la incorporación de flúor en R₂.

En un aspecto relacionado, la presente invención proporciona un método para disminuir el punto de fusión de un compuesto de Fórmula (II) mediante la incorporación de flúor en R₆.

15 Una combinación de estos distintos enfoques para mejorar los inhibidores, es decir, la incorporación de un átomo de flúor en R₆ y tetrahidropirano en R₇ de la Fórmula (II), condujo a una potencia subnanomolar sorprendentemente ultrapotente con una solubilidad en agua notablemente alta (>100 µg/ml) (Compuesto 27, Tabla 2 y Figuras 3 y 4) y puntos de fusión más bajos (Tabla III). Estas modificaciones mejoran significativamente la apariencia farmacéutica de los inhibidores en comparación con todos los inhibidores de sEH anteriores.

La valoración del pH de los compuestos 1 y 29 muestra que la solubilidad aumenta drásticamente cuando el pH está por debajo de 4 (Figura 9).

25 Por consiguiente, la presente descripción proporciona un método para aumentar la solubilidad en agua de un compuesto de Fórmula (I) en el intervalo de pH 1-7, mediante la incorporación de oxígeno en X y el subíndice m es 2 y n es 2.

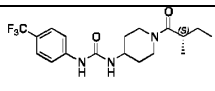
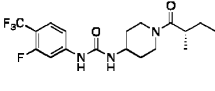
30 En un aspecto relacionado, la presente invención proporciona un método para aumentar la solubilidad en agua de un compuesto de Fórmula (II) en el intervalo de pH 1-7, mediante la incorporación de un heterociclo en R₇.

En las modalidades, el intervalo de pH es de aproximadamente 1-7, 2-5, 2-4, 3-4 o aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7.

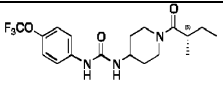
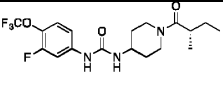
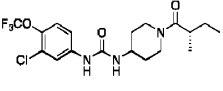
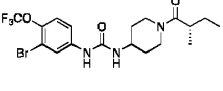
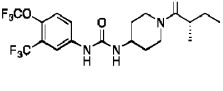
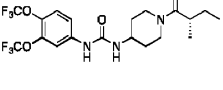
35 La incorporación de un grupo alquilo grande en R₇ y un grupo trifluorometoxi- en R₅ de la Fórmula II (por ejemplo, Compuesto 26) condujo a inhibidores con un tiempo de permanencia prolongado (t_{1/2} ~ 20 min) en comparación con APAU (t_{1/2} ~ 6 min) que muestran una mejor eficacia in vivo, lo que valida el valor de los enfoques descritos en la presente descripción (Tabla I).

40 Como tal, la presente descripción proporciona un método para aumentar el tiempo de permanencia (t_{1/2}) en la epóxido hidrolasa soluble de un compuesto de Fórmula (I) mediante la incorporación de un grupo trifluorometoxi- en R₁.

45 **Tabla IV: Punto de fusión del compuesto y ^Δ (La incorporación de otro sustituto en la posición R₂ de la Fórmula (I) o en la posición R₆ de la Fórmula (II) aumenta el punto de fusión de los inhibidores de sEH (°C) excepto el flúor)**

Estructura	Peso Mol.	Punto de fusión (°C)	Ki (nM)	Cambio del punto de fusión ^a (°C)
 <p>2391</p>	371,40	221,3-225,6 (221,6)	0,22 ± 0,04	No aplicable
 <p>Syn34 (cubierto por las reivindicaciones)</p>	389,39	208,0-209,4 (208,7)	0,37 ± 0,03	-12,9

(continuación)

Estructura	Peso Mol.	Punto de fusión (°C)	Ki (nM)	Cambio del punto de fusión ^a (°C)
 2696	387,40	168,0-169,3 (168,7)	0,19 ± 0,04	No aplicable
 26 (cubierto por las reivindicaciones)	405,39	147,0-147,8 (146,2)	0,05	-22,5
 44	421,85	183,9-184,5 (184,2)	3,35 ± 0,42	+15,5
 45	465,29	197,6-198,5 (198,0)	3,40 ± 1,38	+29,3
 46	455,40	201,1-202,1 (201,6)	9,91 ± 3,37	+32,9
 47	471,40	170,8-172,4 (171,6)	9,07 ± 0,36	+2,9
^a Cambio del punto de fusión = Punto de fusión de los inhibidores con sustitución por urea en el grupo arilo- Punto de fusión de los inhibidores originales.				

Mediante un ensayo estándar de convulsiones inducidas químicamente, se determinó que los compuestos de la presente descripción protegen a los ratones de las convulsiones y la letalidad asociada, lo que demuestra que el presente compuesto puede atravesar la barrera hematoencefálica de un sujeto (Ejemplo 52 y Figura 7).

55 Como se analiza en el Ejemplo 54 a continuación, en ensayos nociceptivos con el uso de ratas diabéticas de tipo I, los compuestos de la presente descripción superaron a un fármaco estándar registrado para el dolor neuropático, gabapentina y un inhibidor estándar de sEH (Compuesto APAU). Los compuestos de la presente descripción alcanzaron altos niveles de eficacia más rápidamente. Por otra parte, los compuestos de la presente descripción mostraron mayor potencia y también mayor eficacia en comparación con los estándares en el campo (Figura 6).

60 Además, los compuestos de la presente descripción mostraron una eficacia significativa en un ensayo de convulsiones debido a la capacidad de los compuestos de atravesar la barrera hematoencefálica, de ese modo penetran fácilmente en el SNC y protegen al sujeto de las convulsiones (Ejemplo 52).

65

Métodos y usos terapéuticos

Se ha encontrado que la administración de inhibidores de sEH tiene una serie de aplicaciones beneficiosas como se describe en las patentes de Estados Unidos núms. 8,815,951, 8,513,302, 8,399,425, 8,501,783, 7,662,910 así como en las publicaciones de patente de Estados Unidos núms. 2015/0065540 y 2015/0017267.

5 Como tal, la presente invención proporciona un método para inhibir una epóxido hidrolasa soluble, que comprende poner en contacto la epóxido hidrolasa soluble con una cantidad inhibidora de un compuesto que tiene la Fórmula (II) anterior. Además, la descripción proporciona un método para inhibir una epóxido hidrolasa soluble, que comprende poner en contacto la epóxido hidrolasa soluble con una cantidad inhibidora de un compuesto que tiene la Fórmula (I) anterior.

10 Preferentemente, el inhibidor inhibe la sEH sin inhibir también significativamente la epóxido hidrolasa microsomal ("mEH"). Preferentemente, a concentraciones de 500 μM , el inhibidor inhibe la actividad de sEH en al menos 50 % mientras que no inhibe la actividad de mEH en más de 10 %. Los compuestos preferidos tienen una IC_{50} (potencia de inhibición o, por definición, la concentración de inhibidor que reduce la actividad enzimática en un 50 %) de menos de aproximadamente 500 μM . Se prefieren los inhibidores con IC_{50} de menos de 500 μM , y se prefieren más las IC_{50} s de menos de 200 μM , se prefiere aún más 100 μM y las IC_{50} de 50 μM , 40 μM , 30 μM , 25 μM , 20 μM , 15 μM , 10 μM , 5 μM , 3 μM , 2 μM , 1 μM o incluso menos son las más preferidas a medida que disminuye la IC_{50} . Los ensayos para determinar la actividad de sEH se conocen en la técnica y se describen en otra parte de la presente descripción.

20 Los compuestos descritos en la presente descripción pueden existir como sales terapéuticamente aceptables. La presente invención incluye los compuestos enumerados anteriormente en forma de sales, que incluyen las sales de adición de ácido. Las sales adecuadas incluyen las formadas con ácidos orgánicos e inorgánicos. Estas sales de adición de ácido normalmente serán farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden ser de utilidad en la preparación y purificación del compuesto en cuestión. También se pueden formar sales de adición de base que sean farmacéuticamente aceptables. Para un análisis más completo de la preparación y selección de sales, consulte *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zúrich, Suiza, 2002).

30 Como tal, la presente invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por sEH como se define en la presente descripción. El método incluye administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto que tiene una fórmula seleccionada de la Fórmula (I) o (II). En un aspecto, la cantidad eficaz es una cantidad terapéuticamente eficaz.

35 El término "sal terapéuticamente aceptable", como se usa en la presente descripción, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos descritos en la presente descripción que son solubles o dispersables en agua o aceite y terapéuticamente aceptables como se define en la presente descripción. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos o por separado mediante la reacción del compuesto apropiado en forma de base libre con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, L-ascorbato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, digluconato, formiato, fumarato, gentisato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etansulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, DL-mandelato, mesitileno-sulfonato, metanosulfonato, naftileno-sulfonato, nicotinato, 2-naftaleno-sulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, piroglutamato, succinato, sulfonato, tartrato, L-tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato (p-tosilato) y undecanoato. Además, los grupos básicos en los compuestos descritos en la presente descripción se pueden cuaternizar con cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y esterilo; y bromuros de bencilo y fenetilo. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición terapéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico. Las sales también pueden formarse mediante la coordinación de los compuestos con un ion de metal alcalino o alcalinotérreo. Por tanto, la presente invención contempla las sales de sodio, potasio, magnesio y calcio de los compuestos descritos en la presente descripción y similares.

55 Las sales de adición de base pueden prepararse durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos mediante la reacción de un grupo carboxilo con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amoniaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Los cationes de sales terapéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de amina cuaternaria no tóxicos tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitlohexilamina, procaina, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina y N,N'-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

65

Si bien puede ser posible que los compuestos de la presente invención se administren como producto químico crudo, también es posible presentarlos como una formulación farmacéutica. Por consiguiente, en la presente descripción se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de ciertos compuestos descritos en la presente descripción, o una o más sales, ésteres, profármacos, amidas o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables de los mismos y opcionalmente uno o más ingredientes terapéuticos adicionales. El(Los) portador(es) debe(n) ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Cualquiera de las técnicas, portadores y excipientes bien conocidos puede usarse según sea adecuado y como se entiende en la técnica; por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden fabricarse de cualquier manera conocida en la técnica, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o compresión.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, parenteral (que incluye subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarticular e intramedular), intraperitoneal, transmucosa, transdérmica, rectal y tópica (que incluye dérmica, bucal, sublingual e intraocular) aunque la vía más adecuada puede depender, por ejemplo, del estado y trastorno del receptor. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Típicamente, estos métodos incluyen la etapa de asociar un compuesto de la presente invención o una sal, éster, amida, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo ("ingrediente activo") con el portador que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan por asociación uniforme e íntima del ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario, se moldea el producto en la formulación deseada.

Las formulaciones de los compuestos descritos en la presente descripción adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como polvo o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también puede presentarse en forma de bolo, electuario o pasta.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas de ajuste suave hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Los comprimidos pueden prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos que se comprimen pueden prepararse por compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con aglutinantes, diluyentes inertes o agentes lubricantes, tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos moldeados pueden prepararse por moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse opcionalmente y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo que contienen. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para tal administración. Las cápsulas de ajuste suave pueden contener los ingredientes activos mezclados con una carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizadores. Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este propósito, pueden usarse soluciones de azúcar concentradas, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos o mezclas de solventes adecuados. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

Los compuestos pueden formularse para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases de dosis única o multidosis, por ejemplo, ampollas y frascos sellados, y pueden almacenarse en forma de polvo o en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere solo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua estéril sin pirógenos, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente.

Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas (oleosas) de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los solventes o vehículos lipófilos

adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos también se pueden formular como preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas, píldoras o geles formulados de manera convencional. Tales composiciones pueden comprender el ingrediente activo en una base saborizada tal como sacarosa y goma arábica o tragacanto.

Los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao, polietilenglicol u otros glicéridos.

Ciertos compuestos descritos en la presente descripción pueden administrarse por vía tópica, es decir, mediante administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto descrito en la presente descripción externamente a la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de dicho compuesto en el oído, ojo y nariz, de manera que el compuesto no ingrese de forma significativa en el torrente sanguíneo. Por el contrario, la administración sistémica se refiere a la administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para penetrar a través de la piel hasta el lugar de la inflamación, tales como geles, linimentos, lociones, cremas, ungüentos o pastas, y gotas adecuadas para administración en ojos, oídos o nariz. El ingrediente activo para la administración tópica puede comprender, por ejemplo, de 0,001 % a 10 % p/p (en peso) de la formulación. En ciertas modalidades, el ingrediente activo puede comprender hasta un 10 % p/p. En otras modalidades, puede comprender menos de 5 % p/p. En ciertas modalidades, el ingrediente activo puede comprender de 2 % p/p a 5 % p/p. En otras modalidades, puede comprender de 0,1 % a 1 % p/p de la formulación.

Las formulaciones tópicas oftálmicas, óticas y nasales de la presente invención pueden comprender excipientes además del ingrediente activo. Los excipientes usados comúnmente en tales formulaciones incluyen, pero no se limitan a, agentes de tonicidad, conservantes, agentes quelantes, agentes tamponantes y tensioactivos. Otros excipientes comprenden agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes que mejoran la comodidad, polímeros, emolientes, agentes de ajuste del pH y/o lubricantes. Se puede usar cualquiera de una variedad de excipientes en las formulaciones de la presente invención que incluyen agua, mezclas de agua y solventes miscibles en agua, tales como alcanoles C₁-C₇, aceites vegetales o aceites minerales que comprenden de 0,5 a 5 % de polímeros no tóxicos solubles en agua, productos naturales, tales como alginatos, pectinas, tragacanto, goma karaya, goma guar, goma xantana, carragenina, agar y goma arábica, derivados del almidón, tales como acetato de almidón e hidroxipropil almidón, y también otros productos sintéticos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polivinilmetiléter, óxido de polietileno, preferentemente ácido poliacrílico reticulado y mezclas de esos productos. La concentración del excipiente es, típicamente, de 1 a 100 000 veces la concentración del ingrediente activo. En modalidades preferidas, los excipientes a incluir en las formulaciones se seleccionan típicamente en base a su inercia hacia al componente ingrediente activo de las formulaciones.

En relación con las formulaciones oftálmicas, óticas y nasales, los agentes de ajuste de la tonicidad adecuados incluyen, pero no se limitan a, manitol, cloruro de sodio, glicerina, sorbitol y similares. Los agentes tamponantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfatos, boratos, acetatos y similares. Los tensioactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos iónicos y no iónicos (aunque se prefieren los tensioactivos no iónicos), éteres cetilestearílicos RLM 100, POE 20 tales como Procol® CS20 y poloxámeros tales como Pluronic® F68.

Las formulaciones expuestas en la presente descripción pueden comprender uno o más conservantes. Ejemplos de tales conservantes incluyen éster del ácido p-hidroxibenzoico, perborato de sodio, clorito de sodio, alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico o fenil etanol, derivados de guanidina tales como polihexametilén biguanida, perborato de sodio, policuaternio-1, aminoalcoholes tales como AMP-95, o ácido sórbico. En ciertas modalidades, la formulación puede autoconservarse de modo que no se requiera agente de conservación.

Para la administración oftálmica, ótica o nasal, la formulación puede ser una solución, una suspensión o un gel. En aspectos preferidos, las formulaciones son para la aplicación tópica al ojo, nariz u oído en solución acuosa en forma de gotas. El término "acuoso" denota típicamente una formulación acuosa en donde la formulación es >50 %, con mayor preferencia >75 % y en particular >90 % en peso de agua. Estas gotas pueden administrarse desde una ampolla de dosis única que preferentemente puede ser estéril y, por tanto, hace que los componentes

bacteriostáticos de la formulación sean innecesarios. Alternativamente, las gotas pueden administrarse desde una botella multidosis que preferentemente puede comprender un dispositivo que extrae cualquier conservante de la formulación a medida que se administra, tales dispositivos se conocen en la técnica.

- 5 Para los trastornos oftálmicos, los componentes de la invención pueden administrarse al ojo como un gel concentrado o un vehículo similar, o como inserciones solubles que se colocan debajo de los párpados.

10 Las formulaciones de la presente invención que están adaptadas para la administración tópica en el ojo son preferentemente isotónicas o ligeramente hipotónicas para combatir cualquier hipertonicidad de las lágrimas causada por evaporación y/o enfermedad. Esto puede requerir un agente de tonicidad para llevar la osmolalidad de la formulación a un nivel de o cercano a 210-320 miliosmoles por kilogramo (mOsm/kg). Las formulaciones de la presente invención generalmente tienen una osmolalidad en el intervalo de 220-320 mOsm/kg y preferentemente tienen una osmolalidad en el intervalo de 235-300 mOsm/kg. Las formulaciones oftálmicas se formularán generalmente como soluciones acuosas estériles.

15 En ciertas modalidades oftálmicas, las composiciones de la presente invención se formulan con uno o más sustitutos de lágrimas. En la técnica se conocen una variedad de sustitutos de lágrimas e incluyen, pero no se limitan a: polioles monoméricos, tales como glicerol, propilenglicol y etilenglicol; polioles poliméricos tales como polietilenglicol; ésteres de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio e hidroxipropilcelulosa; dextranos tales como dextrano 70; polímeros vinílicos, tales como alcohol polivinílico; y carbómeros, tales como carbómero 934P, carbómero 941, carbómero 940 y carbómero 974P. Ciertas formulaciones de la presente invención pueden usarse con lentes de contacto u otros productos oftálmicos.

20 Las formulaciones preferidas se preparan con el uso de un sistema tamponante que mantiene la formulación a un pH de aproximadamente 4,5 a un pH de aproximadamente 8. El pH de formulación más preferido es de 6 a 8.

25 En modalidades particulares, una formulación de la presente invención se administra una vez al día. Sin embargo, las formulaciones también pueden formularse para la administración con cualquier frecuencia de administración, que incluye una vez a la semana, una vez cada 5 días, una vez cada 3 días, una vez cada 2 días, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día, seis veces al día, ocho veces al día, cada hora o cualquier frecuencia mayor. Dicha frecuencia de dosificación también se mantiene durante un período de tiempo variable en dependencia del régimen terapéutico. La duración de un régimen terapéutico particular puede variar desde una dosis única hasta un régimen que se extiende por meses o años. Las formulaciones se administran en dosis variables, pero las dosis típicas son de una a dos gotas en cada administración, o una cantidad comparable de un gel u otra formulación. Un experto en la técnica estaría familiarizado con la determinación de un régimen terapéutico para una indicación específica.

30 Los geles para administración tópica o transdérmica pueden comprender, generalmente, una mezcla de solventes volátiles, solventes no volátiles y agua. En ciertas modalidades, el componente solvente volátil del sistema solvente tamponado puede incluir alcoholes de alquilo inferior (C₁-C₆), alquilglicoles inferiores y polímeros de glicoles inferiores. En modalidades adicionales, el solvente volátil es etanol. Se cree que el componente solvente volátil actúa como un potenciador de la penetración, mientras que también produce un efecto refrescante en la piel a medida que se evapora. La porción de solvente no volátil del sistema solvente tamponado se selecciona de alquilenglicoles inferiores y polímeros de glicoles inferiores. En ciertas modalidades, se usa propilenglicol. El solvente no volátil ralentiza la evaporación del solvente volátil y reduce la presión de vapor del sistema solvente tamponado. La cantidad de este componente solvente no volátil, al igual que con el solvente volátil, está determinada por el compuesto farmacéutico o fármaco que se use. Cuando hay muy poco solvente no volátil en el sistema, el compuesto farmacéutico puede cristalizar debido a la evaporación del solvente volátil, mientras que un exceso puede producir una falta de biodisponibilidad debido a la poca liberación del fármaco de la mezcla de solventes. El componente tampón del sistema solvente tamponado puede seleccionarse de cualquier tampón usado comúnmente en la técnica; en ciertas modalidades, se usa agua. Una relación común de ingredientes es aproximadamente 20 % del solvente no volátil, aproximadamente 40 % del solvente volátil y aproximadamente 40 % de agua. Hay varios ingredientes opcionales que pueden añadirse a la composición tópica. Estos incluyen, pero no se limitan a, quelantes y agentes gelificantes. Los agentes gelificantes apropiados pueden incluir, pero no se limitan a, derivados de celulosa semisintéticos (tales como hidroxipropilmetilcelulosa), polímeros sintéticos, polímeros de galactomanano (tales como guar y derivados de los mismos) y agentes cosméticos.

35 Las lociones incluyen las adecuadas para la aplicación a la piel o los ojos. Una loción para los ojos puede comprender una solución acuosa estéril que contiene opcionalmente un bactericida y puede prepararse mediante métodos similares a los de la preparación de gotas. Las lociones o linimentos para la aplicación a la piel también pueden incluir un agente para acelerar el secado y refrescar la piel, tal como un alcohol o acetona, y/o un humectante tal como glicerol o un aceite tal como aceite de ricino o aceite de cacahuete.

