# COMPUESTOS DE HETEROARIL-UREA NOVEDOSOS COMO INHIBIDORES DE KV7.2

## Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos novedosos, particularmente compuestos de piridina, útiles como potenciadores (o moduladores positivos) de Kv7.2, su elaboración, composiciones farmacéuticas, kits que comprenden los compuestos y su uso como medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2. Estos trastornos, enfermedades o discapacidades se pueden seleccionar de trastornos del comportamiento, trastornos del estado de ánimo, trastornos del neurodesarrollo, discapacidad intelectual, epilepsias, enfermedades neurodegenerativas, dolor, migraña y tinnitus.

## Antecedentes de la invención

La familia de canales de potasio 7, o Q, contiene cinco proteínas que en seres humanos están codificadas por los genes KCNQ1, KCNQ2, KCNQ3, KCNQ4 y KCNQ5. Las proteínas KCNQ forman canales homotetraméricos y heterotetraméricos que responden a los cambios de tensión en la membrana y se abren para permitir que los iones de potasio fluyan fuera de las membranas celulares. Los canales de Kv7.2 homoméricos, así como los canales de Kv7.2 y Kv7.3 heteroméricos, se investigaron debido a su distribución única y su función potencial como reguladores primarios de la excitabilidad neuronal en muchas vías del SNC y del SNP (Wang *et al.*, 1998). Los canales de KCNQ2 controlan el potencial de membrana neuronal en reposo, la adaptación de la frecuencia de pico de la activación neuronal y la liberación presináptica. El deterioro de su función conduce a la inestabilidad de la red incluso cuando se pierde exclusivamente en las neuronas inhibidoras (Soh *et al.*, 2018).

Un porcentaje significativo de las epilepsias infantiles se asocian con mutaciones de KCNQ2 (Lee *et al.*, 2019). Los estudios genéticos humanos identifican mutaciones *de novo* en KCNQ2 como el tercer vínculo más robusto con la encefalopatía epiléptica (EE) (Zhao *et al.*, 2020). Ya sean EE primarias o secundarias, la actividad convulsiva empeora los resultados clínicos y altera el neurodesarrollo normal (von Deimling, Helbig y Marsh, 2017).

Las epilepsias pediátricas afectan a alrededor de 1 de cada 200 niños (Waaler *et al.*,

2000) y provocan déficits cognitivos, del comportamiento y neurológicos (Simkin y Kiskinis, 2018). En el caso de mutaciones de KCNQ2 patógenas específicas, a pesar de que la mayoría de los individuos finalmente no padecen convulsiones, la mayoría de los pacientes experimentan retrasos en el desarrollo (Kato *et al.*, 2013). Dirigirse a los canales de Kv7 ofrece una diana genéticamente validada contra la epilepsia con un modo de acción diferenciado entre los antiepilépticos (Gunthorpe, Large y Sankar, 2012). Los potenciadores de Kv7.2 muestran el potencial de transformar las trayectorias del neurodesarrollo al tratar la inestabilidad de la red neuronal responsable de las EE (Kessi *et al.*, 2020).

La conexión entre epilepsia y autismo es robusta (Srivastava y Sahin, 2017) y deriva de fenotipos convergentes impulsados por una multitud de pequeños contribuyentes genéticos, en combinación con factores ambientales. KCNQ2 es uno de los 5 canales principales iónicos asociados con el trastorno del espectro autista (TEA) y una de las 30 mutaciones principales de novo conocidas en TEA (Zhao *et al.*, 2020).

Otra característica definitoria del TEA, el procesamiento sensorial atípico (ASP) (Thye *et al.*, 2018), también está impulsado por la genética convergente, como se ve en estudios de control de cogemelos (Neufeld *et al.*, 2021). La biología responsable de la mayor sensibilidad sensorial se estudió en modelos preclínicos. Allí, emerge la hiperexcitabilidad neuronal multisensorial independientemente de la manipulación genética que originalmente impulsa el neurodesarrollo patológico. Algunos genes cuya manipulación conduce a la sensibilidad sensorial incluyen CNTNAP2 (Peñagarikano *et al.*, 2011), SHANK3 (Holder y Quach, 2016) y GABRB3 (Tanaka *et al.*, 2012). Los potenciadores de Kv7.2 muestran el potencial de corregir las trayectorias del neurodesarrollo en TEA al normalizar la estabilidad de la red, el procesamiento de información neuronal y las anomalías sensoriales, responsables en última instancia de los comportamientos sociales y repetitivos atípicos en TEA. También es interesante que los ratones con inactivación de KCNQ2 muestren comportamientos repetitivos y comportamientos exploratorios y sociales anormales (Kim *et al.*, 2019).

Los potenciadores de Kv7.2 también se mostraron prometedores en los trastornos sindrómicos del neurodesarrollo, en parte debido a la prevalencia y el impacto de las epilepsias (Budisteanu *et al.*, 2020). Por ejemplo, la epilepsia es prevalente (>80 %) en el síndrome de Angleman y comienza principalmente antes de los 3 años de edad (Fiumara *et al.*, 2010).

Otro trastorno del neurodesarrollo, el síndrome Dup15q (Dup15q), es causado por la duplicación parcial del cromosoma 15 que confiere un riesgo considerable de trastorno del espectro autista, epilepsia y discapacidad intelectual. Las células pluripotentes inducidas derivadas de pacientes con Dup15q muestran anomalías de KCNQ2, y la retigabina, un abridor de canales de pan-Kv7, corrige parcialmente su fenotipo (Fink *et al.*, 2018). Las epilepsias son fundamentales para Dup15q, y los potenciadores de Kv7.2 muestran el potencial de transformar este trastorno del neurodesarrollo.