40 Las cremas, ungüentos o pastas son formulaciones semisólidas del ingrediente activo para aplicación externa. Pueden prepararse por mezcla del ingrediente activo en forma finamente dividida o en polvo, solo o en solución o suspensión en un fluido acuoso o no acuoso, con la ayuda de maquinaria adecuada, con una base grasa o no grasa.

5 La base puede comprender hidrocarburos tales como parafina dura, blanda o líquida, glicerol, cera de abejas, un jabón metálico; un mucílago; un aceite de origen natural tal como aceite de almendra, maíz, cacahuete, ricino u oliva; grasa de lana o sus derivados o un ácido graso tal como el ácido estérico u oleico junto con un alcohol tal como propilenglicol o un macrogel. La formulación puede incorporar cualquier agente tensioactivo adecuado tal como un tensioactivo aniónico, catiónico o no iónico tal como un éster de sorbitán o un derivado de polioxietileno del mismo. También se pueden incluir agentes de suspensión tales como gomas naturales, derivados de celulosa o materiales inorgánicos tales como sílices silíceas y otros ingredientes tales como lanolina.

10 Las gotas pueden comprender soluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles y pueden prepararse por disolución del ingrediente activo en una solución acuosa adecuada de un agente bactericida y/o fungicida y/o cualquier otro conservante adecuado y, en ciertas modalidades, por inclusión de un agente tensioactivo. Después, la solución resultante puede clarificarse por filtración, transferirse a un recipiente adecuado que después se sella y esteriliza en autoclave o se mantiene a 98-100 °C durante media hora. Alternativamente, la solución puede esterilizarse por filtración y transferirse al recipiente mediante una técnica aséptica. Ejemplos de agentes bactericidas y fungicidas adecuados para su inclusión en las gotas son nitrato o acetato fenilmercurio (0,002 %), cloruro de benzalconio (0,01 %) y acetato de clorhexidina (0,01 %). Los solventes adecuados para la preparación de una solución oleosa incluyen glicerol, alcohol diluido y propilenglicol.

20 Las formulaciones para la administración tópica en la boca, por ejemplo, por vía bucal o sublingual, incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y píldoras que comprenden el ingrediente activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.

25 Para la administración por inhalación, los compuestos pueden administrarse convenientemente desde un insufador, paquetes presurizados con nebulizador u otros medios convenientes para administrar un aerosol. Los paquetes presurizados pueden comprender un propelente adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse al proporcionar una válvula para administrar una cantidad medida. Alternativamente, para la administración por inhalación o insuflación, los compuestos de acuerdo con la invención pueden tomar la forma de una composición en polvo seco, por ejemplo, una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en cápsulas, cartuchos, gelatina o blísteres desde los que puede administrarse el polvo con la ayuda de un inhalador o insuflador.

35 Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis eficaz, como se indica a continuación, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

40 Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones descritas anteriormente pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, las adecuadas para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

45 Los compuestos pueden administrarse por vía oral o mediante inyección a una dosis de 0,1 a 500 mg/kg por día. El intervalo de dosis para seres humanos adultos es generalmente de 5 mg a 2 g/día. Los comprimidos u otras formas de presentación proporcionadas en unidades discretas pueden contener convenientemente una cantidad de uno o más compuestos que sea eficaz en dicha dosis o como un múltiplo de la misma, por ejemplo, unidades que contienen de 5 mg a 500 mg, normalmente alrededor de 10 mg a 200 mg.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará en dependencia del huésped tratado y del modo particular de administración.

50 Los compuestos pueden administrarse de varios modos, por ejemplo, por vía oral, tópica o mediante inyección. La cantidad precisa de compuesto administrado a un paciente será responsabilidad del médico asistente. El nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, las dietas, el momento de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, la combinación farmacéutica, el trastorno preciso que se trata y la gravedad de la indicación o afección que se trata. Además, la vía de administración puede variar en dependencia de la afección y su gravedad.

60 En ciertos casos, puede ser apropiado administrar al menos uno de los compuestos descritos en la presente descripción (o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo) en combinación con otro agente terapéutico. Solo a modo de ejemplo, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente al recibir uno de los compuestos de la presente descripción es hipertensión, entonces puede ser apropiado administrar un agente antihipertensivo en combinación con el agente terapéutico inicial. O, solo a modo de ejemplo, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en la presente descripción puede mejorarse mediante la administración de un adyuvante (es decir, el adyuvante por sí solo puede tener un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, mejora el beneficio terapéutico general para el paciente). O, solo a modo de ejemplo, el beneficio experimentado por un paciente puede aumentarse mediante la administración de uno

de los compuestos descritos en la presente descripción con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene un beneficio terapéutico. Solo a modo de ejemplo, en un tratamiento para el dolor neuropático diabético que implica la administración de uno de los compuestos descritos en la presente descripción, puede producirse un mayor beneficio terapéutico al proporcionar también al paciente otro agente terapéutico para la diabetes. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se trata, el beneficio general experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

En cualquier caso, los múltiples agentes terapéuticos (al menos uno de los cuales es un compuesto descrito en la presente descripción) pueden administrarse en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si es simultáneamente, los múltiples agentes terapéuticos pueden proporcionarse en una forma única, unificada, o en formas múltiples (solo a modo de ejemplo, ya sea como una sola píldora o como dos píldoras separadas). Uno de los agentes terapéuticos puede administrarse en múltiples dosis, o ambos pueden administrarse en múltiples dosis. Si no es simultáneo, el tiempo entre las múltiples dosis puede ser cualquier duración de tiempo que varía desde unos pocos minutos hasta cuatro semanas.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar más las modalidades de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplos 1-51

Todos los reactivos y solventes se compraron a proveedores comerciales y se usaron directamente sin purificaciones adicionales. Todas las síntesis se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno seco a menos que se especifique de otro modo. Las reacciones se monitorizaron por cromatografía en capa fina (TLC, en láminas de aluminio 60 de gel de sílice Merck F254, las manchas eran visibles a la luz o luz ultravioleta (254 nm) o se tiñeron con una solución oxidante (tinción con KMnO_4). Se usó el mismo sistema de TLC para analizar la pureza y todos los productos finales mostraron una sola mancha en TLC. La cromatografía en columna se realizó con gel de sílice.

Los espectros de $^1\text{H-NMR}$ se registraron en un espectrómetro Varian QE-300 con cloroformo deuterado (CDCl_3 ; $\delta = 7,24$ ppm) o sulfóxido de dimetilo deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) que contiene TMS como estándar interno. Los espectros de $^{13}\text{C-NMR}$ se registraron en un espectrómetro Varian QE-300TM a 75 MHz.

La pureza de los inhibidores informados en la presente descripción se determinó por 1) HPLC-UV con el uso de la serie de HPLC Agilent 1200TM equipada con una columna de fase inversa PhenomenexTM Luna2 C_{18} (C_{18} , 4,6 mm x 150 mm, 5 μm) acoplada con detector Agilent G1314 UV-vis (detección a 230 nm) con flujo isocrático en metanol:agua (2:1 en volumen) durante 90 min; o por 2) H-NMR. Se informó la pureza más baja obtenida. El inhibidor se disolvió en EtOH a 100 μM y se inyectó 10 μl en HPLC. La pureza se basó en el porcentaje del área total del pico a 230 nm con el uso de HPLC-UV. Esta estimación de la pureza se comparó con la de la H-NMR. La presencia de anilinas en el producto final se estimó a partir de H-NMR. Se informó la pureza más baja obtenida. La pureza también se respaldó adicionalmente como se describe en los materiales complementarios por LC/MS con monitorización de la corriente iónica total, TLC en varios sistemas, un punto de fusión agudo y otras técnicas ocasionales. El análisis elemental se realizó por MIDWESTMICRO lab, LCC.

La síntesis de 4-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, 1-(piperidin-4-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea, 1-(piperidin-4-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea y 4-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)ureido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo se ha informado anteriormente.

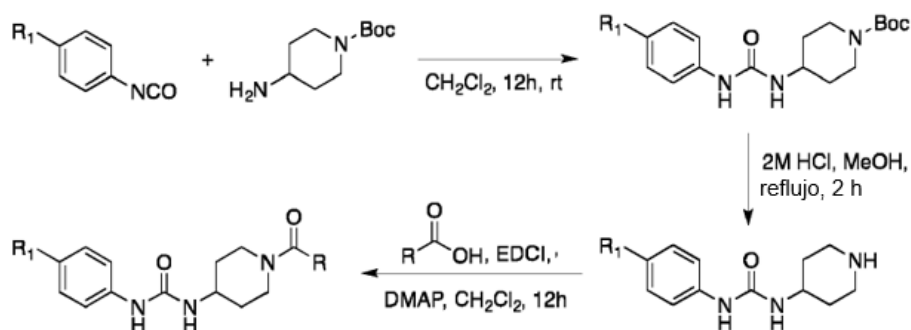
Ejemplo 1

Esquema de síntesis general para inhibidores de sEH

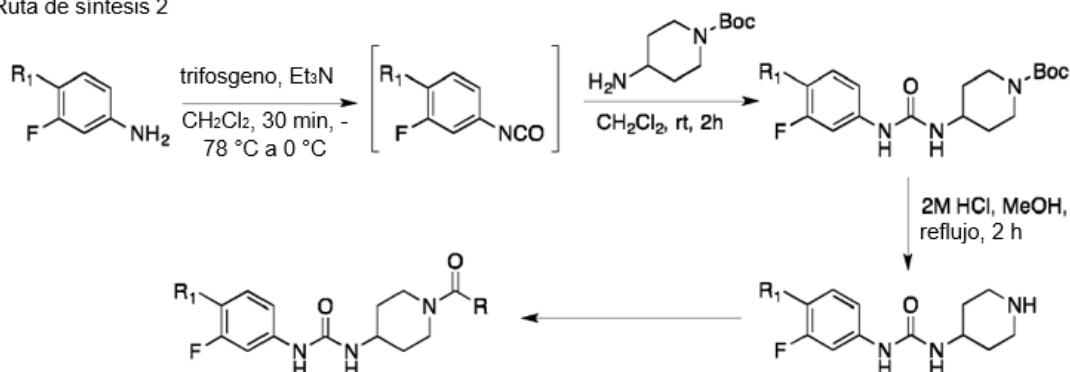
Los compuestos de la presente invención se preparan mediante una variedad de métodos como se describe en el siguiente esquema de síntesis general.

Esquema de síntesis general

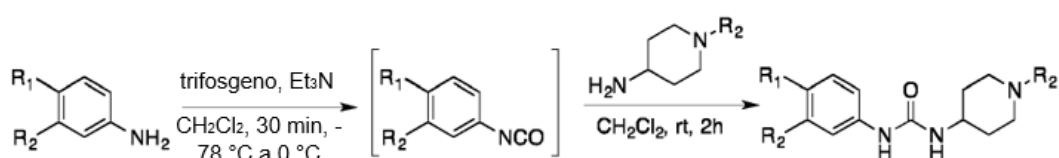
Ruta de síntesis 1



Ruta de síntesis 2



Ruta de síntesis 3



Ruta de síntesis 1

Etapa 1

45 Se disolvió el isocianato correspondiente (1 equiv.) y 4-amino-1-Boc-piperidina (1,1 equiv.) en CH_2Cl_2 (50 mM, correspondiente al isocianato) y se agitó a rt durante 12 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua. La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (EtOAc: capa acuosa/1:1 (v:v)) 4 veces. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío y se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida para producir la urea protegida con Boc correspondiente.

50

Etapa 2

55 La urea protegida con Boc de la etapa 1 se disolvió en una solución de HCl (2 M, MeOH) para preparar la mezcla de reacción (186 mM, urea protegida con Boc). La solución resultante se calentó a refluxo durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío y el producto de reacción crudo se ajustó a pH 12 con NaOH. Los precipitados se filtraron y se secaron a alto vacío. La urea desprotegida final sirvió como andamio para la siguiente etapa de síntesis.

Etapa 3

60 A menos que se especifique, la urea desprotegida (1 equiv.) de la etapa 2, EDCI (1,5 equiv.), DMAP (1,5 equiv.) y el ácido carboxílico correspondiente (1,5 equiv.) se disolvieron en CH_2Cl_2 (8,3 mM, urea desprotegida) y se agitó durante la noche (12 h) a rt. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución de HCl (1 M). Se recogió la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (EtOAc: capa acuosa/1:1 (v:v)) 4 veces. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío y se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida.

65

Ruta de síntesis 2*Etapa 1*

5 Se disolvió la amina (1 equiv.) y la trietilamina (1,5 equiv.) correspondientes en CH₂Cl₂ (54 mM correspondiente a amina) y se agitó a -78 °C. Se añadió gota a gota trifosgeno (0,45 equiv.) disuelto en CH₂Cl₂ (20 mM, trifosgeno correspondiente) a -78 °C. Después, la reacción se calentó a rt y se agitó durante 30 min. La reacción se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron lentamente la piperidina (1,5 equiv.) y la trietilamina (1,5 equiv.) correspondientes disueltas en CH₂Cl₂ (54 mM, piperidina correspondiente) y la reacción se agitó adicionalmente a rt durante 12 h. La reacción se inactivó con la adición de una solución de HCl (2 M). Se recogió la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (EtOAc: capa acuosa/1:1) tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con solución sat. de NaCl. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El producto se usó sin purificación adicional.

15 *Etapa 2*

La urea protegida con Boc de la etapa 1 se disolvió en una solución de HCl (2 M, MeOH) para preparar la mezcla de reacción (186 mM, urea protegida con Boc). La solución resultante se calentó a reflujo durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío y el producto de reacción crudo se ajustó a pH 12 con NaOH. Los precipitados se filtraron y se secaron a alto vacío. La urea desprotegida final sirvió como andamio para la siguiente etapa de síntesis.

Etapa 3

25 A menos que se especifique, la urea desprotegida (1 equiv.) de la etapa 2, EDCI (1,5 equiv.), DMAP (1,5 equiv.) y el ácido carboxílico correspondiente (1,5 equiv.) se disolvieron en CH₂Cl₂ (8,3 mM, urea desprotegida) y se agitó durante la noche (12 h) a rt. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución de HCl (1 M). Se recogió la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (EtOAc: capa acuosa/1:1(v:v)) 4 veces. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío y se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida.

30

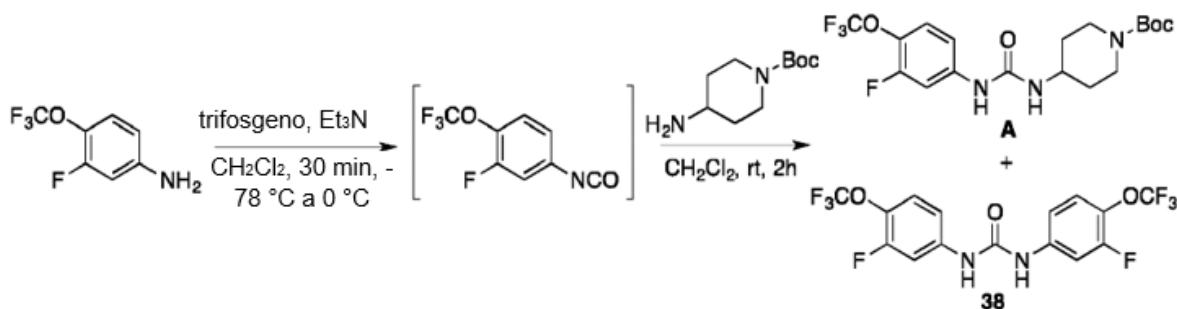
Ruta de síntesis 3

Se disolvió la amina (1 equiv.) y la trietilamina (1,5 equiv.) correspondientes en CH₂Cl₂ (54 mM correspondiente a amina) y se agitó a -78 °C. Se añadió gota a gota trifosgeno (0,45 equiv.) disuelto en CH₂Cl₂ (20 mM, trifosgeno correspondiente) a -78 °C. Después, la reacción se calentó a rt y se agitó durante 30 min. La reacción se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron lentamente la piperidina (1,5 equiv.) y la trietilamina (1,5 equiv.) correspondientes disueltas en CH₂Cl₂ (54 mM, piperidina correspondiente) y la reacción se agitó adicionalmente a rt durante 12 h. La reacción se inactivó con la adición de una solución de HCl (2 M). Se recogió la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (EtOAc: capa acuosa/1:1) tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con solución sat. de NaCl. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida.

40

Ejemplo 245 **Síntesis de 4-(3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)ureido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (A)**

Esquema



60

Se disolvió *meta*-fluoro-4-(trifluorometoxi)anilina (500 mg, 2,56 mmol) y trietilamina (388 mg, 3,84 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) y se añadió gota a gota a una solución de trifosgeno (341 mg, 1,15 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (5 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después se enfrió a -78 °C. Se disolvió 4-amino-1-Boc-piperidina (769 mg, 3,84 mmol) y trietilamina (388 mg, 3,84 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) y la suspensión se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 h. La reacción se inactivó

65

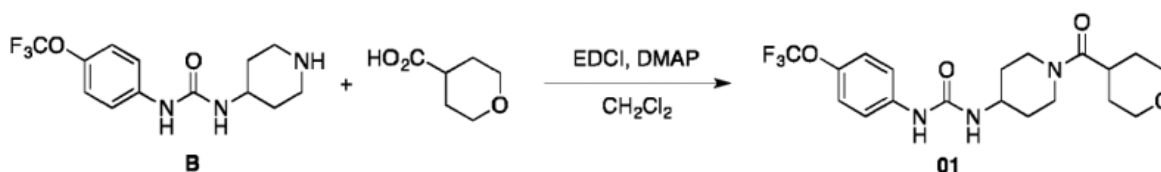
mediante la adición de agua. La capa orgánica se aisló y la capa orgánica se lavó adicionalmente con una solución de HCl (1 M) 4 veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para producir el producto crudo final (1,05 g, 86 % puro, 2,13 mmol, 83,4 % de rendimiento). Las impurezas 38 se purificaron por cromatografía en columna con el uso de EtOAc:Hex (1:1).

¹H NMR (*d*₆-DMSO, 300 Mhz): A: δ 8,77 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 13,5, 2,4 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 3,6-3,8 (m, 1H), 2,8-3,0 (m, 2H), 1,78 (dd, J = 12,3 Hz, 3,3 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,2-1,4 (m, 2H); 38: δ 9,28 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 14,9, 2,4 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,2-7,3 (m, 1H)

Ejemplo 3

Síntesis de 1-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)piperidin-4-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

Esquema



La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina B (80 mg, 264 μmol) con ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (51,5 mg, 396 μmol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo. El producto se purificó adicionalmente por recristalización con metanol y agua. Los cristales blancos se recogieron por filtración.

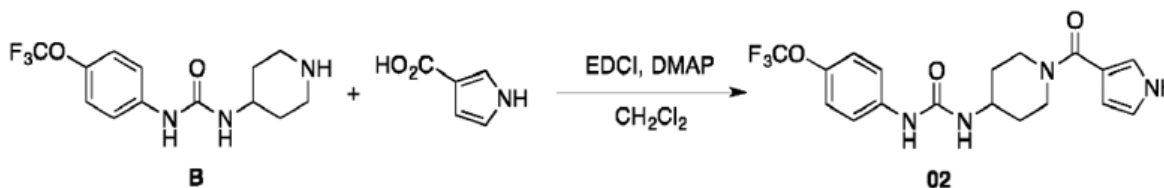
Rendimiento: 56 mg, 135 μmol, 51 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): ≥95 %

¹H NMR (*d*₆-DMSO, 600 Mhz): δ 8,55 (s, 1H), 7,46-7,48 (m, 2H), 7,21 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,70-3,72 (m, 1H), 3,36-3,40 (m, 2H), 3,16 (t, J = 12 Hz, 1H), 2,85-2,90 (m, 1H), 2,76-2,80 (m, 1H), 1,79-1,89 (m, 2H), 1,55-1,62 (m, 2H), 1,48-1,52 (m, 2H), 1,20-1,32 (m, 2H)

Ejemplo 4

Síntesis de 1-(1-(1H-pirrol-3-carbonil)piperidin-4-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

Esquema



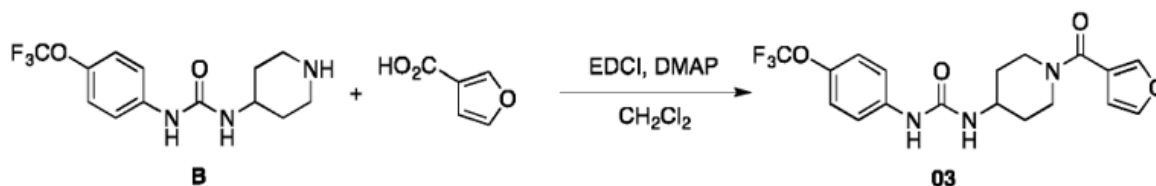
La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina B (80 mg, 264 μmol) con ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (51,5 mg, 396 μmol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo. La fracción recogida se secó al vacío para dar un sólido blanco.

Rendimiento: 61 mg, 154 μmol, 58,3 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): ≥95 %

¹H NMR (*d*₆-DMSO, 300 Mhz): δ 11,14 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,47 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,75-6,77 (m, 1H), 6,22-6,26 (m, 2H), 4,19 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,72-3,74 (m, 1H), 3,08-3,12 (m, 2H), 1,83-1,86 (m, 2H), 1,26-1,37 (m, 2H)

Ejemplo 5**Síntesis de 1-(1-(furan-3-carbonil)piperidin-4-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea**

Esquema



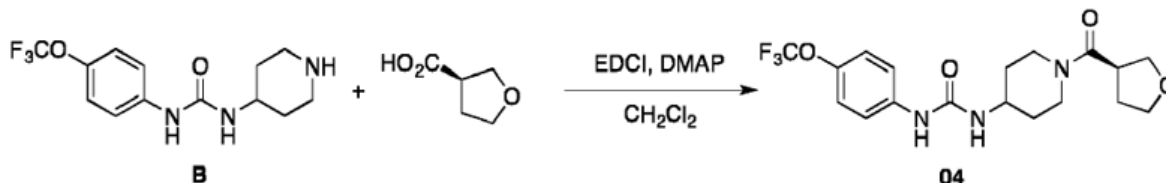
La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina B (80 mg, 264 μmol) con ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (51,5 mg, 396 μmol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo. La fracción recogida se secó al vacío para dar un sólido blanco. El producto se purificó adicionalmente por recristalización con el uso de metanol y agua.

Rendimiento: 64 mg, 161 μmol, 61 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): ≥95 %

1H NMR (*d*₆-DMSO, 300 Mhz): δ 8,59 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,47 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,21 (d, J= 9 Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,26 (d, J= 6,9 Hz, 2H), 3,8-4,4 (br, 2H), 3,74-3,65 (m, 1H), 2,9-3,2 (br, 2H), 1,87 (d, J= 9,9 Hz, 2H), 1,29-1,40 (m, 2H)

Ejemplo 6**Síntesis de (R)-1-(1-(tetrahidrofuran-3-carbonil)piperidin-4-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea**

Esquema



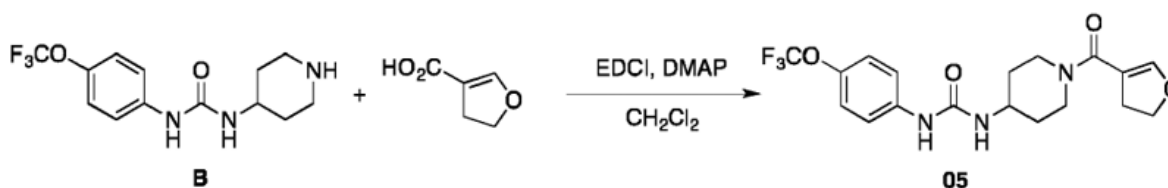
La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina B (80 mg, 264 μmol) con ácido (R)-tetrahidrofuran-3-carboxílico (46,2 mg, 396 μmol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo. La fracción recogida se secó al vacío para dar un sólido blanco. El producto se purificó adicionalmente por recristalización con el uso de metanol y agua.

Rendimiento: 58 mg, 145 μmol, 55 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): ≥95 %

1H NMR (*d*₆-DMSO, 300 Mhz): δ 8,53 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,23-6,26 (m, 1H), 4,65 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,05-4,10 (m, 1H), 3,89 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,6-3,8 (m, 3H), 3,15 (q, J = 14,7 Hz, 1H), 2,81 (q, J = 15,3 Hz, 1H), 1,9-2,1 (m, 2H), 1,7-1,9 (m, 4H), 1,2-1,4 (m, 2H)

Ejemplo 7**Síntesis de 1-(1-(4,5-dihidrofuran-3-carbonil)piperidin-4-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea**

Esquema



La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina B (80 mg, 264 μmol) con ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (45,4 mg, 396 μmol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo:hexano (8:2). La fracción recogida se secó al vacío para dar un sólido blanco.

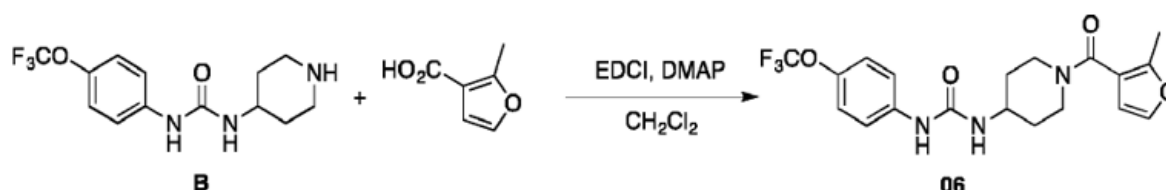
Rendimiento: 68 mg, 170 μ mol, 65 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): \geq 95 %

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO, 300 Mhz): δ 8,56 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 4,04 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,6-3,8 (m, 1H), 3,04 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 1,84 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 1,2-1,4 (m, 2H)

Ejemplo 8

Síntesis de 1-(1-(2-metilfuran-3-carbonil)piperidin-4-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

Esquema



La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina B (80 mg, 264 μ mol) con ácido 2-metilfuran-3-carboxílico (50 mg, 396 μ mol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo:hexano (8:2). La fracción recogida se secó al vacío para dar un sólido blanco. El producto se purificó adicionalmente por recristalización con el uso de metanol y agua.

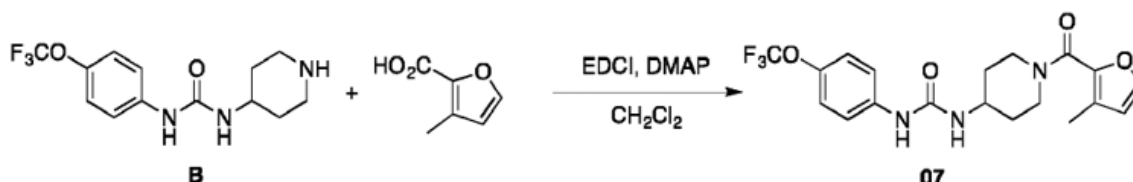
Rendimiento: 59 mg, 144 μ mol, 54 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): \geq 95 %

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO, 300 Mhz): δ 8,57 (s, 1H), 7,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,0-4,4 (br, 1H), 3,6-3,8 (m, 2H), 3,0-3,2 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,83-1,88 (m, 2H), 1,2-1,4 (m, 2H)

Ejemplo 9

Síntesis de 1-(1-(3-metilfuran-2-carbonil)piperidin-4-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

Esquema



La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina B (80 mg, 264 μ mol) con ácido 3-metilfuran-2-carboxílico (50 mg, 396 μ mol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo:hexano (8:2). La fracción recogida se secó al vacío para dar un sólido blanco. El producto se purificó adicionalmente por recristalización con el uso de metanol y agua.

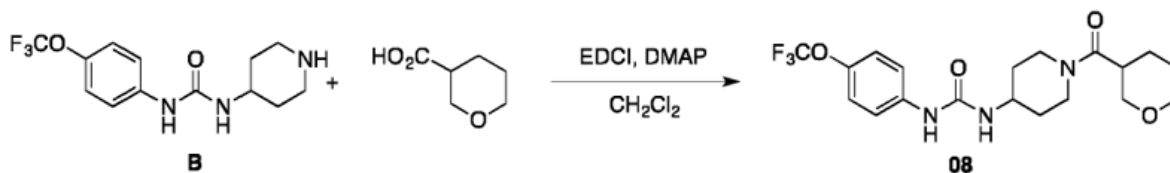
Rendimiento: 53 mg, 129 μ mol, 49 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): \geq 95 %

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO, 300 Mhz): δ 8,57 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,0-4,2 (br, 2H), 3,7-3,9 (m, 1H), 3,0-3,2 (br, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,88 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 1,3-1,4 (m, 2H)

Ejemplo 10

Síntesis de 1-(1-(tetrahydro-2H-piran-3-carbonil)piperidin-4-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea

Esquema



10 La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina B (80 mg, 264 μ mol) con ácido tetrahydro-2H-piran-3-carboxílico (50 mg, 396 μ mol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo. La fracción recogida se secó al vacío para dar un sólido blanco. El producto se purificó adicionalmente por recristalización con el uso de metanol y agua.

15 Rendimiento: 43 mg, 104 μ mol, 39 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): \geq 95 %

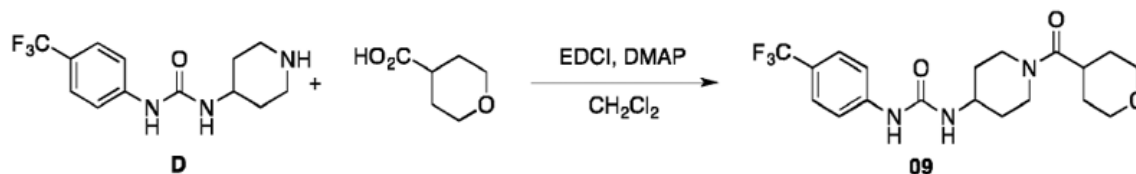
1H NMR (d6-DMSO, 300 Mhz): δ 8,55 (s, 1H), 7,47 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,1-4,2 (m, 1H), 3,6-3,9 (m, 4H), 3,1-3,4 (m, 3H), 2,7-2,9 (m, 2H), 1,7-1,9 (m, 3H), 1,5-1,7 (m, 3H), 1,1-1,4 (m, 2H)

20

Ejemplo 11

Síntesis de 1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)piperidin-4-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea

Esquema



35 La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina D (47 mg, 164 μ mol) con ácido tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico (32 mg, 245 μ mol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo. El producto se purificó adicionalmente por recristalización con metanol y agua. Los cristales blancos se recogieron por filtración.

40 Rendimiento: 50 mg, 125 μ mol, 76,8 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): \geq 95 %

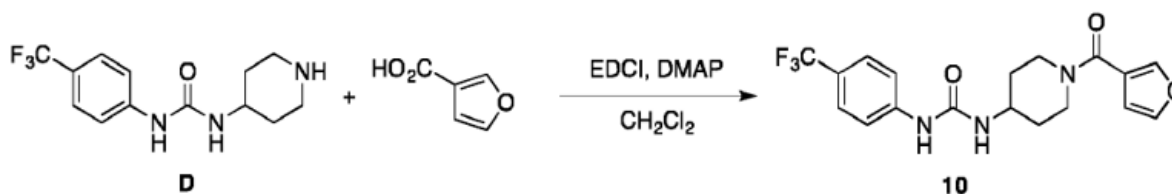
1H NMR (d6-DMSO, 300 Mhz): δ 8,78 (s, 1H), 7,57 (s, 4H), 6,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,8-3,9 (m, 3H), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,38 (t, J = 11,4 Hz, 3H), 3,18 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 2,7-2,9 (m, 2H), 1,7-1,9 (m, 2H), 1,4-1,7 (m, 2H), 1,1-1,4 (m, 2H)

45

Ejemplo 12

Síntesis de 1-(1-(furan-3-carbonil)piperidin-4-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea

Esquema



60 La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina D (47 mg, 164 μ mol) con ácido furan-3-carboxílico (32 mg, 245 μ mol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo:hexano (8:2). El producto se purificó adicionalmente por recristalización con metanol y agua. Los cristales blancos se recogieron por filtración.

65 Rendimiento: 43 mg, 113 μ mol, 69 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): \geq 95 %

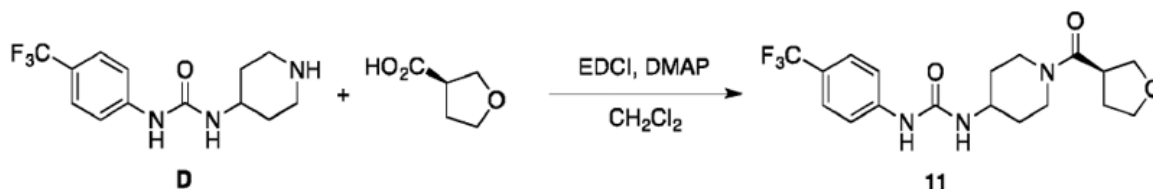
¹H NMR (d₆-DMSO, 300 Mhz): δ 8,81 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,57 (s, 4H), 6,65 (s, 1H), 6,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,8-4,4 (br, 2H), 3,7-3,9 (m, 1H), 3,0-3,4 (br, 2H), 1,87 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 1,3-1,5 (m, 2H)

Ejemplo 13

5

Síntesis de (R)-1-(1-(tetrahidrofuran-3-carbonil)piperidin-4-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea

Esquema



La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina D (47 mg, 164 μmol) con ácido (R)-tetrahidrofuran-3-carboxílico (28,7 mg, 245 μmol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo. La fracción recogida se secó al vacío para dar un sólido blanco.

20

Rendimiento: 42 mg, 109 μmol, 66,9 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): ≥95 %

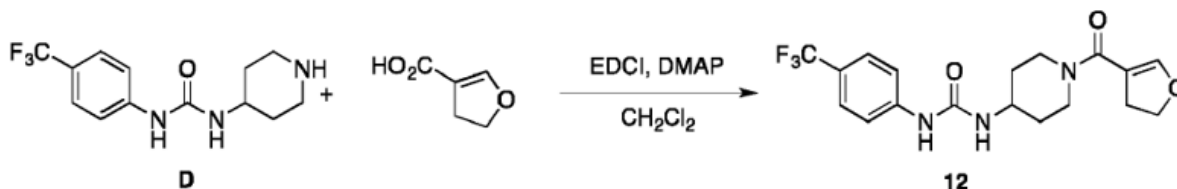
¹H NMR (d₆-DMSO, 300 Mhz): δ 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 4H), 6,36 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 13,2 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,6-3,8 (m, 3H), 3,15 (q, J = 14,4 Hz, 1H), 2,82 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,9-2,1 (m, 2H), 1,7-1,9 (m, 4H), 1,2-1,5 (m, 2H)

25

Ejemplo 14

Síntesis de 1-(1-(4,5-dihidrofuran-3-carbonil)piperidin-4-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea

Esquema



La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina D (47 mg, 164 μmol) con ácido 4,5-dihidrofuran-3-carboxílico (28,4 mg, 245 μmol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo. Las fracciones recogidas se secaron al vacío para dar un sólido blanco.

45

Rendimiento: 45 mg, 117 μmol, 72,1 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): ≥95 %

¹H NMR (d₆-DMSO, 300 Mhz): δ 8,78 (s, 1H), 7,57 (s, 4H), 6,99 (s, 1H), 6,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 4,05 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,6-3,8 (m, 1H), 3,04 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 1,85 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 1,2-1,4 (m, 2H)

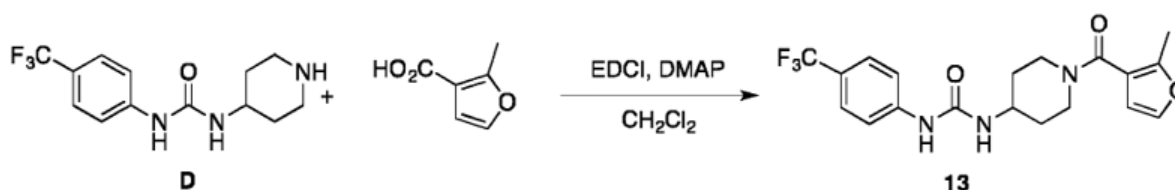
50

Ejemplo 15

Síntesis de 1-(1-(2-metilfuran-3-carbonil)piperidin-4-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea

55

Esquema



La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina D (47 mg, 164 μmol) con ácido 2-metilfuran-3-carboxílico (30 mg, 245 μmol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo:hexano (8:2). El producto se purificó adicionalmente por recristalización con metanol y agua. Los cristales blancos se recogieron por filtración.

5

Rendimiento: 48 mg, 121 μmol , 74,5 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): ≥ 95 %

1H NMR (d6-DMSO, 300 Mhz): δ 8,80 (s, 1H), 7,57 (s, 4H), 6,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,0-4,3 (br, 2H), 3,6-3,9 (m, 1H), 3,0-3,2 (br, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,85 (d, J = 10,5, 2H), 1,2-1,4 (m, 2H)

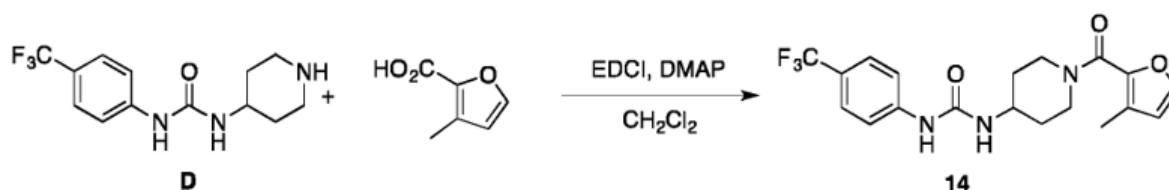
10

Ejemplo 16

Síntesis de 1-(1-(3-metilfuran-2-carbonil)piperidin-4-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea

15

Esquema



La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina D (47 mg, 164 μmol) con ácido 3-metilfuran-2-carboxílico (30 mg, 245 μmol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo:hexano (8:2). El producto se purificó adicionalmente por recristalización con metanol y agua. Los cristales blancos se recogieron por filtración.

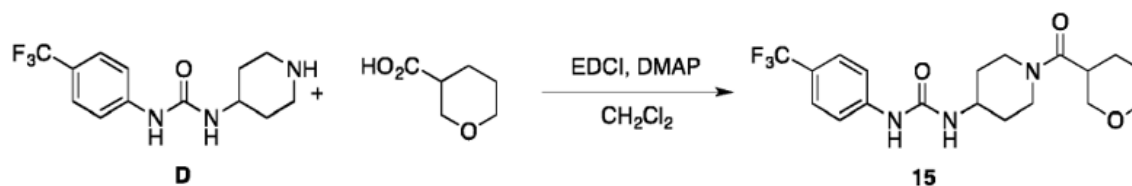
Rendimiento: 45 mg, 114 μmol , 69,9 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): ≥ 95 %

1H NMR (d6-DMSO, 300 Mhz): δ 8,80 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57 (s, 4H), 6,48 (s, 1H), 6,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,9-4,2 (br, 2H), 3,7-3,9 (m, 1H), 3,0-3,2 (br, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,89 (d, J = 9,9, 2H), 1,3-1,5 (m, 2H)

Ejemplo 17

Síntesis de 1-(1-(tetrahydro-2H-piran-3-carbonil)piperidin-4-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea

Esquema



La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina D (47 mg, 164 μmol) con ácido tetrahydro-2H-piran-3-carboxílico (32,4 mg, 245 μmol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo. El producto se purificó adicionalmente por recristalización con metanol y agua. Los cristales blancos se recogieron por filtración.

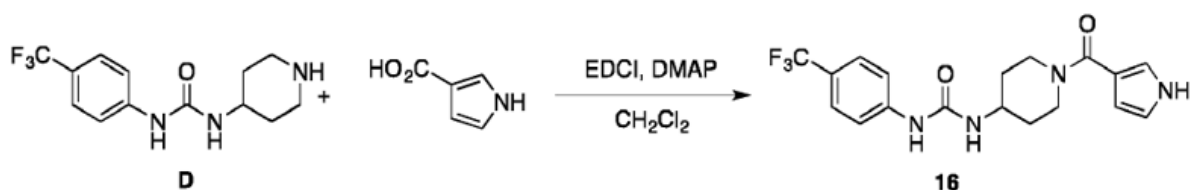
Rendimiento: 42 mg, 105 μmol , 64,6 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): ≥ 95 %

55

1H NMR (d6-DMSO, 300 Mhz): δ 8,78 (s, 1H), 7,57 (s, 4H), 6,38 (d, J = 7,5Hz, 1H), 4,16 (d, J = 12,6Hz, 1H), 3,6-3,9 (m, 4H), 3,1-3,3 (m, 3H), 2,7-2,9 (m, 2H), 1,7-1,9 (m, 3H), 1,5-1,7 (m, 3H), 1,2-1,4 (m, 2H)

Ejemplo 18**Síntesis de 1-(1-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea**

Esquema



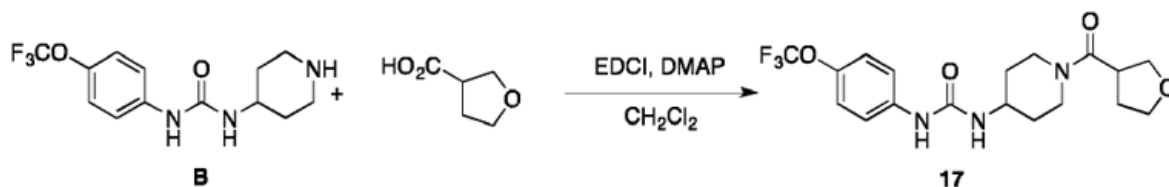
La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina D (47 mg, 164 μ mol) con ácido 1H-pirrol-3-carboxílico (27,2 mg, 245 μ mol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo. Las fracciones recogidas se secaron al vacío para dar un sólido blanco.