En el síndrome del cromosoma X frágil, alrededor de 15 % de los individuos experimentan epilepsia (Berry-Kravis, 2002) junto con un procesamiento sensorial anormal (McCullagh *et al.*, 2020). KCNQ2 (gen Kv7.2) está regulado de manera descendente en ausencia de la proteína del retraso mental del cromosoma X frágil (FMRP) en modelos de roedores (Zhang *et al.*, 2018). Por lo tanto, los potenciadores de Kv7.2 podrían impactar positivamente en el cromosoma X frágil al actuar tanto sobre las epilepsias como sobre el procesamiento sensorial.

Las epilepsias infantiles se asocian con discapacidades intelectuales, y las mutaciones de novo de KCNQ2 se asocian significativamente con discapacidad intelectual (Zhao *et al.*, 2020). La mejora de Kv7.2 puede abordar la biología subyacente que exacerba la discapacidad.

Para todos estos trastornos del neurodesarrollo, el diagnóstico temprano y la identificación del tratamiento antiepiléptico correcto son el núcleo de las estrategias destinadas a normalizar las trayectorias del neurodesarrollo.

Dentro de los trastornos del comportamiento, los potenciadores de Kv7.2 se mostraron prometedores en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), así como en el trastorno depresivo mayor (TDM, depresión). Algunos pacientes con mutaciones de KCNQ2 y fenotipo de epilepsia leve, muestran retraso cognitivo y TDAH (Lee *et al.*, 2019). Se sugirieron potenciadores de Kv7.2 para tratar la inestabilidad de la red neuronal y la impulsividad del comportamiento relacionada con el TDAH. En el espacio del TDM, la retigabina (abridor de Kv7) mostró eficacia antidepresiva en pacientes al actuar sobre los centros de recompensa del cerebro (Tan *et al.*, 2018). La reducción significativa de los síntomas depresivos observada con retigabina sitúa a los potenciadores de Kv7.2 como candidatos terapéuticos en el TDM.

El potencial terapéutico de los potenciadores de Kv7.2 en la sensibilidad al dolor está respaldado por la localización de los canales de Kv7.2 en los ganglios de la raíz dorsal y su función establecida en la percepción del dolor (Brown y Passmore, 2009). Los potenciadores de Kv7.2 no selectivos mostraron eficacia para reducir la excitabilidad de los axones periféricos humanos (Lang *et al.*, 2008). La retigabina ya demostró cierta eficacia en modelos de dolor preclínicos (Korsgaard *et al.*, 2005; Xu *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2017). La retigabina también muestra eficacia para controlar la depresión propagada, una ola de despolarización celular asociada con las migrañas (Aiba y Noebels, 2021).

Dentro de las anomalías sensoriales, la plasticidad anormal de los canales de KCNQ2 está fuertemente relacionada con la inducción de tinnitus (Li, Choi y Tzounopoulos, 2013). Esta relación se basa en la localización de los canales de Kv7.2 en la cóclea (Jin *et al.*, 2009) y cómo el daño coclear depende de la excitabilidad neuronal impulsada por el cierre de los canales de Kv7.2 (Liu, Glowatzki y Fuchs, 2015). La retigabina previene el desarrollo de tinnitus en modelos preclínicos (Li, Choi y Tzounopoulos, 2013). Como evidencia que respalda cómo las patologías de KCNQ2 están conectadas entre indicaciones, es interesante encontrar que el tinnitus y la hiperacusia son más prevalentes en TEA que en la población general (Danesh *et al.*, 2015).

En las enfermedades neurodegenerativas, la homeostasis de K+ desregulada en condiciones neuroinflamatorias crónicas es fundamental para la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, en la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), una enfermedad neurodegenerativa mortal del sistema nervioso motor (Hardiman *et al.*, 2017), diversas genéticas convergen en la excitotoxicidad de las neuronas motoras (Kanai *et al.*, 2006; Pasinelli y Brown, 2006) y específicamente la hiperexcitabilidad axonal predice la supervivencia (Kanai *et al.*, 2012). Las neuronas motoras derivadas de pacientes muestran hiperexcitabilidad de la membrana y el compuesto herramienta retigabina (potenciador de pan-Kv7) rescata el fenotipo (Wainger *et al.*, 2014). La hiperexcitabilidad de las neuronas motoras se encontró tempranamente en sistemas presintomáticos *in vivo*, (Kuo *et al.*, 2004) donde contribuye a la progresión de la enfermedad. Recientemente, los ensayos clínicos en ALS con retigabina demostraron eficacia en los biomarcadores funcionales de ALS (Wainger *et al.*, 2021) y protege preclínicamente contra la neuropatía periférica (Nodera *et al.*, 2011).

En la enfermedad de Alzheimer (AD), la hiperexcitabilidad neuronal y la inestabilidad de la red (Frere y Slutsky, 2018) son características tempranas de ambos modelos de IPSC

de AD esporádica (Ghatak *et al.*, 2019) y modelos genéticos in vivo (Palop *et al.*, 2007; Kazim *et al.*, 2017; Styr y Slutsky, 2018). La inestabilidad de la red empeora la proteinopatía (Dolev *et al.*, 2013; Frere y Slutsky, 2018) con consecuencias para los pacientes (Vossel *et al.*, 2013; Lam *et al.*, 2017).

Debido a que la degeneración de las neuronas motoras y corticales se puede ralentizar significativamente al reducir la actividad neuronal anormal, la mejora de Kv7.2 podría ser una forma eficaz de detener tal actividad anormal, lo que cambia la trayectoria neurodegenerativa de la enfermedad.