Rendimiento: 52 mg, 137 μ mol, 83,9 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): \geq 95 %

¹H NMR (d₆-DMSO, 300 Mhz): δ 8,79 (s, 1H), 7,57 (s, 4H), 7,08 (s, 1H), 6,76 (d, J = 1,8 Hz, m), 6,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,18 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,7-3,9 (m, 1H), 3,09 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 1,86 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 1,2-1,4 (m, 2H)

Ejemplo 19**Síntesis de 1-(1-(tetrahidrofuran-3-carbonil)piperidin-4-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea**

Esquema



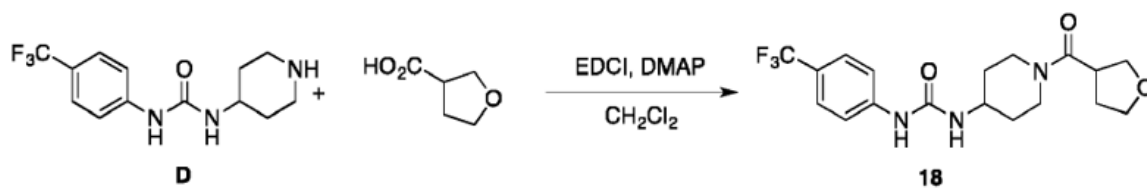
La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina B (80 mg, 264 μ mol) con ácido 2-metilfuran-3-carboxílico (61 mg, 528 μ mol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo. La fracción recogida se secó al vacío para dar un sólido blanco. El producto se purificó adicionalmente por recristalización con el uso de metanol y agua.

Rendimiento: 59 mg, 144 μ mol, 54 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): \geq 95 %

¹H NMR (d₆-DMSO, 300 Mhz): δ 8,55 (s, 1H), 7,47 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,8-3,9 (m, 2H), 3,6-3,8 (m, 3H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,1-3,3 (m, 1H), 2,82 (t, J = 12 Hz, 2H), 1,9-2,1 (m, 2H), 1,84 (t, J = 12,9 Hz, 2H), 1,2-1,4 (m, 2H)

Ejemplo 20**Síntesis de 1-(1-(tetrahidrofuran-3-carbonil)piperidin-4-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea**

Esquema



La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina D (80 mg, 278 μ mol) con ácido 2-metilfuran-3-carboxílico (65 mg, 556 μ mol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo. La fracción recogida se secó al vacío para dar un sólido blanco. El producto se purificó adicionalmente por recristalización con el uso de metanol y agua.

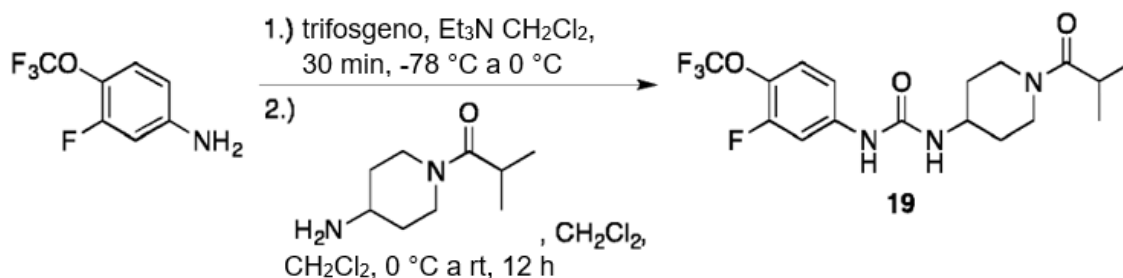
Rendimiento: 64 mg, 166 μ mol, 60 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): \geq 95 %

¹H NMR (d₆-DMSO, 300 Mhz): δ 8,78 (s, 1H), 7,57 (s, 4H), 6,33 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,8-3,9 (m, 2H), 3,6-3,8 (m, 4H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,1-3,3 (m, 1H), 2,83 (t, J = 12 Hz, 1H), 1,9-2,1 (m, 2H), 1,84 (t, J = 13,8 Hz, 2H), 1,2-1,4 (m, 2H)

5 Ejemplo 21

Síntesis de 1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-isobutirilpiperidin-4-il)urea (cubierto por las reivindicaciones)

10 Esquema



20 La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 2. La 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)anilina (109 mg, 559 μmol) se hizo reaccionar con 1-(4-aminopiperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (143 mg, 838 μmol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida con el uso de acetato de etilo:hexano (7:3). El producto se purificó adicionalmente por recristalización con el uso de metanol y agua.

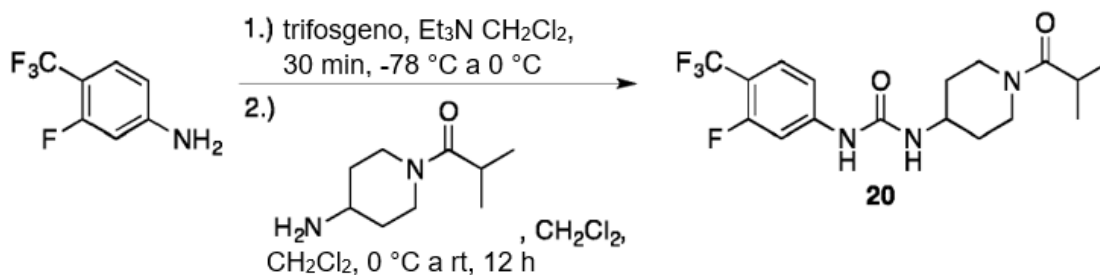
Rendimiento: 150 mg, 383 μmol, 68,6 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): ≥95 %

30 ¹H NMR (d₆-DMSO, 600 Mhz): δ 8,78 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 13,89 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,15 (t, J = 12 Hz, 1H), 2,8-2,9 (m, 1H), 2,77 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,79 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 1,2-1,4 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,8 Hz, 6H)

35 Ejemplo 22

Síntesis de 1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-(1-isobutirilpiperidin-4-il)urea (cubierto por las reivindicaciones)

40 Esquema



55 La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 2. La 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)anilina (100 mg, 558 μmol) se hizo reaccionar con 1-(4-aminopiperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (142 mg, 838 μmol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida con el uso de acetato de etilo:hexano (7:3). El producto se purificó adicionalmente por recristalización con el uso de metanol y agua.

Rendimiento: 120 mg, 320 μmol, 68,6 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): ≥95 %

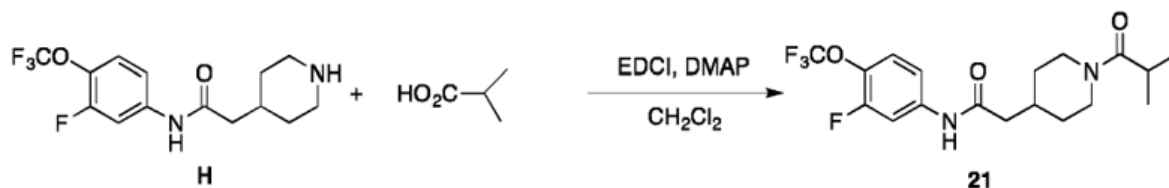
60 ¹H NMR (d₆-DMSO, 300 Mhz): δ 9,02 (s, 1H), 7,66 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,6-3,8 (m, 1H), 3,16 (t, J = 12 Hz, 1H), 2,8-2,95 (m, 1H), 2,77 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 1,83 (t, J = 14,1 Hz, 2H), 1,2-1,4 (m, 2H), 0,98 (d, J = 5,7 Hz, 6H)

Ejemplo 23

Síntesis de N-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(1-isobutirilpiperidin-4-il)acetamida

44

Esquema



10 La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina H (38 mg, 118 μ mol) con ácido isobutírico (12,3 mg, 142,9 μ mol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo. La fracción recogida se secó al vacío para dar un sólido blanco.

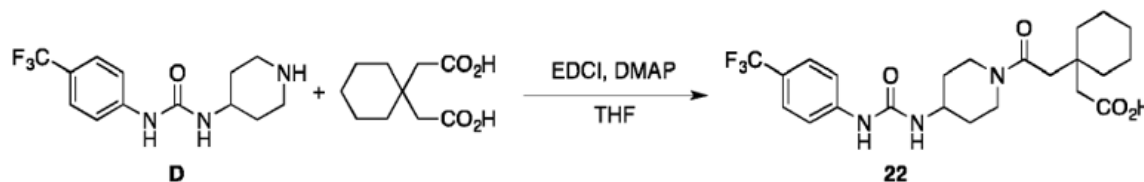
15 Rendimiento: 120 mg, 320 μ mol, 68,6 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): \geq 95 %

1H NMR (d6-DMSO, 300 Mhz): δ 10,28 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 12,9 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,00 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,7-2,9 (m, 1H), 2,5-2,6 (m, 1H), 2,27 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,9-2,1 (m, 1H), 1,70 (t, J = 14,4 Hz, 2H), 1,1-1,2 (m, 2H), 0,98 (s, 6H)

Ejemplo 24

Síntesis de ácido 2-(1-(2-oxo-2-(4-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)piperidin-1-il)etil)ciclohexil)acético

Esquema



35 Se disolvieron ácido 2,2'-(ciclohexano-1,1'-diil)diacético (35 mg, 175 μ mol), EDCI (30 mg, 157 μ mol) y DMAP (21,2 mg, 157 μ mol) en THF (20 ml) y se añadió piperidina D (75 mg, 261 μ mol) suspendida en THF (4 ml) a la mezcla de reacción a rt. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 12 h y se inactivó mediante la adición de una solución de HCl (1 M). Se recogió la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron al vacío y se purificaron por cromatografía ultrarrápida con el uso de metanol al 1 % en acetato de etilo y se monitorizó por TLC. Las fracciones recogidas se combinaron y se secaron al vacío para dar un precipitado blanco final.

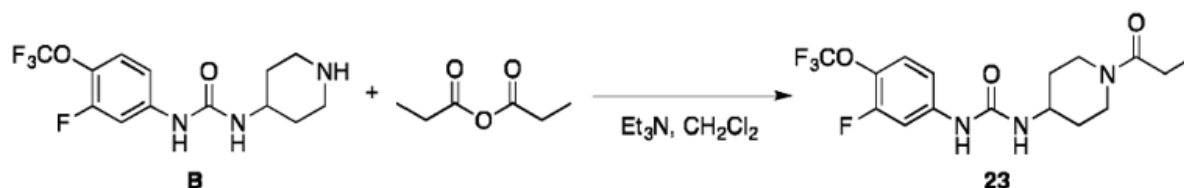
40 Rendimiento: 15 mg, 31,9 μ mol, 18,3 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): \geq 95 %

45 1H NMR (d6-DMSO, 300 Mhz): δ 8,75 (s, 1H), 7,56 (s, 4H), 6,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,2-4,3 (m, 1H), 3,92 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,6-3,8 (m, 1H), 3,14 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 2,7-2,9 (m, 1H), 2,55 (s, 2H), 1,7-1,9 (m, 2H), 1,5-1,7 (br, 2H), 1,2-1,5 (m, 6H) punto de fusión (°C): 171,8-176,7

Ejemplo 25

Síntesis de 1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-propionilpiperidin-4-il)urea (cubierto por las reivindicaciones)

Esquema



65 A la suspensión de piperidina B (30 mg, 93,5 μ mol) y trietilamina (141 mg, 141,7 μ mol), se añadió gota a gota anhídrido propiónico (18,2 mg, 141,7 μ mol). La reacción se agitó a rt durante 12 h y se inactivó mediante la adición de gel de sílice (50 mg). La suspensión se secó al vacío y se aplicó a cromatografía ultrarrápida. El producto se

eluyó con acetato de etilo:hexano (9:1) y se monitorizó por TLC. Las fracciones recogidas se secaron al vacío y se recrystalizaron con metanol y agua. El cristal blanco final se recogió mediante filtración.

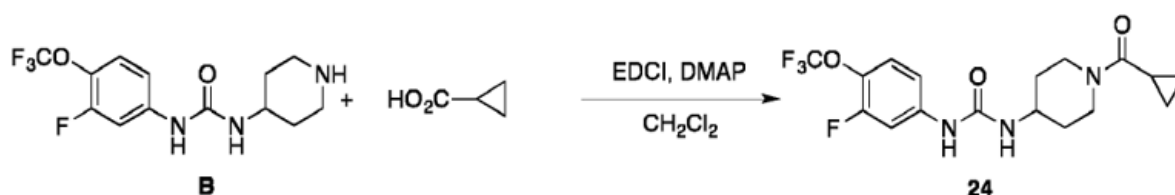
Rendimiento: 33 mg, 87,5 μ mol, 93 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): \geq 95 %

¹H NMR (d₆-DMSO, 300 Mhz): δ 8,77 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 13,5 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,6-3,8 (m, 2H), 3,12 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,77 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,31 (q, J = 7,5, 2H), 1,82 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,2-1,4 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,5 Hz, 6H)

10 Ejemplo 26

Síntesis de 1-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea (cubierto por las reivindicaciones)

Esquema



25 La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina B (30 mg, 93,4 μ mol) con ácido ciclopropanocarboxílico (12 mg, 140 μ mol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo:hexano (9:1). La fracción recogida se secó al vacío para dar un sólido blanco. El producto se purificó adicionalmente por recrystalización con el uso de metanol y agua.

30 Rendimiento: 31 mg, 93,4 μ mol, 85 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): \geq 95 %

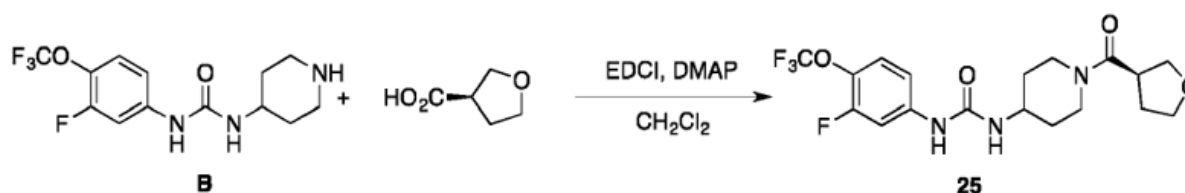
¹H NMR (d₆-DMSO, 300 Mhz): δ 8,78 (s, 1H), 7,66 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,16 (br, 2H), 3,6-3,8 (m, 1H), 3,2-3,3 (m, 1H), 2,7-2,9 (m, 1H), 1,7-2,0 (m, 3H), 1,1-1,4 (m, 2H), 0,6-0,8 (m, 4H)

35

Ejemplo 27

Síntesis de (R)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-(tetrahidrofuran-3-carbonil)piperidin-4-il)urea (cubierto por las reivindicaciones)

Esquema



50 La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina B (30 mg, 93,4 μ mol) con ácido (R)-tetrahidrofuran-3-carboxílico (16 mg, 140 μ mol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo. La fracción recogida se secó al vacío para dar un sólido blanco. El producto se purificó adicionalmente por recrystalización con el uso de metanol y agua (32 mg, 76,3 μ mol, 81,7 % de rendimiento).

55

Rendimiento: 32 mg, 76,3 μ mol, 81,7 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): \geq 95 %

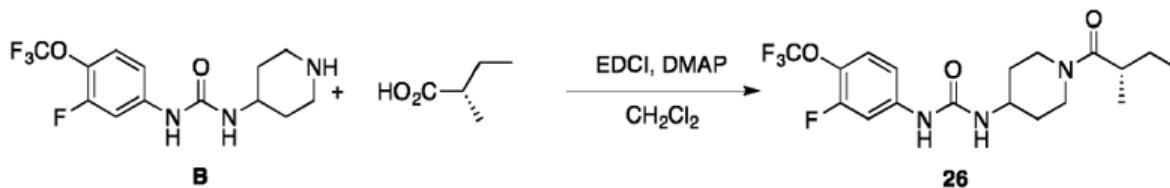
¹H NMR (d₆-DMSO, 300 Mhz): δ 8,79 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 13,8 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,8-3,9 (m, 2H), 3,6-3,8 (m, 4H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,1-3,2 (m, 1H), 2,81 (t, J = 12 Hz, 1H), 1,9-2,1 (m, 2H), 1,7-1,9 (m, 2H), 1,1-1,4 (m, 2H)

60

Ejemplo 28

Síntesis de (S)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-(2-metilbutanoil)piperidin-4-il)urea (cubierto por las reivindicaciones)

Esquema



La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina B (30 mg, 93,4 μ mol) con ácido (S)-2-metilbutanoico (14 mg, 140 μ mol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo. La fracción recogida se secó al vacío para dar un sólido blanco. El producto se purificó adicionalmente por recristalización con el uso de metanol y agua (30 mg, 83,9 μ mol, 79,2 % de rendimiento).

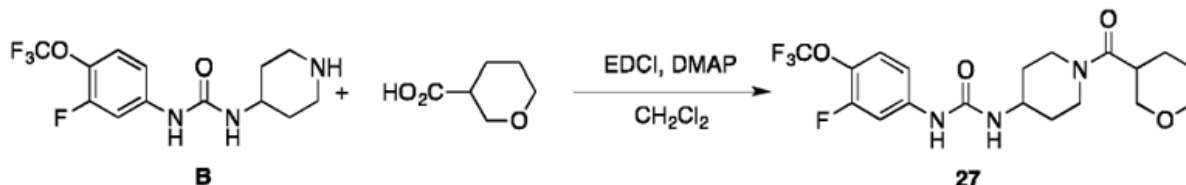
Rendimiento: 30 mg, 83,9 μ mol, 79,2 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): \geq 95 %

¹H NMR (d₆-DMSO, 600 Mhz): δ 8,78 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 13,8 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 9 Hz, 1,2 Hz, 1H), 6,3-6,4 (m, 1H), 4,23 (t, J = 13,2 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,6-3,8 (m, 1H), 3,1-3,2 (m, 1H), 2,6-2,8 (m, 2H), 1,8-1,9 (br, 1H), 1,7-1,8 (m, 1H), 1,5-1,6 (m, 1H), 1,1-1,4 (m, 3H), 0,9-1,0 (m, 3H), 0,7-0,9 (m, 3H)

Ejemplo 29

Síntesis de (R)-1-(3-fluoro-4 (trifluorometoxi)fenil)-3-(1-(tetrahidrofuran-3-carbonil)piperidin-4-il)urea (cubierto por las reivindicaciones)

Esquema



La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina B (30 mg, 93,4 μ mol) con ácido tetrahidro-2H-piran-3-carboxílico (18 mg, 140 μ mol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo. La fracción recogida se secó al vacío para dar un sólido blanco. El producto se purificó adicionalmente por recristalización con el uso de metanol y agua.

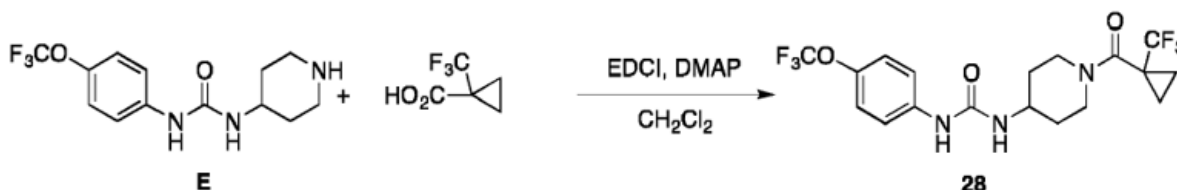
Rendimiento: 34 mg, 78,4 μ mol, 84 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): \geq 95 %

¹H NMR (d₆-DMSO, 300 Mhz): δ 8,78 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 13,5 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,6-4,0 (m, 4H), 3,1-3,3 (m, 2H), 2,7-2,9 (m, 2H), 1,7-1,9 (m, 3H), 1,5-1,6 (m, 3H), 1,1-1,4 (m, 3H)

Ejemplo 30

Síntesis de 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-(1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carbonil)piperidin-4-il)urea

Esquema



La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina E (50 mg, 165,0 μ mol) con ácido 1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (30,5 mg, 198 μ mol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo:hexano (4:1). La fracción recogida se secó al vacío para dar un sólido blanco. El producto se purificó adicionalmente por recristalización con el uso de metanol y agua.

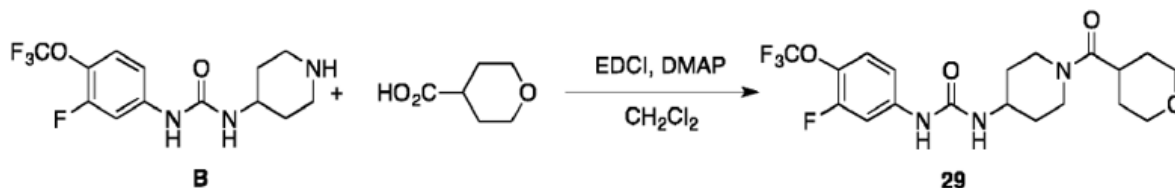
Rendimiento: 60 mg, 142 μ mol, 71,6 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): \geq 95 %

^1H NMR (d₆-DMSO, 300 Mhz): δ 8,78 (s, 1H), 7,57 (s, 4H), 6,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 3,6-3,8 (m, 1H), 2,9-3,2 (br, 2H), 1,87 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 1,2-1,4 (m, 4H), 1,1-1,2 (s, 2H)

Ejemplo 31

Síntesis de 1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)piperidin-4-il)urea (cubierto por las reivindicaciones)

Esquema



La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina B (60 mg, 186,9 μ mol) con ácido tetrahydrofuran-2H-piran-4-carboxílico (48,6 mg, 373,8 μ mol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo. La fracción recogida se secó al vacío para dar un sólido blanco. El producto se purificó adicionalmente por recristalización con el uso de metanol y agua.

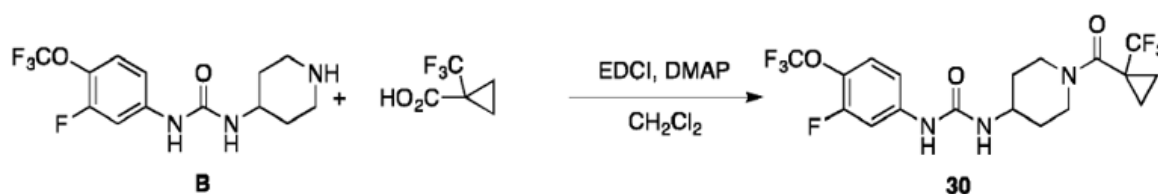
Rendimiento: 58 mg, 134 μ mol, 71,6 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): \geq 95 %

^1H NMR (d₆-DMSO, 600 Mhz): δ 8,78 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 13,2 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,8-3,9 (m, 3H), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,3-3,4 (m, 2H), 3,16 (t, J = 12 Hz, 1H), 2,8-2,9 (m, 1H), 2,7-2,9 (m, 1H), 1,7-1,9 (m, 2H), 1,5-1,7 (m, 2H), 1,4-1,5 (m, 2H), 1,2-1,4 (m, 2H)

Ejemplo 32

Síntesis de 1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carbonil)piperidin-4-il)urea

Esquema



La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina B (60 mg, 186,9 μ mol) con ácido 1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (57,6 mg, 373,8 μ mol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo. La fracción recogida se secó al vacío para dar un sólido blanco. El producto se purificó adicionalmente por recristalización con el uso de metanol y agua.

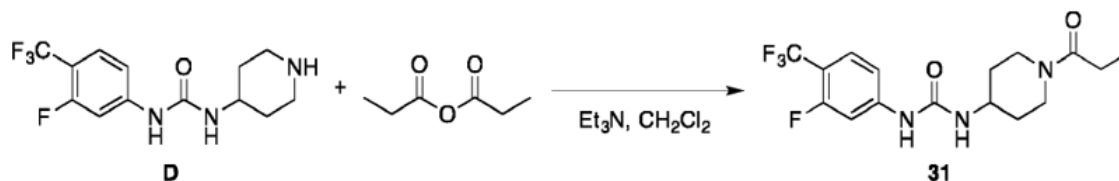
Rendimiento: 60 mg, 131 μ mol, 70,2 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): \geq 95 %

^1H NMR (d₆-DMSO, 300 Mhz): δ 8,78 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 13,2 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,6-3,8 (m, 1H), 3,0-3,2 (br, 1H), 1,86 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 1,2-1,4 (m, 4H), 1,1-1,2 (s, 2H)

Ejemplo 33

Síntesis de 1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-(1-propionilpiperidin-4-il)urea (cubierto por las reivindicaciones)

Esquema



10 La reacción siguió a la síntesis del inhibidor 23. Brevemente, se hizo reaccionar piperidina D (40 mg, 131,1 μmol) con anhídrido propiónico (25 mg, 192 μmol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo. Las fracciones recogidas se secaron al vacío para dar un sólido blanco.

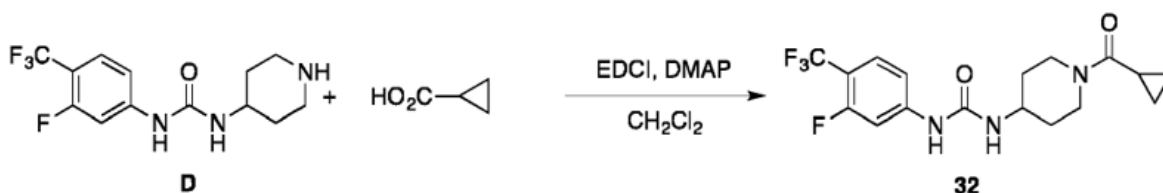
15 Rendimiento: 42 mg, 116 μmol , 88,7 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): ≥ 95 %

1H NMR (d6-DMSO, 300 Mhz): δ 9,50 (s, 1H), 7,65 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,6-3,8 (m, 2H), 3,11 (t, J = 11,1, 1H), 2,79 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 2,2-2,4 (m, 2H), 1,79 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 1,1-1,4 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3H)

Ejemplo 34

Síntesis de 1-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)urea (cubierto por las reivindicaciones)

Esquema



35 La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina D (40 mg, 131,1 μmol) con ácido ciclopropanocarboxílico (17 mg, 197,4 μmol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo:hexano (9:1). La fracción recogida se secó al vacío para dar un sólido blanco.

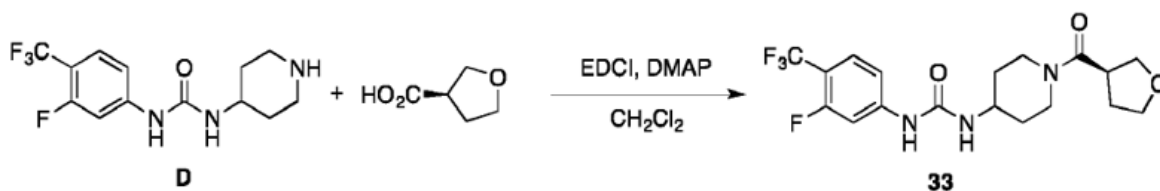
40 Rendimiento: 45 mg, 121 μmol , 91,9 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): ≥ 95 %

45 1H NMR (d6-DMSO, 300 Mhz): δ 9,03 (s, 1H), 7,65 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,16 (br, 2H), 3,6-3,8 (m, 1H), 3,2-3,3 (m, 1H), 2,7-2,9 (m, 1H), 1,7-2,0 (m, 3H), 1,1-1,4 (m, 2H), 0,6-0,8 (m, 4H)

Ejemplo 35

Síntesis de (R)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-(1-(tetrahydrofuran-3-carbonil)piperidin-4-il)urea (cubierto por las reivindicaciones)

Esquema



65 La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina D (40 mg, 131,1 μmol) con ácido (R)-tetrahydrofuran-3-carboxílico (23 mg, 197,4 μmol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo. La fracción recogida se secó al vacío para dar un sólido blanco.

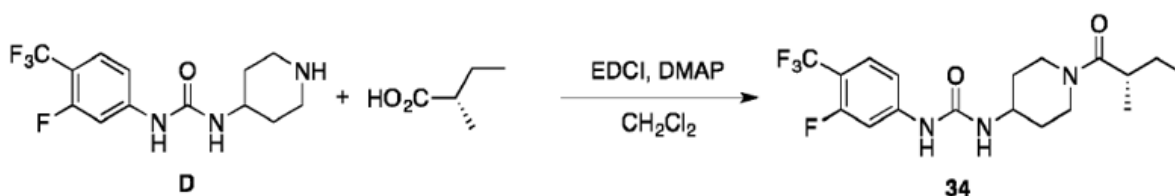
Rendimiento: 41 mg, 102 μ mol, 77,5 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): \geq 95 %

^1H NMR (d₆-DMSO, 300 Mhz): δ 9,02 (s, 1H), 7,65 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,8-3,9 (m, 2H), 3,6-3,8 (m, 4H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,10 (t, J = 14,7 Hz, 1H), 2,81 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 2,00 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,84 (t, J = 13,5 Hz, 2H), 1,1-1,4 (m, 2H)

Ejemplo 36

Síntesis de (S)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-(1-(2-metilbutanoil)piperidin-4-il)urea (cubierto por las reivindicaciones)

Esquema



La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina D (40 mg, 131,1 μ mol) con ácido (S)-2-metilbutanoico (20 mg, 197,4 μ mol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo:hexano (4:1). La fracción recogida se secó al vacío para dar un sólido blanco.

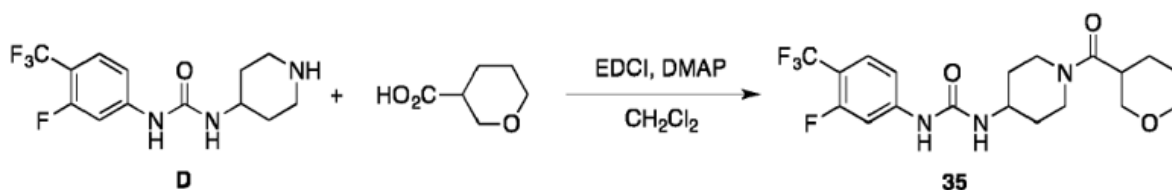
Rendimiento: 36 mg, 92,4 μ mol, 70,5 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): \geq 95 %

^1H NMR (d₆-DMSO, 300 Mhz): δ 9,00 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,4-6,5 (m, 1H), 4,2-4,3 (br, 1H), 3,87 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,6-3,8 (m, 1H), 3,16 (t, J = 12 Hz, 1H), 2,6-2,9 (m, 2H), 1,8-1,9 (m, 2H), 1,4-1,6 (m, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,8-0,9 (m, 3H)

Ejemplo 37

Síntesis de 1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-3-carbonil)piperidin-4-il)urea (cubierto por las reivindicaciones)

Esquema



La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina D (40 mg, 131,1 μ mol) con ácido tetrahydro-2H-piran-3-carboxílico (22,8 mg, 197,4 μ mol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo. La fracción recogida se secó al vacío para dar un sólido blanco.

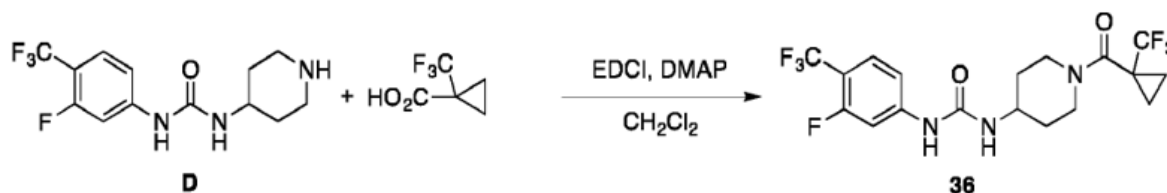
Rendimiento: 41 mg, 98,2 μ mol, 74,9 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): \geq 95 %

^1H NMR (d₆-DMSO, 300 Mhz): δ 9,02 (s, 1H), 7,65 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,6-4,0 (m, 4H), 3,1-3,4 (m, 3H), 2,7-3,0 (m, 2H), 1,8-2,0 (m, 3H), 1,5-1,8 (s, 3H), 1,1-1,4 (m, 2H)

Ejemplo 38

Síntesis de 1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-(1-(1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carbonil)piperidin-4-il)urea (cubierto por las reivindicaciones)

Esquema



10 La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina D (40 mg, 131,1 μmol) con ácido 1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (30 mg, 197,4 μmol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo:hexano (9:1). La fracción recogida se secó al vacío para dar un sólido blanco.

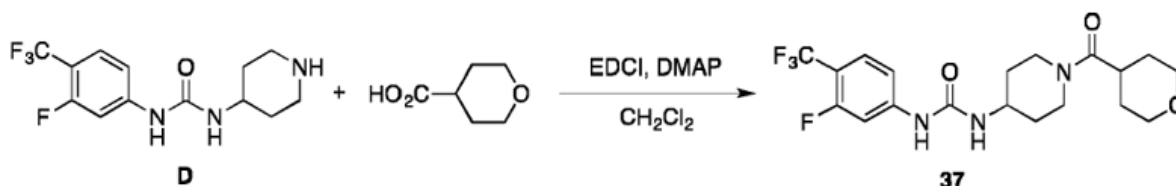
15 Rendimiento: 46 mg, 104 μmol , 79,5 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): $\geq 95\%$

20 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO, 300 Mhz): δ 9,02 (s, 1H), 7,65 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,6-3,8 (m, 1H), 3,0-3,2 (br, 2H), 1,87 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 1,1-1,5 (m, 6H)

Ejemplo 39

Síntesis de 1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)piperidin-4-il)urea (cubierto por las reivindicaciones)

Esquema



35 La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina D (40 mg, 131,1 μmol) con ácido tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico (22,8 mg, 197,4 μmol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo. La fracción recogida se secó al vacío para dar un sólido blanco.

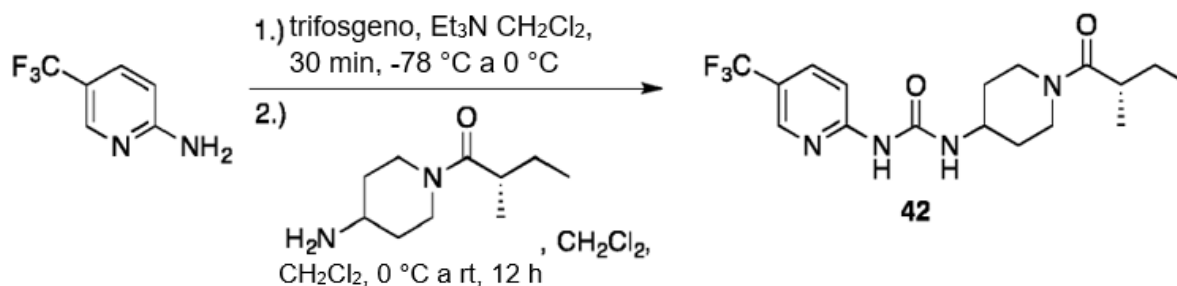
40 Rendimiento: 46 mg, 108 μmol , 82,2 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): $\geq 95\%$

45 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO, 300 Mhz): δ 9,02 (s, 1H), 7,66 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,8-4,0 (m, 3H), 3,6-3,8 (m, 1H), 3,38 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 12 Hz, 1H), 2,8-3,0 (m, 1H), 2,78 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 1,84 (t, J = 15,3 Hz, 2H), 1,4-1,7 (m, 4H), 1,2-1,4 (m, 2H)

Ejemplo 40

Síntesis de 1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-isobutirilpiperidin-4-il)urea

Esquema



La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 2. La 5-(trifluorometil)piridin-2-anilina (100 mg, 617 μmol) se hizo reaccionar con (S)-1-(4-aminopiperidin-1-il)-2-metilbutan-1-ona (174 mg, 944 μmol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida con el uso de acetato de etilo. El producto se purificó adicionalmente por recristalización con el uso de metanol y agua.

5

Rendimiento: 153 mg, 411 μmol , 73,6 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): $\geq 95\%$

1H NMR (d6-DMSO, 300 Mhz): δ 8,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 6,5-6,6 (m, 1H), 4,2-4,4 (br, 1H), 3,88 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,16 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 2,6-2,9 (m, 2H), 1,7-2,0 (m, 2H), 1,4-1,6 (m, 1H), 1,1-1,4 (m, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,8-0,9 (m, 3H)

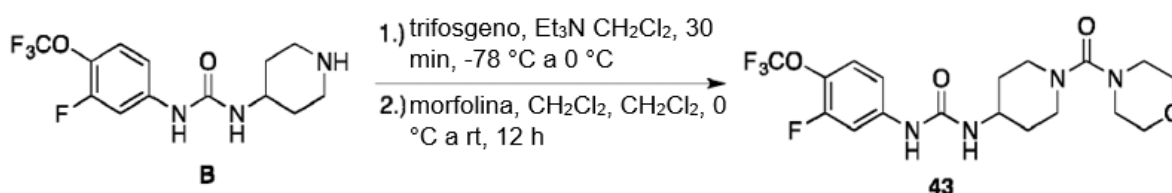
10

Ejemplo 41

Síntesis de 1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-(morfolin-4-carbonil)piperidin-4-il)urea

15

Esquema



25

La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 2. La piperidina B (40 mg, 124 μmol) se hizo reaccionar con morfolina (12 mg, 138 μmol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida con el uso de metanol al 1 % en acetato de etilo. El producto se purificó adicionalmente por recristalización con el uso de metanol y agua.

30

Rendimiento: 46 mg, 106 μmol , 85,4 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): $\geq 95\%$

1H NMR (d6-DMSO, 300 Mhz): δ 8,77 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 13,5, 2,4 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,6-3,7 (m, 1H), 3,4-3,6 (m, 5H), 3,11 (t, J = 4,2 Hz, 3H), 2,87 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 1,79 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 1,2-1,4 (m, 2H)

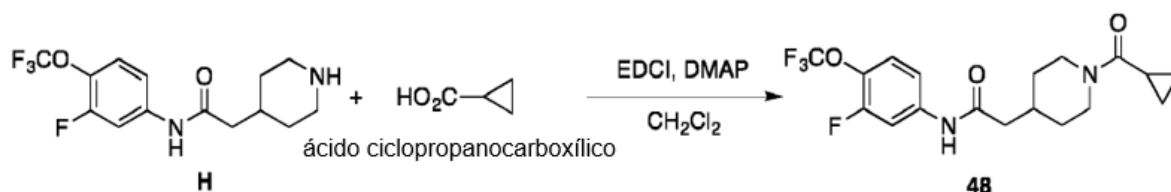
35

Ejemplo 42

Síntesis de 2-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-N-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida

40

Esquema



50

La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina H (38 mg, 118 μmol) con ácido ciclopropanocarbóxico (12,3 mg, 142,9 μmol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo. La fracción recogida se secó al vacío para dar un sólido blanco.

55

Rendimiento: 32 mg, 82,4 μmol , 69,8 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): $\geq 95\%$

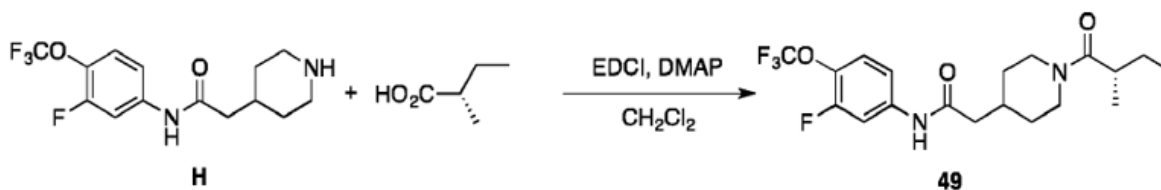
1H NMR (d6-DMSO, 300 Mhz): δ 10,29 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 12,9, 2,1 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,2-4,4 (m, 2H), 3,0-3,2 (m, 1H), 2,57 (t, J = 12 Hz, 1H), 2,28 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,9-2,1 (m, 2H), 1,6-1,8 (m, 2H), 1,0-1,2 (m, 2H), 0,69 (m, 4H)

60

Ejemplo 43

Síntesis de ((S)-N-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(1-(2-metilbutanoil)piperidin-4-il)acetamida

Esquema



10 La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina H (38 mg, 118 μ mol) con ácido (S)-2-metilbutanoico (14 mg, 142,9 μ mol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo. La fracción recogida se secó al vacío para dar un sólido blanco (27 mg, 66,8 μ mol, 56,6 % de rendimiento).