Por lo tanto, mejorar la actividad de Kv7.2 es una estrategia prometedora para el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con Kv7.2. Estas incluyen trastornos del neurodesarrollo como el autismo y el cromosoma X frágil, epilepsia, discapacidad intelectual, depresión, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, excitabilidad de las neuronas motoras, dolor, migraña y trastornos del procesamiento sensorial.

WO2020/163268 se refiere a derivados de piridina urea como potenciadores de KCNQ.

US5,384,330 se refiere a derivados de 1,2,4-triaminobenceno farmacológicamente activos que modulan los canales iónicos de potasio de Kv7.2-Kv7.5 (KCNQ2-KCNQ5) para el tratamiento de la epilepsia resistente a fármacos. Los compuestos mostraron problemas de tolerabilidad y otros efectos secundarios.

Además, la bioactivación de fármacos para producir metabolitos químicamente reactivos es una propiedad indeseable para un fármaco que se pretende usar en pacientes debido a la observación de que la mayoría de los fármacos que causan reacciones adversas clínicas idiosincrásicas graves forman metabolitos reactivos capaces de unirse covalentemente a proteína (Park *et al.*, 2011). Algunos metabolitos reactivos pueden formar aductos con glutatión (GSH) cuando se usan como agente de atrapamiento en experimentos *in vitro*. Por lo tanto, la formación de aductos de GSH en microsomas hepáticos humanos puede proporcionar información valiosa sobre el potencial de las moléculas para experimentar una bioactivación a metabolitos reactivos (Dieckhaus *et al.*, 2005; Brink *et al.*, 2014) y, dado que la formación de aductos de GSH se traduce con una alta probabilidad en mayores niveles de unión covalente a la proteína microsómica hepática, la formación de aductos de GSH podría servir además como un marcador sustituto para la unión covalente a

la proteína hepática humana (Evans *et al.*, 2004). Por lo tanto, se puede considerar que los compuestos que no forman aductos de GSH cuando se incuban en microsomas hepáticos humanos en condiciones de activación metabólica *in vitro* presentan un riesgo bajo de formación de metabolitos reactivos en seres humanos (Brink *et al.*, 2017).

Hasta la fecha, ningún agente que actúe sobre Kv7.2 está aprobado para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades, trastornos o discapacidades descritos en la presente y, por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de moduladores de Kv7.2 que proporcionen un beneficio terapéutico. Además, sería beneficioso tener moduladores de Kv7.2 que sean altamente selectivos con respecto a otros canales de Kv7. Existe la necesidad de moduladores de Kv7.2 que proporcionen una combinación de propiedades farmacológicas favorables, tales como, por ejemplo, potencia, selectividad y estabilidad metabólica.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar potenciadores de Kv7.2 selectivos con propiedades farmacológicas favorables útiles como potenciadores (o moduladores positivos) de Kv7.2 para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos, enfermedades o discapacidades asociados con Kv7.2, y que preferentemente demuestran una baja propensión beneficiosa a formar aductos de GSH cuando se incuban en microsomas hepáticos humanos en condiciones de activación metabólica.

REFERENCIAS:

Aiba, I. y Noebels, J. L. (2021) "Kcnq2/Kv7.2 controls the threshold and bihemispheric symmetry of cortical spreading depolarization", *Brain: a journal of neurology*. doi: 10.1093/brain/awab141.

Berry-Kravis, E. (2002) "Epilepsy in fragile X syndrome", *Developmental medicine and child neurology*. Wiley Online Library, 44(11), páginas 724–728.

Brown, D. A. y Passmore, G. M. (2009) "Neural KCNQ (Kv7) channels", *British journal of pharmacology*, 156(8), páginas 1185–1195.

Brink, A., *et al.* (2014); *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, *28*, 2695–2703.

Brink, A., *et al.* (2017); *Drug Discovery Today*, *22*, 751-756.

Budisteanu, M. *et al.* (2020) "Treatment of Epilepsy Associated with Common Chromosomal Developmental Diseases", *Open life sciences*. Walter de Gruyter GmbH, 15(1), páginas 21–29.

Danesh, A. A. *et al.* (2015) "Tinnitus and hyperacusis in autism spectrum disorders with emphasis on high functioning individuals diagnosed with Asperger's Syndrome", *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 79(10), páginas 1683–1688.

von Deimling, M., Helbig, I. y Marsh, E. D. (2017) "Epileptic Encephalopathies-Clinical Syndromes and Pathophysiological Concepts", *Current neurology and neuroscience reports*, 17(2), página 10.

Dieckhaus, C.M., *et al.* (2005); *Chem. Res. Toxicol*., *18*, 630-8.

Dolev, I. *et al.* (2013) "Spike bursts increase amyloid-β 40/42 ratio by inducing a presenilin-1 conformational change", *Nature neuroscience*, 16(5), páginas 587–595.

Evans, D.C. *et al.* (2004); *Chem. Res. Toxicol*., *17*, 3-16.

Fink, J. J. *et al.* (2018) "Hyperexcitable phenotypes in iPSC-derived neurons from patients with 15q11-q13 duplication syndrome, a genetic form of autism", *BioRxiv*. biorxiv.org. Disponible en: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/286336v1.abstract.

Fiumara, A. *et al.* (2010) "Epilepsy in patients with Angelman syndrome", *Italian Journal of Pediatrics*, página 31. doi: 10.1186/1824-7288-36-31.

Frere, S. y Slutsky, I. (2018) "Alzheimer's Disease: From Firing Instability to Homeostasis Network Collapse", *Neuron*, 97(1), páginas 32–58.