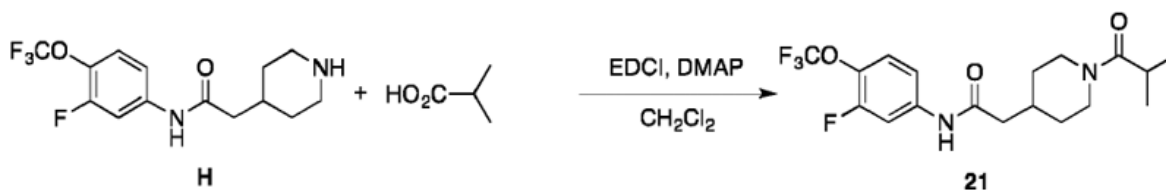
15 Rendimiento: 27 mg, 66,8 μ mol, 56,6 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): \geq 95 %

20 ¹H NMR (d₆-DMSO, 300 Mhz): δ 10,28 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 12,6, 2,4 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,00 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,6-2,8 (m, 1H), 2,27 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,9-2,1 (m, 1H), 1,6-1,8 (m, 2H), 1,5-1,6 (m, 1H), 1,2-1,4 (m, 1H), 1,0-1,2 (m, 2H), 0,96 (t, J = 6 Hz, 3H), 0,7-0,9 (m, 3H)

Ejemplo 44

Síntesis de N-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(1-isobutirilpiperidin-4-il)acetamida

Esquema



35 La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina H (38 mg, 118 μ mol) con ácido isobutírico (12,6 mg, 142,9 μ mol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo. La fracción recogida se secó al vacío para dar un sólido blanco.

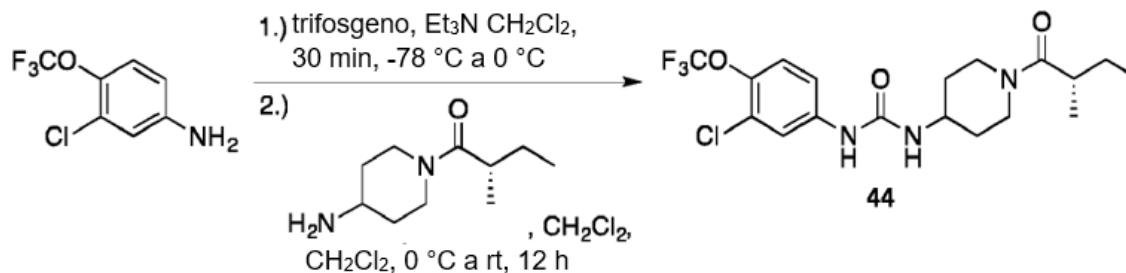
40 Rendimiento: 30 mg, 76,8 μ mol, 65,1 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): \geq 95 %

45 ¹H NMR (d₆-DMSO, 300 Mhz): δ 10,28 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 12,9, 1,8 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,00 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,8-2,9 (m, 1H), 2,5-2,6 (m, 1H), 2,27 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,9-2,1 (m, 1H), 1,70 (t, J = 13,5 Hz, 2H), 0,9-1,2 (m, 8H)

Ejemplo 45

Síntesis de (S)-1-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-(2-metilbutanoil)piperidin-4-il)urea

Esquema



65 La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 2. La 3-cloro-4-(trifluorometoxi)anilina (50 mg, 236 μ mol) se hizo reaccionar con (S)-1-(4-aminopiperidin-1-il)-2-metilbutan-1-ona (65 mg, 353 μ mol). El producto se

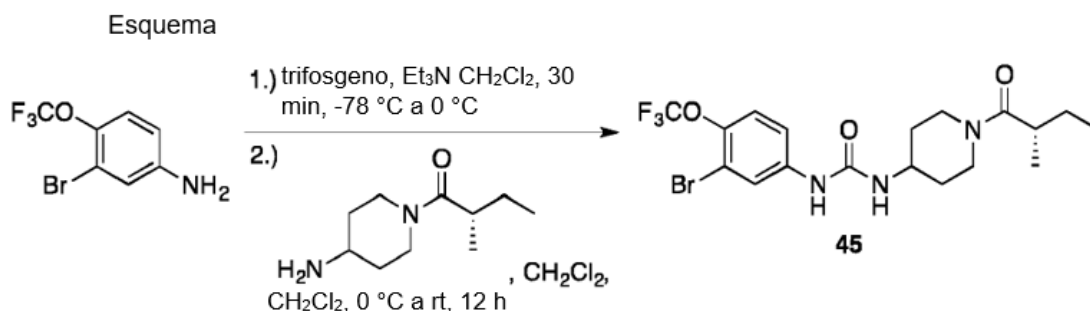
purificó por cromatografía ultrarrápida con el uso de acetato de etilo. El producto se purificó adicionalmente por recristalización con el uso de metanol y agua.

Rendimiento: 78 mg, 185 μ mol, 78,4 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): \geq 95 %

¹H NMR (d₆-DMSO, 300 Mhz): δ 8,98 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,4-6,6 (m, 1H), 4,2-4,3 (br, 1H), 3,88 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,6-3,8 (m, 1H), 3,13 (t, J = 12 Hz, 1H), 2,6-2,9 (m, 2H), 1,8-1,9 (m, 2H), 1,4-1,6 (m, 1H), 1,2-1,4 (m, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,8-0,9 (m, 3H)

10 Ejemplo 46

Síntesis de (S)-1-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-(2-metilbutanoil)piperidin-4-il)urea



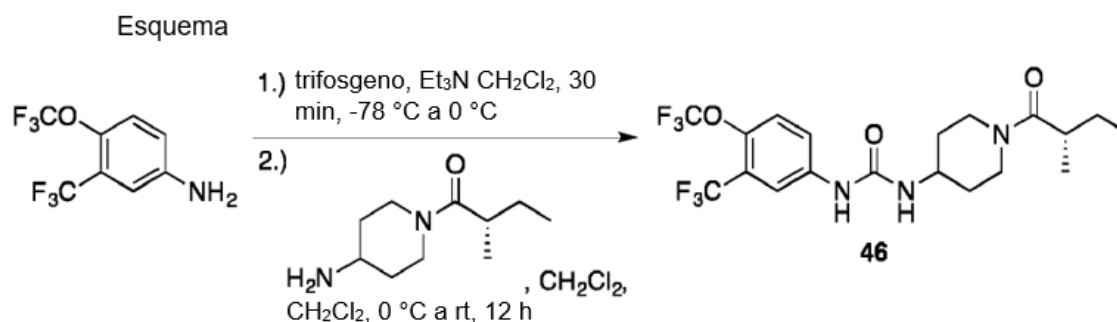
La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 2. La 3-bromo-4-(trifluorometoxi)anilina (55 mg, 234 μ mol) se hizo reaccionar con (S)-1-(4-aminopiperidin-1-il)-2-metilbutan-1-ona (65 mg, 353 μ mol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida con el uso de acetato de etilo. Las fracciones recogidas se combinaron y se secaron al vacío.

Rendimiento: 81 mg, 174 μ mol, 74,4 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): \geq 95 %

¹H NMR (d₆-DMSO, 300 Mhz): δ 8,70 (d, J = 4,5Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,3-7,4 (m, 2H), 6,4-6,6 (m, 1H), 4,2-4,3 (br, 1H), 3,88 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,6-3,8 (m, 1H), 3,15 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 2,6-2,9 (m, 2H), 1,7-1,9 (m, 2H), 1,4-1,6 (m, 1H), 1,2-1,4 (m, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,8-0,9 (m, 3H)

Ejemplo 47

40 Síntesis de (S)-1-(1-(2-metilbutanoil)piperidin-4-il)-3-(4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea



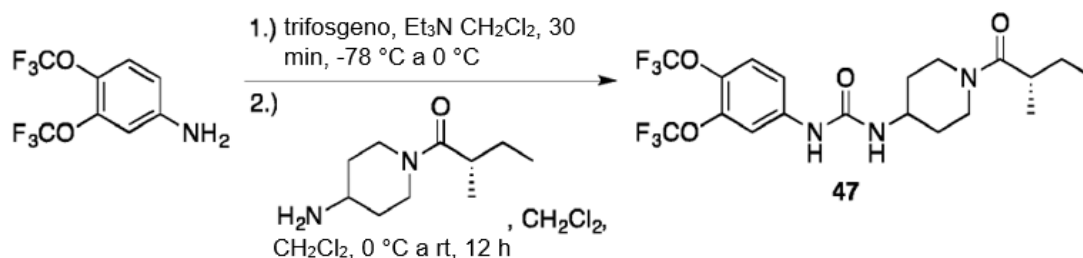
La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 2. La 4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)anilina (55 mg, 224 μ mol) se hizo reaccionar con (S)-1-(4-aminopiperidin-1-il)-2-metilbutan-1-ona (64 mg, 347 μ mol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida con el uso de acetato de etilo. El producto se purificó adicionalmente por recristalización con el uso de metanol y agua.

Rendimiento: 73 mg, 160 μ mol, 71,6 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): \geq 95 %

¹H NMR (d₆-DMSO, 300 Mhz): δ 8,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 6,42 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,2-4,3 (br, 1H), 3,88 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,6-3,8 (m, 1H), 3,15 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 2,6-2,8 (m, 2H), 1,7-1,9 (m, 2H), 1,4-1,6 (m, 1H), 1,2-1,4 (m, 3H), 0,9-1,1 (m, 3H), 0,8-0,9 (m, 3H)

Ejemplo 48**Síntesis de (S)-1-(1-(2-metilbutanoil)piperidin-4-il)-3-(4-(trifluorometoxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea**

Esquema



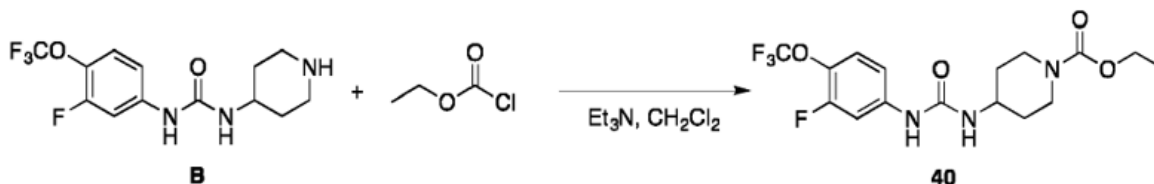
15 La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 2. La 3,4-bis(trifluorometoxi)anilina (60 mg, 230 μmol) se hizo reaccionar con (S)-1-(4-aminopiperidin-1-il)-2-metilbutan-1-ona (64 mg, 347 μmol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida con el uso de acetato de etilo. El producto se purificó adicionalmente por recristalización con el uso de metanol y agua (68 mg, 144 μmol, 62,7 % de rendimiento).

20 Rendimiento: 68 mg, 144 μmol, 62,7 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): ≥95 %

25 1H NMR (d₆-DMSO, 300 Mhz): δ 8,86 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,47 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,39 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,2-4,3 (br, 1H), 3,88 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,6-3,8 (m, 1H), 3,15 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 2,6-2,8 (m, 2H), 1,7-1,9 (m, 2H), 1,4-1,6 (m, 1H), 1,2-1,4 (m, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,8-0,9 (m, 3H)

Ejemplo 49**Síntesis de 4-(3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)ureido)piperidin-1-carboxilato de etilo**

Esquema



40 A la suspensión de piperidina B (30 mg, 93,5 μmol) y trietilamina (11,6 mg, 115 μmol), se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (29,6 mg, 274 μmol). La reacción se agitó a rt durante 12 h y se inactivó mediante la adición de gel de sílice (50 mg). La suspensión se secó al vacío y se aplicó a cromatografía ultrarrápida. El producto se eluyó con acetato de etilo:hexano (4:1) y se monitorizó por TLC. Las fracciones recogidas se secaron al vacío para dar el polvo blanco final.

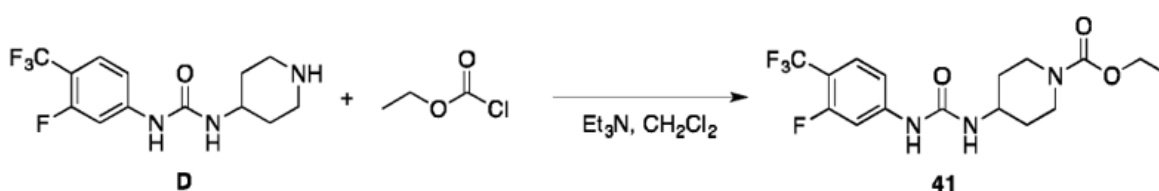
45 Rendimiento: 87,1 % (32 mg, 81,4 μmol) Pureza: ≥95 % (H-NMR)

50 1H NMR (d₆-DMSO, 600 Mhz): δ 8,78 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 14,1, 2,4 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 12 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,02 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,6-3,8 (m, 1H), 2,8-3,0 (m, 2H), 1,79 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 1,2-1,4 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

Ejemplo 50**Síntesis de 4-(3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)ureido)piperidin-1-carboxilato de etilo**

55

Esquema



A la suspensión de piperidina D (30 mg, 97 μ mol) y trietilamina (13,1 mg, 129 μ mol), se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (31,9 mg, 294 μ mol). La reacción se agitó a rt durante 12 h y se inactivó mediante la adición de gel de sílice (50 mg). La suspensión se secó al vacío y se aplicó a cromatografía ultrarrápida. El producto se eluyó con acetato de etilo:hexano (4:1) y se monitorizó por TLC. Las fracciones recogidas se secaron al vacío para dar el polvo blanco final.

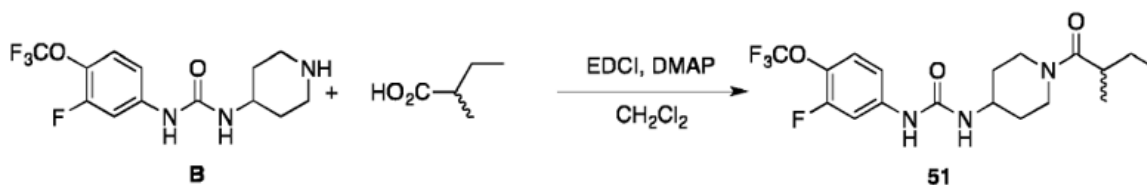
Rendimiento: 90,2 % (33 mg, 87,5 μ mol) Pureza: \geq 95 % (H-NMR)

1 H NMR (d6-DMSO, 600 Mhz): δ 9,02 (s, 1H), 7,65 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,02 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,6-3,8 (m, 1H), 2,8-3,0 (m, 2H), 1,80 (dd, J = 12,6, 3,3 Hz, 2H), 1,2-1,4 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

Ejemplo 51

Síntesis de 1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-(2-metilbutanoil)piperidin-4-il)urea (cubierto por las reivindicaciones)

Esquema



La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la ruta de síntesis 1, etapa 3. Se hizo reaccionar piperidina B (52 mg, 161,8 μ mol) con ácido (S)-2-metilbutanoico (24 mg, 243 μ mol). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo. La fracción recogida se secó al vacío para dar un sólido blanco. El producto se purificó adicionalmente por recristalización con el uso de acetato de etilo y hexano.

Rendimiento: 52 mg, 145 μ mol, 89,9 % de rendimiento. Pureza (H-NMR): \geq 95 %

1 H NMR (d6-DMSO, 300 Mhz): δ 8,75 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 13,5 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,3-6,4 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,88 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,6-3,8 (m, 1H), 3,1-3,2 (m, 1H), 2,6-2,8 (m, 2H), 1,7-1,9 (m, 2H), 1,5-1,6 (m, 1H), 1,1-1,4 (m, 3H), 0,9-1,0 (m, 3H), 0,7-0,9 (m, 3H)

Ejemplo 52

Ensayo de convulsiones

Modelo de convulsiones inducidas por pentilentetrazol (PTZ)

Para investigar la eficacia de la penetración al sistema nervioso central de los inhibidores de la sEH, se empleó una prueba de corta duración estándar que incluía la administración de pentilentetrazol proconvulsivo (PTZ). En la prueba de pentilentetrazol subcutáneo (PTZ) se administran 80 mg/kg de PTZ por vía subcutánea, el tiempo hasta el inicio de la primera convulsión clónica (clono), el tiempo hasta la extensión tónica de las extremidades traseras y la letalidad (tono) se monitorizan durante 30 min. Los inhibidores de sEH se disolvieron completamente con el uso de PEG400 como vehículo para dar soluciones transparentes. Los inhibidores o el vehículo se administraron por vía intraperitoneal 1 h antes del proconvulsivo en una única dosis discriminatória basada en datos anteriores. Esta dosis de PTZ produce un 100 % de letalidad en los 30 min posteriores a la administración.

Se descubrió que el compuesto 29 protege a los ratones de las convulsiones y la letalidad asociada, lo que demuestra que los compuestos reivindicados en la presente descripción pueden atravesar la barrera hematoencefálica (Figura 7). PTZ es una sustancia química que induce convulsiones. Este ensayo se considera altamente traducible de ratones a humanos. En este ensayo de convulsiones, que depende completamente de la capacidad de los compuestos de atravesar la barrera hematoencefálica, el compuesto 29 mostró una eficacia significativa, lo que sugiere que este compuesto penetra fácilmente en el SNC y protege a los ratones de las convulsiones (Figuras. 7 y 8).

Ejemplo 53**Procedimiento de ensayo de desplazamiento de FRET**

Los ensayos de FRET para determinar la K_i de los compuestos de la Tabla I se llevaron a cabo como se describió anteriormente (Lee y otros, Analytical Biochemistry 434 (2013) 259-268). Para prevenir la lixiviación de las impurezas de fluorescencia del tubo de plástico y la unión inespecífica a los inhibidores de sEH, la solución madre de inhibidor (10 mM, DMSO) se almacenó en viales de vidrio. Además, la sEH se diluyó a la concentración deseada (20 nM) con tampón de fosfato de sodio (PB) (fosfato de sodio 100 mM, pH 7,4, gelatina al 0,01 %) para evitar la pérdida de proteína por unión inespecífica a la superficie de la cubeta. Todo el tampón usado en este ensayo se filtró mediante una unidad de filtración esterilizada (Membrana de PVDF Millipore® Durapore, tamaño de poro: 0,22 μ m)

Medición en placas de 96 pocillos

Todas las mediciones para el ensayo de desplazamiento basado en FRET en formato de placa de 96 pocillos se realizaron en el lector de placas de fluorescencia de 96 pocillos TECAN Infinite® M1000 Pro.

Pretratamiento de la placa de 96 pocillos:

Para prevenir la unión inespecífica de sEH o inhibidor en la placa de 96 pocillos, las placas de 96 pocillos se preincubaron con PB con gelatina al 0,1 % durante la noche a rt. La gelatina recubre la placa y previene la unión inespecífica de sEH y de los inhibidores de sEH a la placa. El tampón se desechó y la placa se secó antes del uso.

Procedimiento de ensayo

La solución madre de sEH se diluyó hasta la concentración deseada (20 nM) con PB (fosfato de sodio 100 mM, gelatina al 0,1 %, pH 7,4). Se añadió ACPU (un equivalente a sEH, 10 mM, etanol) a la solución de sEH y se incubó durante 2 h a rt. Se añadió a cada pocillo la mezcla de sEH-ACPU (20 nM, fosfato de sodio 100 mM, gelatina al 0,1 %, pH 7,4, 150 μ l).

Se midió la fluorescencia de la línea base (F_0) ($\lambda_{excitación}$ a 280 nm, $\lambda_{emisión}$ a 450 nm) de las muestras después que los fluorómetros optimizaran automáticamente la posición z y la ganancia. Se anotó el valor z y de ganancia y se usará para la medición posterior de la fluorescencia. Porque se conoce que el DMSO inactiva la fluorescencia. Se proporcionó DMSO al 1 % en PB como control (FDMSO). La concentración deseada de inhibidores, que es la concentración a la que se unió el 100 % de sEH al inhibidor, se añadió al primer pocillo y se diluyó adicionalmente 2 veces en el resto de los pocillos. En base a nuestro estudio, 12 puntos de referencia que corresponden a 12 concentraciones diferentes del inhibidor, proporcionan datos significativos para calcular la K_i precisa de los inhibidores. Las muestras se incubaron a 30 °C durante 1,5 h. Después, se midió la fluorescencia ($\lambda_{excitación}$ a 280 nm, $\lambda_{emisión}$ a 450 nm) de las muestras con el uso de los valores de posición z y ganancia obtenidos anteriormente. Las señales de fluorescencia obtenidas se transformaron de la siguiente manera y se usaron para calcular la K_i de los inhibidores de acuerdo con la sección de "Ajuste de la curva" a continuación.

$$\text{Fluorescencia iniciada} = F_{\text{DMSO (pocillo X)}} / F_{0(\text{pocillo X})}$$

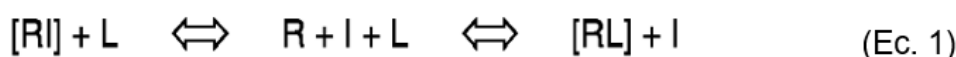
$$\text{Fluorescencia saturada} = F_{\text{a la concentración saturada (pocillo X)}} / F_{0(\text{en el pocillo X})}$$

$$\text{Fluorescencia observada} = F_{(\text{pocillo X})} / F_{0(\text{pocillo X})}$$

Ajuste de la curva

El ajuste de la curva para la determinación de K_i se informó anteriormente (Lee y otros). La manipulación de los datos y el cálculo de K_i se basaron en el artículo original de Wang (Febs Letters 360 (1995) 111-114) con modificaciones sugeridas por Roehrl y otros (PNAS 101 (2004) 7554-7559).