Ghatak, S. *et al.* (2019) "Mechanisms of hyperexcitability in Alzheimer's disease hiPSC-derived neurons and cerebral organoids vs isogenic controls", *eLife*, 8. doi: 10.7554/eLife.50333.

Gunthorpe, M. J., Large, C. H. y Sankar, R. (2012) "The mechanism of action of retigabine (ezogabine), a first-in-class K+ channel opener for the treatment of epilepsy", *Epilepsia*, 53(3), páginas 412–424.

Hardiman, O. *et al.* (2017) "Amyotrophic lateral sclerosis", *Nature reviews. Disease*

*primers*, 3, página 17071.

Holder, J. L., Jr y Quach, M. M. (2016) "The spectrum of epilepsy and electroencephalographic abnormalities due to SHANK3 loss-of-function mutations", *Epilepsia*, 57(10), páginas 1651–1659.

Jin, Z. *et al.* (2009) "Expression and localization of K channels KCNQ2 and KCNQ3 in the mammalian cochlea", *Audiology & neuro-otology*, 14(2), páginas 98–105.

Kanai, K. *et al.* (2006) "Altered axonal excitability properties in amyotrophic lateral sclerosis: impaired potassium channel function related to disease stage", *Brain: a journal of neurology*, 129(Pt 4), páginas 953–962.

Kanai, K. *et al.* (2012) "Motor axonal excitability properties are strong predictors for survival in amyotrophic lateral sclerosis", *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 83(7), páginas 734–738.

Kato, M. *et al.* (2013) "Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by KCNQ2 mutation", *Epilepsia*, 54(7), páginas 1282–1287.

Kazim, S. F. *et al.* (2017) "Early-Onset Network Hyperexcitability in Presymptomatic Alzheimer’s Disease Transgenic Mice Is Suppressed by Passive Immunization with Anti-Human APP/Aβ Antibody and by mGluR5 Blockade", *Frontiers in aging neuroscience*, 9, página 71.

Kessi, M. *et al.* (2020) "Intellectual Disability and Potassium Channelopathies: A Systematic Review", *Frontiers in genetics*, 11, página 614.

Kim, E. C. *et al.* (2019) "Heterozygous loss of epilepsy gene KCNQ2 alters social, repetitive, and exploratory behaviors", *Genes, Brain and Behavior*. doi: 10.1111/gbb.12599.

Korsgaard, M. P. G. *et al.* (2005) "Anxiolytic effects of Maxipost (BMS-204352) and retigabine via activation of neuronal Kv7 channels", *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 314(1), páginas 282–292.

Kuo, J. J. *et al.* (2004) "Hyperexcitability of cultured spinal motoneurons from presymptomatic ALS mice", *Journal of neurophysiology*. physiology.org, 91(1), páginas 571–575.

Lam, A. D. *et al.* (2017) "Silent hippocampal seizures and spikes identified by foramen ovale electrodes in Alzheimer's disease", *Nature medicine*, 23(6), páginas 678–680.

Lang, P. M. *et al.* (2008) "Retigabine reduces the excitability of unmyelinated peripheral human axons", *Neuropharmacology*, 54(8), páginas 1271–1278.

Lee, I.-C. *et al.* (2019) "KCNQ2 mutations in childhood nonlesional epilepsy: Variable phenotypes and a novel mutation in a case series", *Molecular genetics & genomic medicine*, 7(7), página e00816.

Li, S., Choi, V. y Tzounopoulos, T. (2013) "Pathogenic plasticity of Kv7.2/3 channel activity is essential for the induction of tinnitus", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. National Academy of Sciences, 110(24), páginas 9980–9985.

Liu, C., Glowatzki, E. y Fuchs, P. A. (2015) "Unmyelinated type II afferent neurons report cochlear damage", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(47), páginas 14723–14727.

McCullagh, E. A. *et al.* (2020) "Mechanisms underlying auditory processing deficits in Fragile X syndrome", *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. doi: 10.1096/fj.201902435R.

Neufeld, J. *et al.* (2021) "A co-twin-control study of altered sensory processing in autism", *Autism: the international journal of research and practice*, 25(5), páginas 1422–1432.

Ng, F. L *et al.* (2011). Expression and function of the K+ channel KCNQ genes in human arteries. *British Journal of Pharmacology*, *162*(1), 42–53.

Nodera, H. *et al.* (2011) "Neuroprotective effects of Kv7 channel agonist, retigabine, for cisplatin-induced peripheral neuropathy", *Neuroscience letters*, 505(3), páginas 223–227.

Palop, J. J. *et al.* (2007) "Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease", *Neuron*, 55(5), páginas 697–711.

Park, B.K.*, et al.* (2011); *Nat. Rev. Drug Discov*, *10*, 292-306.

Pasinelli, P. y Brown, R. H. (2006) "Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: insights from genetics", *Nature reviews. Neuroscience*, 7(9), páginas 710–723.

Peñagarikano, O. *et al.* (2011) "Absence of CNTNAP2 leads to epilepsy, neuronal migration abnormalities, and core autism-related deficits", *Cell*, 147(1), páginas 235–246.

Simkin, D. y Kiskinis, E. (2018) "Modeling Pediatric Epilepsy Through iPSC-Based Technologies", *Epilepsy currents / American Epilepsy Society*, 18(4), páginas 240–245.

Soh, H. *et al.* (2018) "Deletion of KCNQ2/3 potassium channels from PV+ interneurons leads to homeostatic potentiation of excitatory transmission", *eLife*, 7. doi: 10.7554/eLife.38617.

Srivastava, S. y Sahin, M. (2017) "Autism spectrum disorder and epileptic encephalopathy: common causes, many questions", *Journal of neurodevelopmental disorders*, 9, página 23.

Styr, B. y Slutsky, I. (2018) "Imbalance between firing homeostasis and synaptic plasticity drives early-phase Alzheimer's disease", *Nature neuroscience*, 21(4), páginas 463–473.

Tan, A. *et al.* (2018) "Effects of the KCNQ channel opener ezogabine on functional connectivity of the ventral striatum and clinical symptoms in patients with major depressive disorder", *Molecular psychiatry*. doi: 10.1038/s41380-018-0283-2.

Tanaka, M. *et al.* (2012) "GABRB3, Epilepsy, and Neurodevelopment", en Noebels, J. L. et al. (eds.) *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US).

Thye, M. D. *et al.* (2018) "The impact of atypical sensory processing on social impairments in autism spectrum disorder", *Developmental cognitive neuroscience*. Elsevier, 29, páginas 151–167.

Vossel, K. A. *et al.* (2013) "Seizures and epileptiform activity in the early stages of Alzheimer disease", *JAMA neurology*, 70(9), páginas 1158–1166.

Waaler, P. E. *et al.* (2000) "Prevalence, classification, and severity of epilepsy in children in western Norway", *Epilepsia*, 41(7), páginas 802–810.

Wainger, B. J. *et al.* (2014) "Intrinsic membrane hyperexcitability of amyotrophic lateral sclerosis patient-derived motor neurons", *Cell reports*, 7(1), páginas 1–11.

Wainger, B. J. *et al.* (2021) "Effect of Ezogabine on Cortical and Spinal Motor Neuron Excitability in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomized Clinical Trial", *JAMA neurology*, 78(2), páginas 186–196.

Wang, H. S. *et al.* (1998) "KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel subunits: molecular correlates of the M-channel", *Science*. American Association for the Advancement of Science, 282(5395), páginas 1890–1893.

Wu, Z. *et al.* (2017) "Activation of KCNQ Channels Suppresses Spontaneous Activity in Dorsal Root Ganglion Neurons and Reduces Chronic Pain after Spinal Cord Injury", *Journal of neurotrauma*, 34(6), páginas 1260–1270.

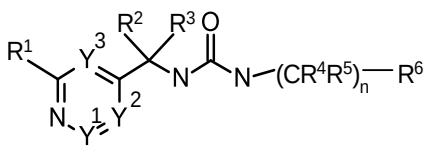
Xu, W. *et al.* (2010) "Activation of voltage-gated KCNQ/Kv7 channels by anticonvulsant retigabine attenuates mechanical allodynia of inflammatory temporomandibular joint in rats", *Molecular pain*, 6, página 49.

Zhang, F. *et al.* (2018) "Fragile X mental retardation protein modulates the stability of its m6A-marked messenger RNA targets", *Human molecular genetics*. Oxford Academic, 27(22), páginas 3936–3950.

Zhao, G. *et al.* (2020) "Gene4Denovo: an integrated database and analytic platform for de novo mutations in humans", *Nucleic acids research*. Oxford Academic, 48(D1), páginas D913–D926.

Síntesis de la invención

En algunos aspectos, en la presente se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I'), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I'),

en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $Y^1$, $Y^2$, $Y^3$, n y $R^6$ son como se definen en la presente.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I'), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I'), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I'), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cuando se elabora de acuerdo con un proceso descrito en la presente.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I'), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica que lo comprende, para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I'), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica que lo comprende, para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I'), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica que lo comprende, en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I'), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica que lo comprende, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2, cuyo método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I'), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o

una composición farmacéutica que lo comprende.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un kit para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2, que comprende:

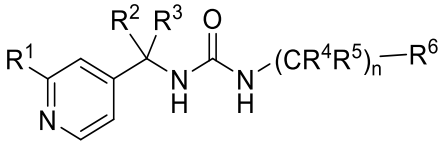
a) un compuesto de fórmula (I'), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica o una composición farmacéutica para su uso que lo comprende; e

b) instrucciones para su uso.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona la invención como se describió anteriormente en la presente.

Los compuestos de fórmula (I'), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, como se describen en la presente, proporcionan una combinación de propiedades farmacológicas favorables, tales como, por ejemplo, potencia, selectividad y estabilidad metabólica. Una estabilidad metabólica razonable es importante para garantizar una semivida farmacológica adecuada, que se logra mejor con compuestos que tienen una depuración microsómica del hígado humano por debajo de 20 ul/min/mg. Es deseable la selectividad dentro de la familia de Kv7 para evitar acciones sobre tejidos sin potencial terapéutico para las indicaciones descritas en la presente invención. Por ejemplo, las acciones sobre Kv7.4 y Kv7.5 en el músculo esquelético y liso afectan la función de las arterias humanas, donde la expresión de KCNQ2 es mínima o no se detecta en estos tejidos (Ng et al 2011).