El ensayo de desplazamiento se basa en un modelo de unión en equilibrio de tres estados. Este se modela como se describe a continuación (Ec. 1)



[RI] significa complejo receptor o enzima-inhibidor;

L significa ligando indicador;

I significa inhibidores;

[RL] significa complejo receptor o enzima-ligando indicador.

El equilibrio de tres estados (Ec. 1) consiste en el complejo sEH-inhibidor, sEH y complejo sEH-ligando indicador. En este estudio, la intensidad de fluorescencia relativa (F_3) se representó gráficamente en función de la concentración

de inhibidor de sEH y la curva resultante se ajustó a la ecuación (Ec. 2) obtenida por Wang para el equilibrio de tres estados.

$$F_3 = \left[2(a^2 - 3b)^{1/2} \cos(\theta/3) - a \right] / \{ 3K_{d1} + [2(a^2 - 3b)^{1/2} \cos(\theta/3) - a] \} \quad (\text{Ec. 2})$$

con

$$\begin{aligned} a &= K_{d1} + K_{d2} + L + I - R; \\ b &= K_{d2}(L - R) + K_{d1}(I - R) + K_{d1}K_{d2}; \\ c &= -K_{d1}K_{d2}R; \end{aligned}$$

y

$$\theta = \arccos \left\{ \frac{-2a^3 + 9ab - 27c}{[2(a^2 - 3b)^{3/2}]} \right\}$$

donde F_3 = Fluorescencia relativa = (fluorescencia observada - fluorescencia en la saturación)/(fluorescencia iniciada - fluorescencia en la saturación)

I = la concentración de ligando competidor no marcado añadido;

R = la concentración total de sEH;

L = La concentración total de ligando indicador;

K_{d1} = La constante de disociación del ligando indicador (encontrada por ensayo de unión fluorescente) y;

K_{d2} = La constante de inhibición de los inhibidores

Procedimiento de medición de k_{off}

La medición de k_{off} se ejecutó como se describió anteriormente. [10] La sEH (8 μM) se preincubó con el inhibidor seleccionado (8,8 μM , tampón PB 100 mM, pH 7,4) durante 1,5 h a rt. Después, el complejo sEH-inhibidor se diluyó 40 veces con ACPU (20 μM , tampón de fosfato de sodio 100 mM, pH 7,4). La fluorescencia ($\lambda_{excitación}$ a 280 nm, $\lambda_{emisión}$ a 450 nm) se monitorizó inmediatamente cada 30 s hasta 5100 s. Los datos de fluorescencia ($\lambda_{emisión}$ a 450 nm) se representaron gráficamente en función del tiempo (s). La curva resultante se ajustó al crecimiento exponencial simple y se obtuvo la k_{off} relativa.

Ejemplo 54

Ensayo nociceptivo

Modelo de tasa de ensayo nociceptivo de rata diabética

Se usaron ratas macho Sprague-Dawley con un peso de 250-300 gramos. Los animales se alojaron individualmente en condiciones estándar con libre acceso a alimentos y agua, y se mantuvieron durante al menos 1 semana antes de los experimentos. El dolor se cuantificó con el uso de la prueba de alodinia mecánica de von Frey. Todos los experimentos se realizaron durante el fotoperíodo de luz diurna a la misma hora del día.

Las ratas se entrenaron primero en la cámara experimental en dos sesiones separadas. El día de la inducción de la neuropatía, se midió la respuesta basal de los animales a las pruebas y después se administró estreptozocina (55 mg/kg) por vía intravenosa para inducir un estado diabético. Después, los animales se supervisaron en el tiempo para detectar el desarrollo de dolor neuropático que se produce en 7-10 días. Después, los compuestos de prueba se administraron por vía subcutánea aproximadamente una semana después del inicio de los síntomas de dolor. La respuesta de dolor se midió durante un período de varias horas como se indica en las leyendas de la Figura. Los compuestos se formularon disolviéndolos en un portador para producir las cantidades que se indican en las leyendas de la Figura. Se usaron al menos seis animales por grupo, aunque para algunos experimentos se usaron doce ratas. La prueba de von Frey se realizó mediante la estimulación de la superficie plantar de la pata trasera de las ratas con un filamento calibrado conectado a un transductor de fuerza (IITC Inc, Woodland Hills CA). A medida que se aplica este filamento, la cantidad de fuerza ejercida sobre la pata aumenta y el animal retira la pata cuando la fuerza

alcanza su umbral. La fuerza en este momento se muestra electrónicamente con una pantalla conectada al transductor de fuerza.

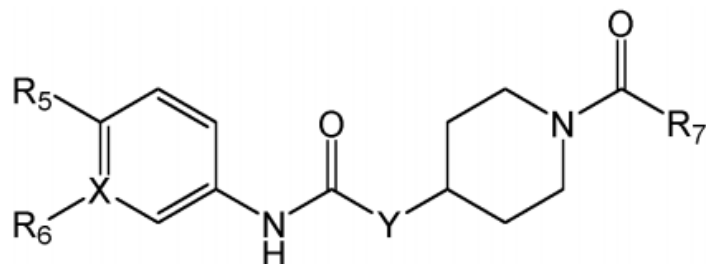
5 En ensayos nociceptivos con el uso de ratas diabéticas de tipo I, los compuestos de la presente descripción superaron a un fármaco estándar registrado para el dolor neuropático, gabapentina y un inhibidor estándar de sEH, APAU. Los compuestos de la presente descripción alcanzaron altos niveles de eficacia más rápidamente. Por otra parte, los compuestos de la presente descripción mostraron mayor potencia y también mayor eficacia en comparación con los estándares en el campo (Figura 6).

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (II)

5



(II)

o un estereoisómero ópticamente puro o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es carbono;

20

Y es NH;

R5 se selecciona del grupo que consiste en trifluorometil- y trifluorometoxi-;

R6 es F-; y

R7 se selecciona del grupo que consiste en el grupo 1H-pirrol, furano, pirano, tetrahidropirano, 4,5-dihidrofurano, 2-metilfurano, 3-metilfurano, etil-, isopropil-, ciclopropil-, 2-metilbutil-, (S)-2-metilbutil- y sec-butil-.

25

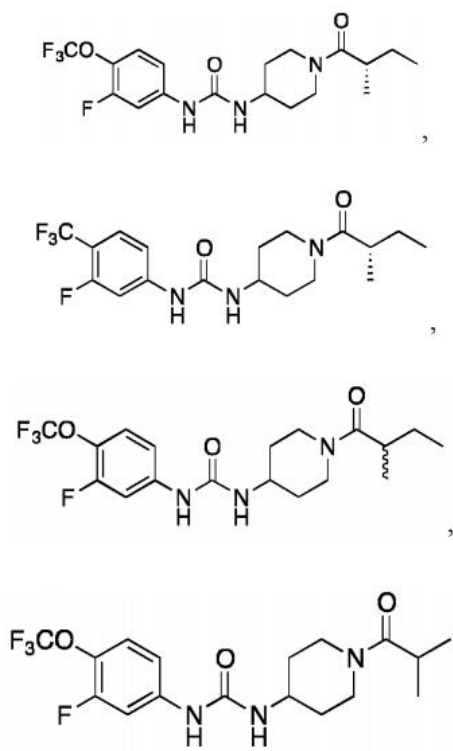
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en: 1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-isobutirilpiperidin-4-il)urea (Compuesto 19); 1-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)urea (Compuesto 24); (S)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-(2-metilbutanoil)piperidin-4-il)urea (Compuesto 26); y 1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)piperidin-4-il)urea (Compuesto 29).

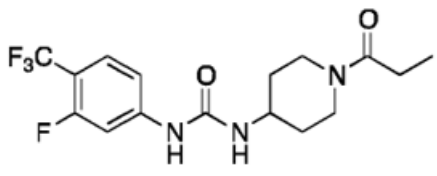
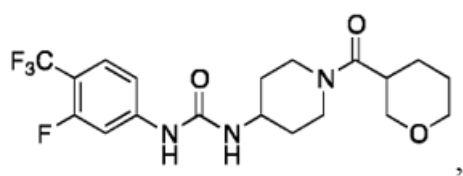
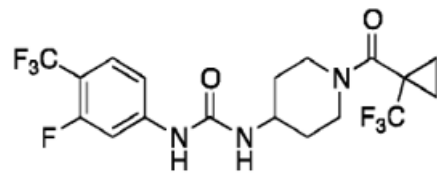
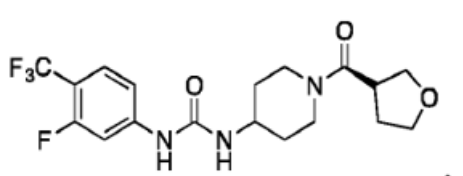
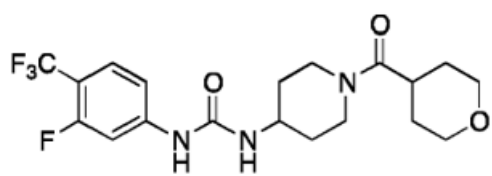
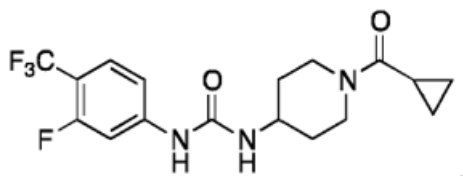
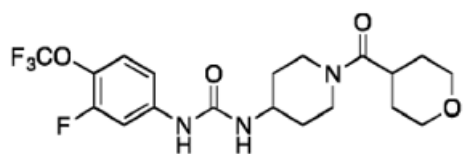
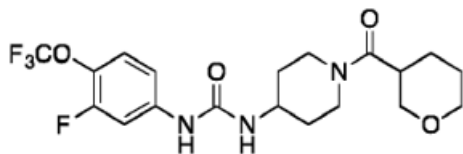
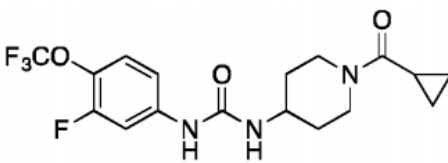
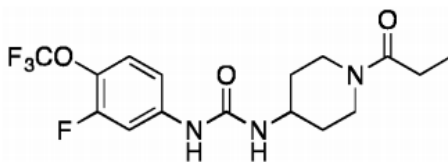
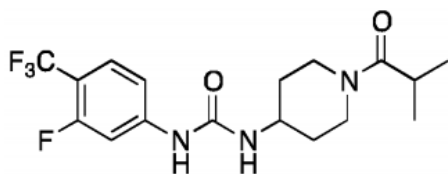
30

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R7 es tetrahidropirano.

35

4. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en





- 55 5. Un método in vitro para inhibir la actividad de una epóxido hidrolasa soluble (sEH) que comprende poner en contacto la sEH con el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4.
- 60 6. Un método para monitorizar la actividad de una epóxido hidrolasa soluble (sEH) que comprende poner en contacto la sEH con el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para producir un cambio detectable en la fluorescencia de la sEH por interacción del compuesto con uno o más residuos de triptófano presentes en un sitio catalítico de la sEH.
- 65 7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para el uso en un método de tratamiento o mejora de un trastorno o enfermedad mediado por la epóxido hidrolasa soluble (sEH) en un sujeto, que comprende administrar al sujeto dicha composición farmacéutica, para tratar de ese modo el trastorno o enfermedad en el sujeto; en donde el trastorno o enfermedad mediado por sEH se selecciona del grupo que consiste en dolor, trastornos convulsivos, nefropatía, miocardiopatía, cicatrización de heridas e inflamación,

- 5 en donde el dolor es preferentemente dolor neuropático,
en donde el dolor neuropático es preferentemente el resultado de una lesión nerviosa,
en donde la lesión nerviosa es preferentemente el resultado de diabetes u otra enfermedad, o
en donde el dolor es preferentemente el resultado de una herida, o
en donde el sujeto preferentemente tiene diabetes tipo 1 o tipo 2, u otra enfermedad metabólica, o
en donde el dolor es preferentemente dolor neuropático diabético, o
en donde el dolor es preferentemente dolor inflamatorio o
en donde el trastorno convulsivo es preferentemente epilepsia.
- 10 8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Momento dipolar (μ)