Se incluyen las mismas formas de realización como se describieron anteriormente para un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:




(I)

en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, n y $R^6$ son como se definen en la presente.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Se entiende que los elementos, números enteros, características, compuestos, porciones químicas o grupos descritos en conjunto con un aspecto, forma de realización o ejemplo particular de la invención se pueden aplicar a cualquier otro aspecto, forma de realización o ejemplo descrito en la presente, a menos que no sea compatible con estos. Todas las características divulgadas en la presente memoria descriptiva (incluso cualquiera de las reivindicaciones, el resumen y los dibujos adjuntos) y/o todas las etapas de cualquier método o proceso así divulgado, podrá combinarse en cualquier combinación, excepto combinaciones donde al menos algunas de tales características y/o etapas sean mutuamente excluyentes. La invención no se limita a los detalles de cualquiera de las formas de realización divulgadas explícitamente en la presente. Cualquier forma de realización descrita en la presente solicitud se puede combinar con cualquier otra forma de realización. La invención se extiende a cualquier característica novedosa, o cualquier combinación novedosa de las características divulgadas en la presente memoria descriptiva (incluso cualquiera de las reivindicaciones y el resumen adjuntos), o a cualquier forma de realización o etapa novedosa, o cualquier combinación novedosa de cualquier forma de realización o cualquier etapa de cualquier método o proceso así divulgado.

"Administrar" o "administrado", cuando se usa para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos, enfermedades o discapacidades como se describen en la presente significa la administración de un compuesto de la presente invención a un paciente o sujeto mediante cualquier método, por ejemplo, mediante infusión, inhalación, inyección, pasta, supositorio o comprimido, etc.

Como se usa en la presente, las expresiones "que incluye", "que contiene" y "que comprende" se usan en su sentido abierto y no limitativo.

Los artículos "un" y "una", como se usan en la presente divulgación, pueden referirse a uno o más de uno (por ejemplo, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" puede significar un elemento o más de un elemento.

Como se describe en la presente, los compuestos de la presente divulgación pueden estar "no sustituidos" o "sustituidos" con uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o

5), tales como aquellos ilustrados en general en la presente, o como se ejemplifica mediante clases, subclases y especies particulares de la presente divulgación. En general, el término "sustituido" se refiere al reemplazo de un átomo de hidrógeno en una estructura dada con un sustituyente especificado. En algunas formas de realización, se reemplaza más de un átomo de hidrógeno con un sustituyente especificado (por ejemplo, cuando se reemplazan dos átomos de hidrógeno con un sustituyente oxo). Las combinaciones de sustituyentes contempladas por la presente divulgación por lo general son aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. En una forma de realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene un sustituyente. En otra forma de realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene dos sustituyentes. En otra forma de realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene tres sustituyentes. En otra forma de realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene sustituyentes como se describen en la presente.

Como se usa en la presente, la expresión "no sustituido" puede significar que el grupo especificado no tiene sustituyentes además de la porción indicada (por ejemplo, donde la valencia se cumple mediante hidrógeno).

Las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad de un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica del mencionado anteriormente, que es suficiente para producir un resultado terapéutico deseado, tal como reducir la gravedad de la duración, estabilizar la gravedad o eliminar uno o más signos, síntomas o causas de una enfermedad, trastorno o discapacidad. Para uso terapéutico, los resultados beneficiosos o deseados pueden incluir, por ejemplo, disminuir uno o más síntomas resultantes de la enfermedad, trastorno o discapacidad (bioquímicos, histológicos y/o del comportamiento), que incluyen sus complicaciones y los fenotipos patológicos intermedios que se presentan durante el desarrollo de la enfermedad, trastorno o discapacidad, aumentar la calidad de vida de los que padecen la enfermedad, trastorno o discapacidad, disminuir la dosis de otros medicamentos necesarios para tratar la enfermedad, trastorno o discapacidad, potenciar el efecto de otros medicamentos, retardar la progresión de la enfermedad, trastorno o discapacidad y/o prolongar la supervivencia de los pacientes.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres o los ácidos libres, que

no son biológicamente o de otro modo convenientes. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, en particular, ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales se pueden preparar mediante la adición una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, entre otras, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, entre otras, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, poliimina y similares.

El término "excipiente" o la expresión "excipientes farmacéuticos", como se usa en la presente, se refiere a cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable que puede usarse en la producción de un fármaco o composición farmacéutica, tal como un comprimido que contiene un compuesto como se describe en la presente (o tautómero o sal farmacéuticamente aceptable) como un ingrediente activo. El término excipiente puede abarcar diversas sustancias, incluso, entre otras, cualquier sustancia usada como un diluyente, agente de relleno, extensor, aglutinante, desintegrante, agente deslizante, humectante, recubrimiento, emulgente o agente dispersante, auxiliar de compresión/encapsulación, crema o loción, lubricante, solución para administración parenteral, material para comprimidos masticables, endulzante o saborizante, agente de suspensión/gelificante o agente de granulación húmeda. Desintegrante se refiere a excipientes que se expanden y disuelven cuando se humedecen, lo que hace que el comprimido se rompa en el cuerpo y libere el ingrediente activo para su absorción. Los ejemplos incluyen polímeros reticulados como crospovidona, croscarmelosa de sodio, etc. y almidones modificados como glicolato de almidón de sodio. Agente de relleno se refiere a excipientes que completan el tamaño de un comprimido al aumentar el volumen total. Los agentes de relleno permiten que el producto final tenga el volumen adecuado para la manipulación por parte del paciente. Los ejemplos de agentes de relleno son celulosa vegetal, lactosa, almidón, manitol, etc. Los ejemplos específicos son lactosa monohidrato