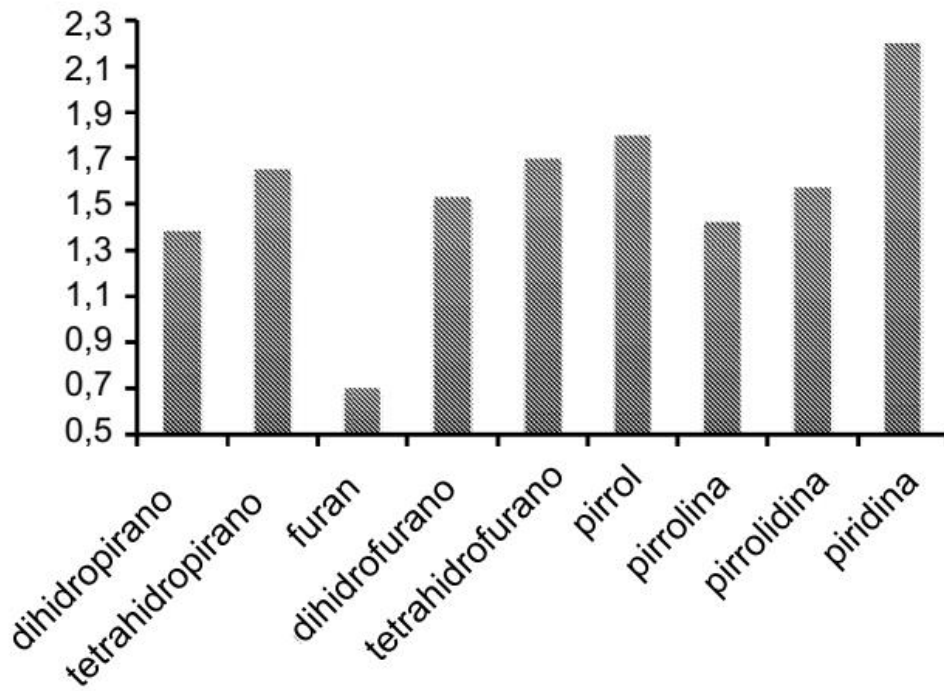


FIGURA 1

LogP experimental

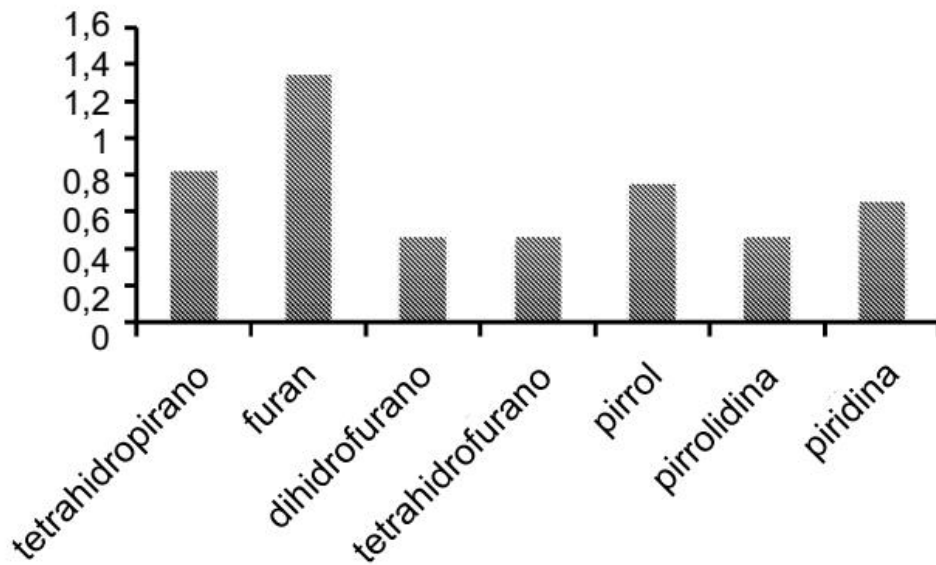


FIGURA 2

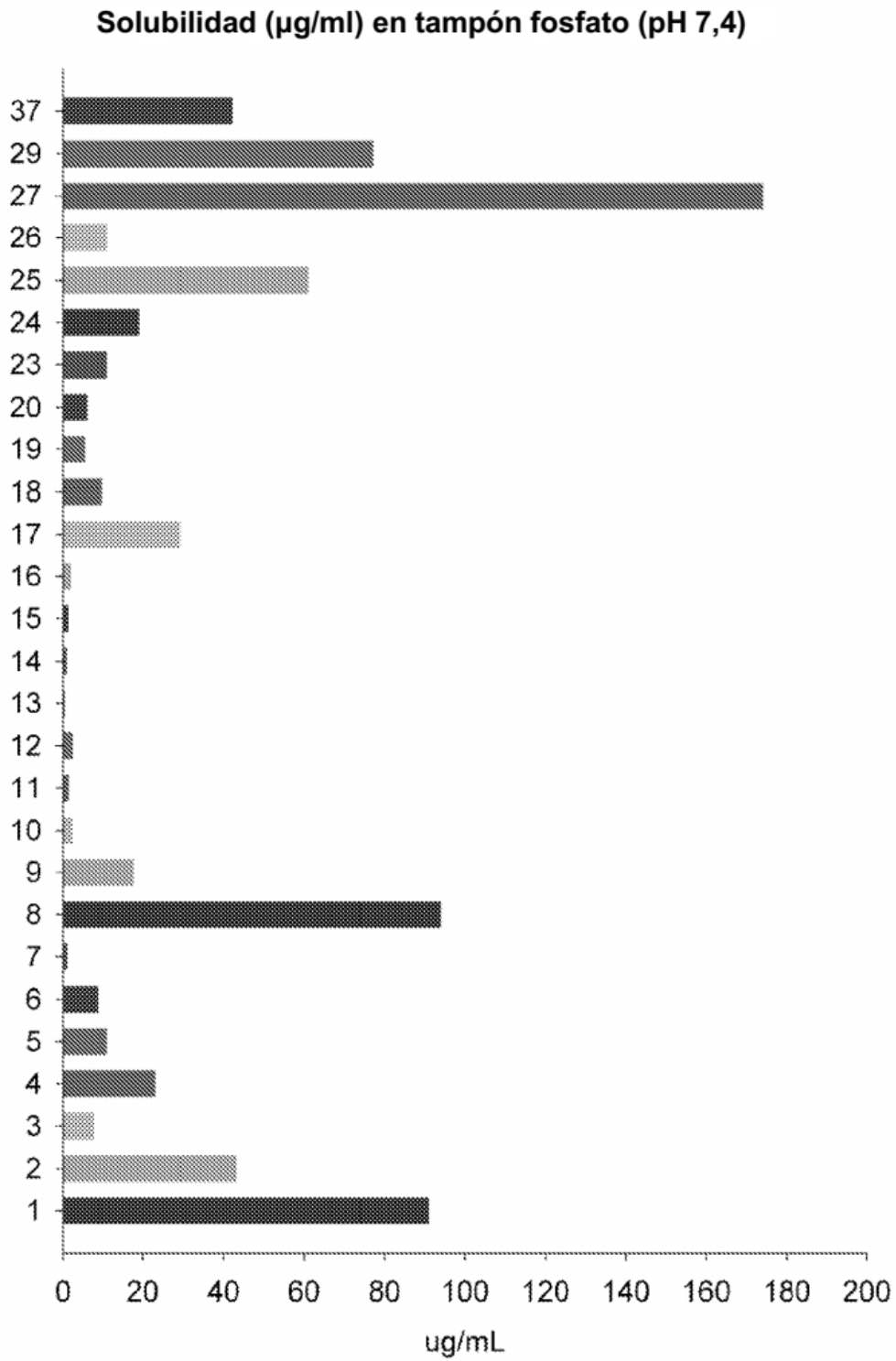


FIGURA 3

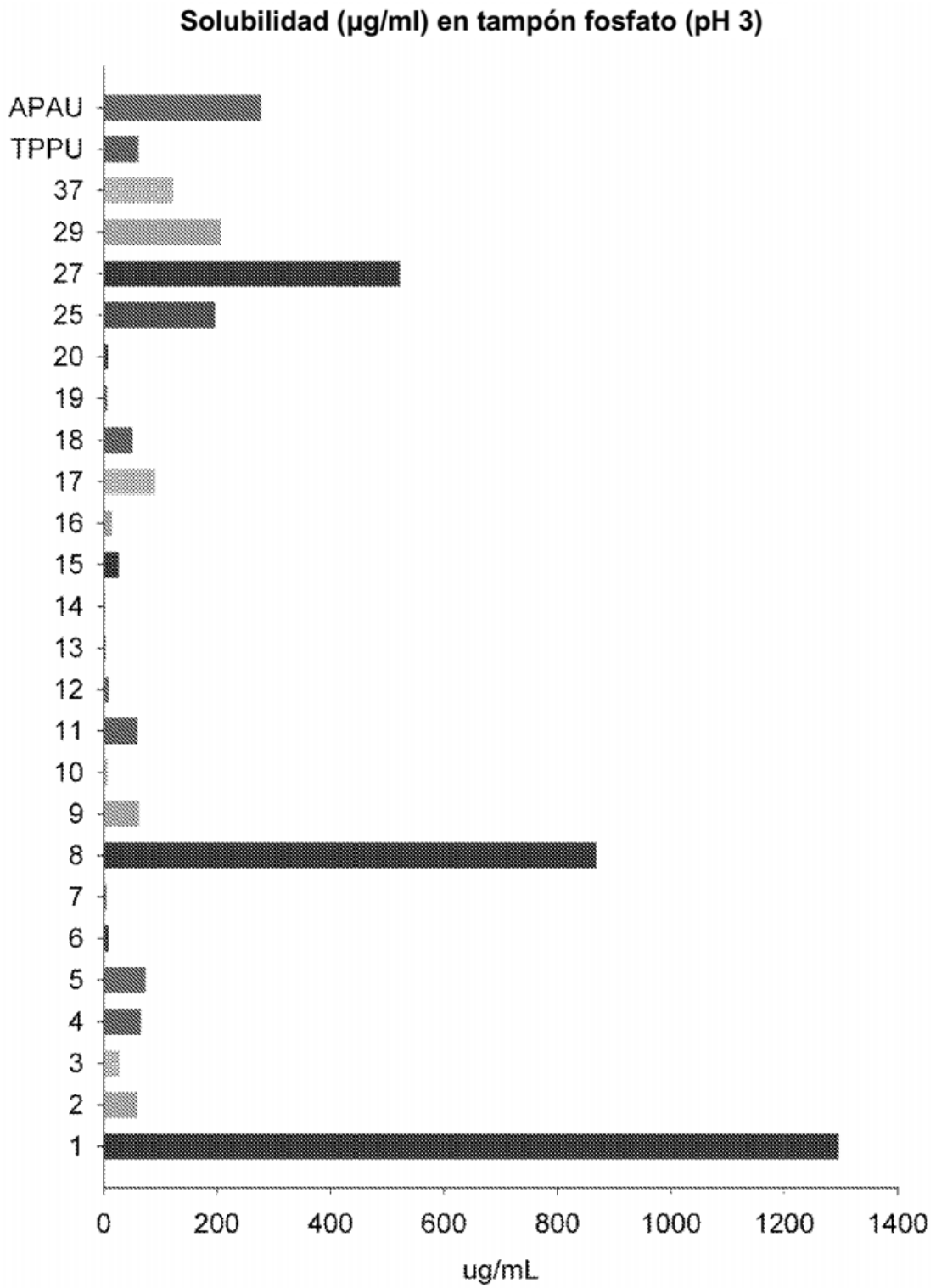


FIGURA 4

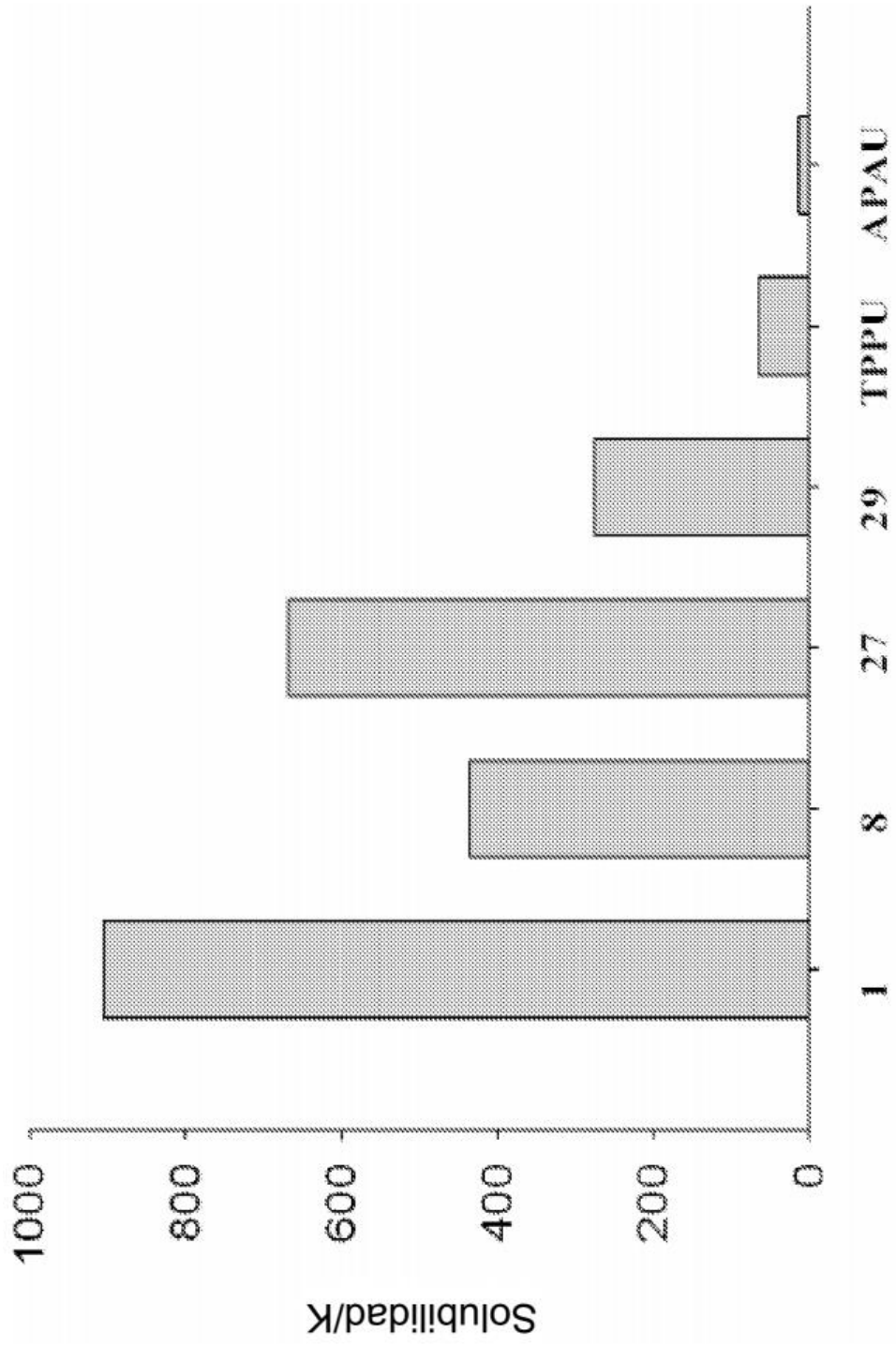


FIGURA 5

Efectos antinociceptivos de nuevos inhibidores con propiedades mejoradas de tipo fármaco en comparación con APAU, un inhibidor estándar de SEH.

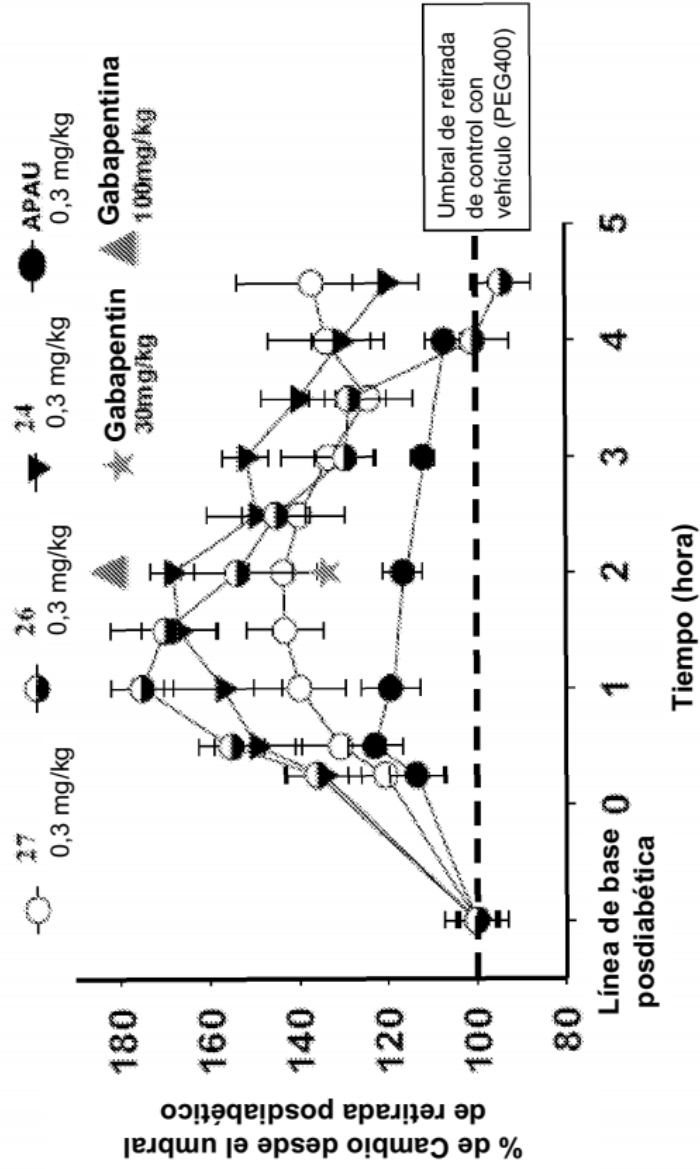


FIGURA 6

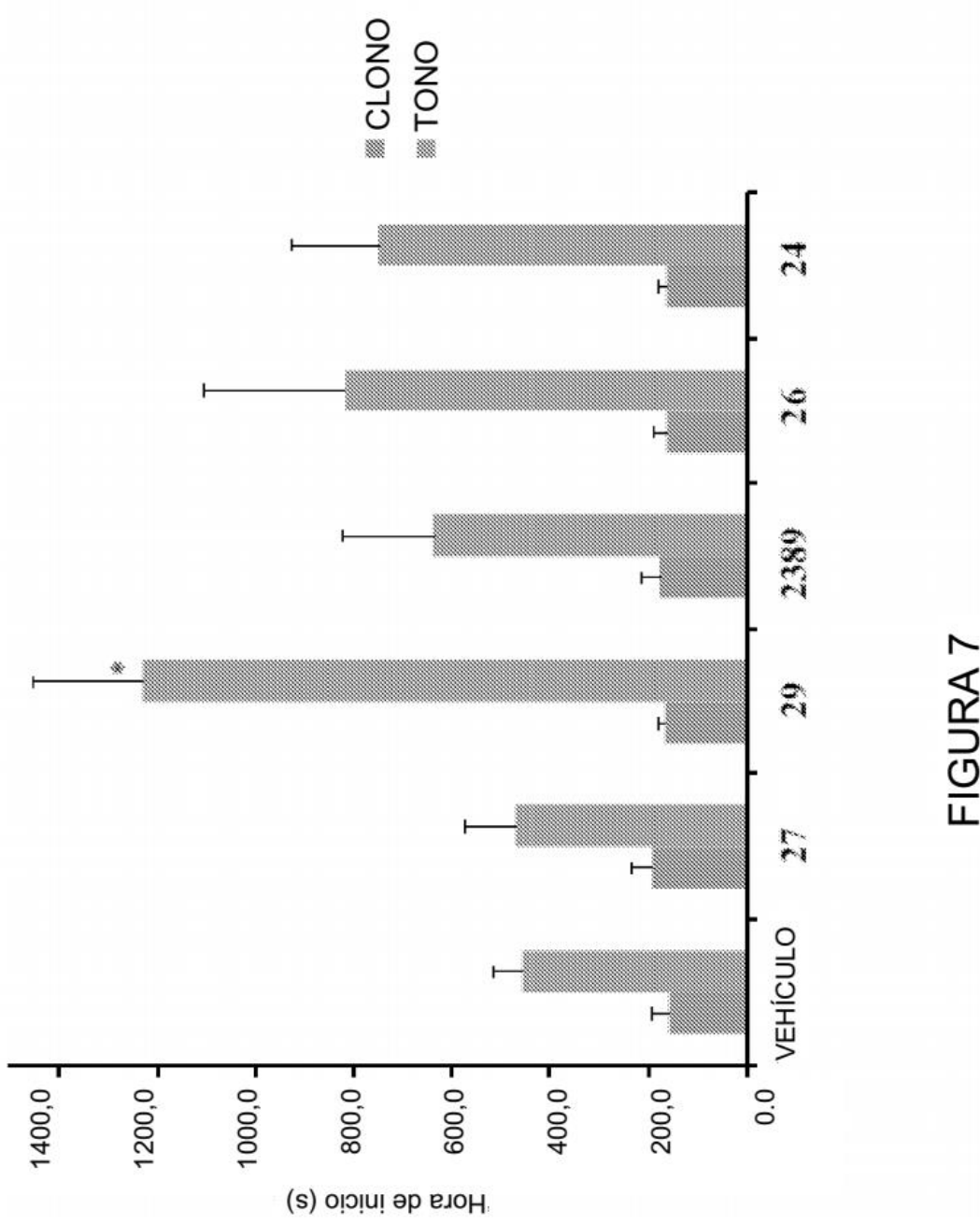


FIGURA 7

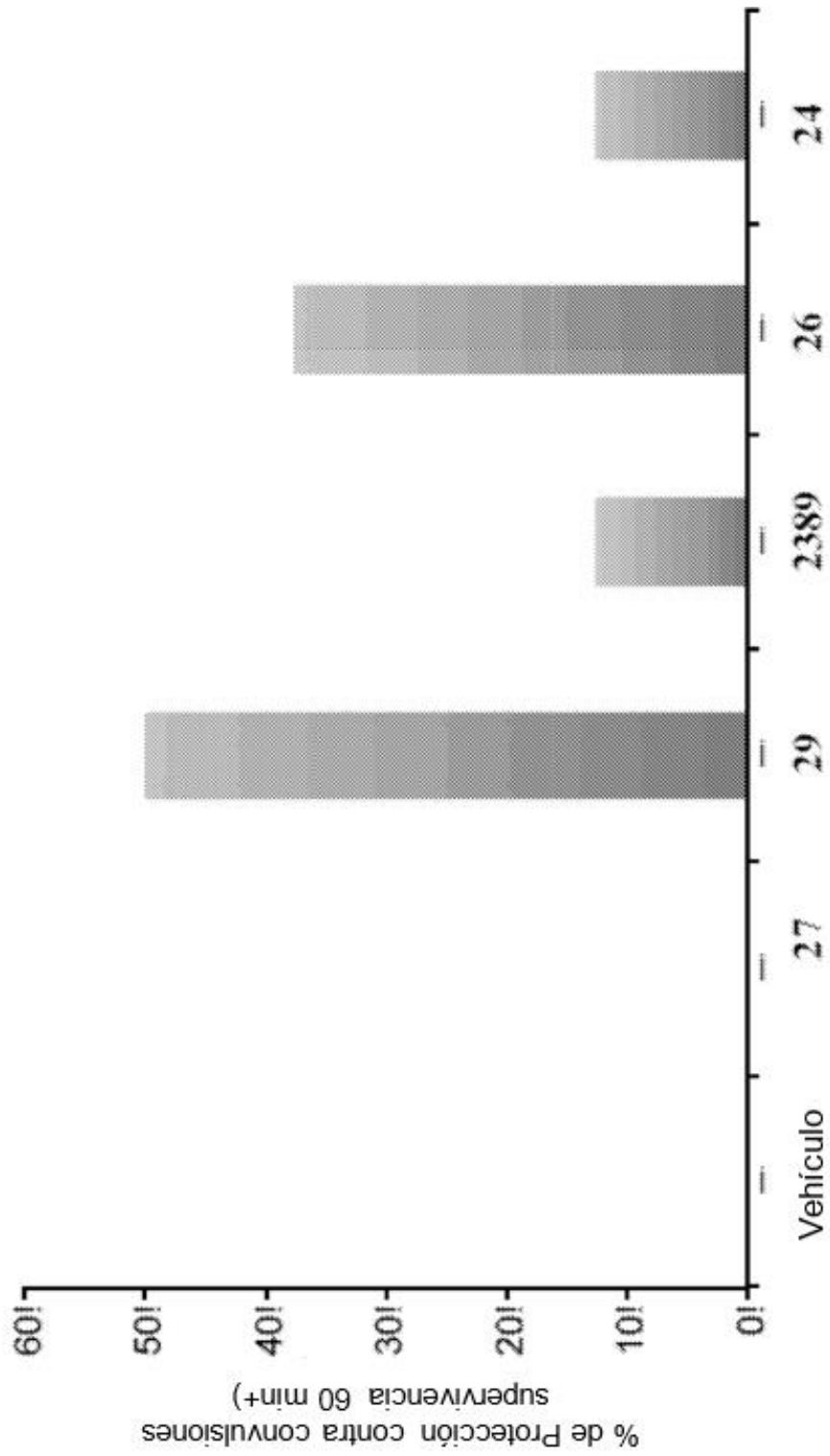


FIGURA 8

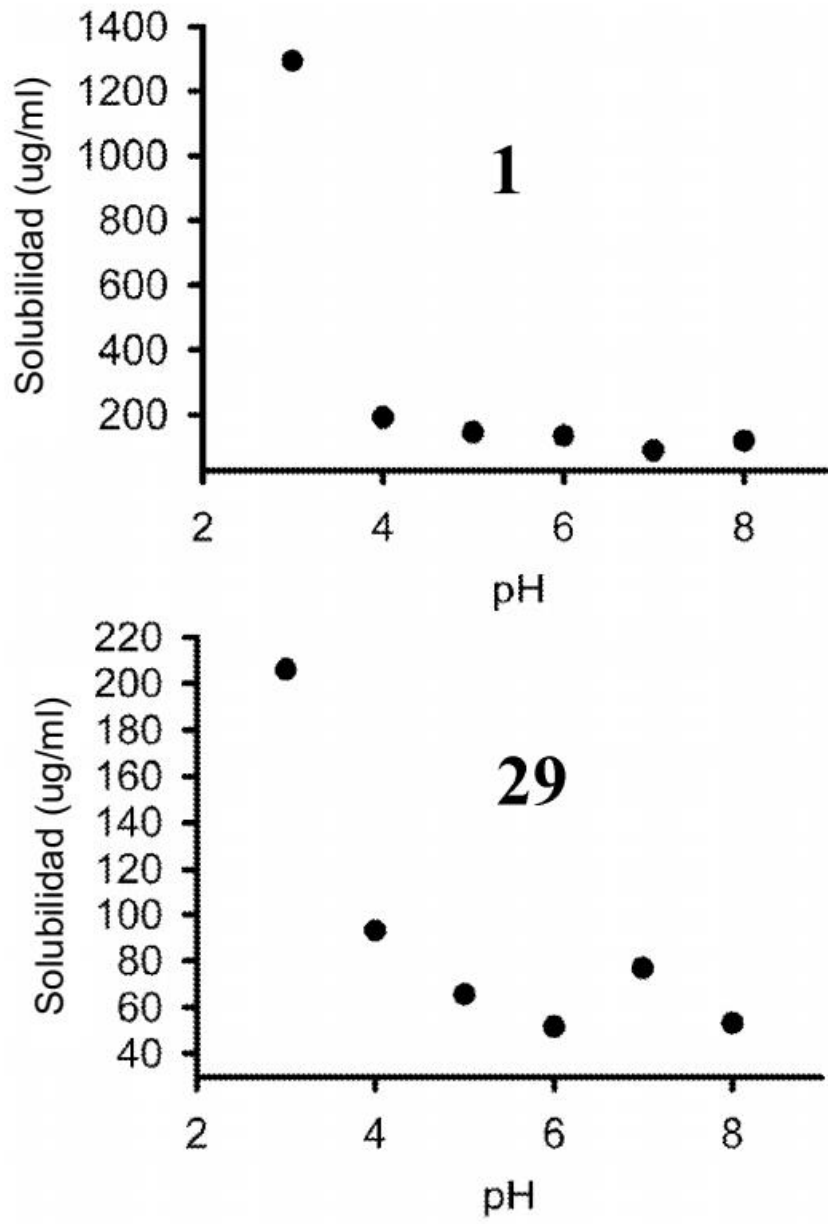


FIGURA 9