como Pharmatose 200M, celulosa microcristalina (MCC) como Avicel PH101 o Avicel PH102 y lactosa secada por pulverización como Fast Flo 316™. Aglutinantes se refiere a excipientes que mantienen unidos los ingredientes de un comprimido. Los aglutinantes garantizan que se puedan formar comprimidos y gránulos con la resistencia mecánica requerida. Los ejemplos de aglutinantes son polivinilpirrolidona (PV), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), celulosa, alcoholes de azúcar como sorbitol, proteínas como gelatina y polímeros como PVP, por ejemplo, copovidona (PVP/VA 64), PEG, etc. Lubricantes se refiere a excipientes que evitan que los ingredientes se aglomeren y se peguen a las perforadoras de comprimidos o a la máquina llenadora de cápsulas. Los lubricantes también garantizan que la formación y expulsión de comprimidos se puedan producir con una baja fracción entre el ingrediente activo y la pared. Los ejemplos de lubricantes son minerales como talco o sílice y grasas como estearina, estearato de magnesio, etc. Los recubrimientos pueden incluir, por ejemplo, ftalato de acetato de celulosa, etilcelulosa, goma gellan, maltodextrina, recubrimientos entéricos, etc.; los auxiliares de compresión/encapsulación incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio, dextrosa, fructosa dc (dc – "directamente comprimible"), miel dc, lactosa (anhidrato o monohidrato; opcionalmente en combinación con aspartamo, celulosa o celulosa microcristalina), almidón dc, sacarosa, etc. Las cremas o lociones incluyen, por ejemplo, maltodextrina, carragenanos, etc. Los materiales para comprimidos masticables incluyen, por ejemplo, dextrosa, fructosa dc, lactosa (monohidrato, opcionalmente en combinación con aspartamo o celulosa), etc. Los agentes de suspensión/gelificantes incluyen, por ejemplo, carragenano, glicolato de almidón de sodio, goma xantana, etc. Los endulzantes incluyen, por ejemplo, aspartamo, dextrosa, fructosa dc, sorbitol, sacarosa dc, etc. Los agentes de granulación húmeda incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio, maltodextrina, celulosa microcristalina, etc. En algunos casos, el término "excipiente" abarca portadores farmacéuticamente aceptables. La persona del oficio de nivel medio conoce composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en el tratamiento de pacientes y cómo producirlas.

El término "paciente" o "sujeto" puede abarcar tanto mamíferos como no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos pueden incluir, entre otros, cualquier miembro de la clase *Mammalia*: seres humanos; primates no humanos, tales como chimpancés, monos, babuinos o monos rhesus, así como otras especies de simios y monos; animales de granja, tales como ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales de compañía, tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio, incluso roedores, tales como ratas,

ratones y cobayas; y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, entre otros, aves, peces y similares. "Paciente" o "sujeto" puede incluir tanto seres humanos como animales. En algunas formas de realización preferidas, el "paciente" o "sujeto" es un ser humano.

Como se usa en la presente, los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a indicar un aplazamiento del desarrollo de una o más enfermedades, trastornos o discapacidades; prevención del desarrollo de una o más enfermedades, trastornos o discapacidades; y/o reducción de la gravedad de uno o más síntomas de una enfermedad, trastorno o discapacidad que se desarrollarán o se espera que se desarrollen. Por lo tanto, estos términos pueden incluir mejorar uno o más síntomas de la enfermedad, trastorno o discapacidad existentes; prevenir uno o más síntomas adicionales; mejorar o prevenir las causas subyacentes de uno o más síntomas; inhibir la enfermedad, trastorno o discapacidad, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad, trastorno o discapacidad; aliviar la enfermedad, trastorno o discapacidad; causar la regresión de la enfermedad, trastorno o discapacidad; aliviar un síntoma causado por la enfermedad, trastorno o discapacidad; o detener o aliviar los síntomas de la enfermedad, trastorno o discapacidad.

Los compuestos de la invención y divulgación pueden existir como solvatos. El término "solvato" puede referirse a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto y solvente. Tales solventes para el propósito de la divulgación no pueden interferir en la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen, entre otros, agua, MeOH, EtOH y AcOH. Los solvatos en donde el agua es la molécula de solvente por lo general se denominan hidratos. Los hidratos pueden incluir composiciones que contienen cantidades estequiométricas de agua, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua.

El término "profilaxis", como se usa en la presente, incluye: prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos de la enfermedad, trastorno o discapacidad que se desarrolla en un paciente o sujeto, especialmente un ser humano, que puede padecer o tener predisposición a la enfermedad, trastorno o discapacidad como se describen en la presente, pero que aún no experimenta ni presenta síntomas clínicos o subclínicos de la enfermedad, trastorno o discapacidad.

Como se usa en la presente, la expresión "alrededor de", cuando se refiere a un valor pretende abarcar variaciones de, por ejemplo, en algunas formas de realización ±20 %,

en algunas formas de realización ±10 %, en algunas formas de realización ±5 %, en algunas formas de realización ±1 %, en algunas formas de realización ±0,5 % y en algunas formas de realización ±0,1 % de la cantidad especificada, ya que tales variaciones son adecuadas para realizar los métodos divulgados o emplear las composiciones divulgadas.

Cuando se proporciona un rango de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre el límite superior e inferior del rango y cualquier otro valor indicado o intermedio en ese rango indicado, está abarcado dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos pequeños rangos que pueden incluirse independientemente en los rangos más pequeños también están abarcados dentro de la invención, sujeto a cualquier límite específicamente excluido en el rango establecido. Cuando el rango indicado incluye uno o ambos límites, los rangos que excluyen uno o ambos de esos límites incluidos también se incluyen en la invención.

Los rangos numéricos, como se usan en la presente, pueden incluir números enteros secuenciales. Por ejemplo, un rango expresado como "de 0 a 5" incluiría 0, 1, 2, 3, 4 y 5.

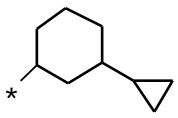
Un "metabolito" es un producto producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto específico o sal de este. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse mediante el uso de técnicas de rutina conocidas en la técnica y sus actividades pueden determinarse mediante el uso de pruebas, tales como las descritas en la presente. Tales productos pueden resultar de, por ejemplo, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática y similares del compuesto administrado. En consecuencia, la invención incluye metabolitos de compuestos de la invención, incluso compuestos producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para obtener un producto metabólico de este.

El término "prospecto" se refiere a las instrucciones que habitualmente se incluyen en los envases comerciales de productos terapéuticos que contienen información sobre las indicaciones, el uso, la dosis, la administración, las contraindicaciones y/o las advertencias de uso de tales productos terapéuticos.

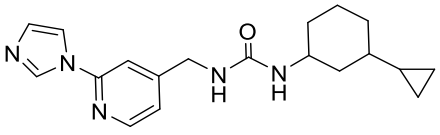
Las expresiones "compuesto de la presente invención" y "compuestos de fórmula (I')" o "compuestos de fórmula (I)" incluyen compuestos de fórmula (I') o fórmula (I), compuestos

seleccionados de cualquiera de las fórmulas (I*), (I**), (II), (III) etc., compuestos seleccionados de las Tablas 1-9, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, metabolitos, profármacos, polimorfos; y mezclas de estos.

Cada uno de los símbolos "*" al final de un enlace o "- - -" dibujados a través de un enlace se refiere al punto de unión de un grupo funcional u otra porción química al resto de la molécula de la que forma parte. Por lo tanto, por ejemplo:



significa que el sustituyente está unido al resto de la molécula como se muestra



.

Un enlace introducido en un sistema de anillos (en lugar de conectado en un vértice distinto) indica que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos del anillo adecuados.

El término "opcional" u "opcionalmente", como se usa en la presente, significa que un evento o circunstancia descrito posteriormente puede producirse, pero no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia se produce y casos en los que no. Por ejemplo, "opcionalmente sustituido" significa que la porción opcionalmente sustituida puede incorporar un átomo de hidrógeno o un sustituyente. "Opcionalmente sustituido" significa que un compuesto puede estar no sustituido o sustituido como se define en la presente. "Opcionalmente sustituido" significa que un sustituyente dado puede no estar sustituido o estar sustituido adicionalmente con ciertos sustituyentes como se definen en la presente y se enumeran en las diferentes formas de realización. Por ejemplo, como un ejemplo no limitativo, la expresión $R^6$ puede ser ciclobutilo opcionalmente sustituido con uno o dos alquil $C_{1-6}$ significa que $R^6$ comprende ciclobutilo no sustituido o ciclobutilo sustituido con uno o dos alquil $C_{1-6}$.

El término "independientemente" se usa en la presente para indicar que una variable

se aplica en cualquier caso independientemente de la presencia o ausencia de una variable que tiene la misma definición o una diferente dentro del mismo compuesto. Por lo tanto, en un compuesto en el que R" aparece dos veces y se define como "independientemente carbono o nitrógeno", ambas R" pueden ser carbono, ambas R" pueden ser nitrógeno, o una R" puede ser carbono y la otra, nitrógeno. Además, por ejemplo, en un compuesto en el que, por ejemplo, $R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno y hidroxialquil $C_{1-6}$, tanto $R^2$ como $R^3$ pueden ser hidrógeno o ambos pueden ser hidroxialquil $C_{1-6}$, o uno de $R^2$ y $R^3$ puede ser hidrógeno y el otro, hidroxialquil $C_{1-6}$.

En la presente solicitud, las unidades ul, uMol, C, etc. significan µl, µMol, °C, etc.

En la presente solicitud, en la expresión "que forma un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado", formado por $R^2/R^3$ y/o $R^4/R^5$ como se describe en la presente, el "cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado" significa un cicloalquilo opcionalmente sustituido seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo, que están opcionalmente sustituidos con halógeno o haloalquil $C_{1-6}$. En particular, el cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, no está sustituido.

En la presente solicitud, en la expresión "que forma un cicloalquilo de 3-6 miembros monocíclico saturado", formado por $R^2/R^3$ y/o $R^4/R^5$ como se describe en la presente, el "cicloalquilo de 3-6 miembros monocíclico saturado" significa un cicloalquilo opcionalmente sustituido seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, que están opcionalmente sustituidos con halógeno o haloalquil $C_{1-6}$. En particular, el cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, no está sustituido.

El término "$EC_{50}$" en la presente solicitud se define como: el efecto agonista de un compuesto se puede determinar al evaluar el compuesto en un ensayo *in vitro* como se describe en la presente, con lo que el efecto del compuesto se mide en un rango de concentraciones de compuesto. Los datos resultantes se grafican como una curva de respuesta a la concentración, que por lo general sigue una función sigmoidea, con lo que la concentración del compuesto se grafica en el eje x y la respuesta (efecto agonístico) se grafica en el eje y. El término "$EC_{50}$" es la "concentración eficaz máxima media" e indica la concentración de un compuesto particular requerida para obtener 50 % de la respuesta máxima ($E_{máx}$) que se observa para ese compuesto en el ensayo *in vitro* dado.

Un compuesto de la presente invención puede existir en una o más formas

estereoisoméricas (por ejemplo, contiene uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y mezclas de estos se incluyen dentro del alcance del objeto divulgado en la presente. Igualmente, se entiende que un compuesto o sal pueden existir en formas tautoméricas distintas de las que se muestran en las fórmulas y estas también se incluyen dentro del alcance del objeto divulgado en la presente. Debe entenderse que el objeto divulgado en la presente incluye combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares descritos en la presente. El alcance del objeto divulgado en la presente incluye mezclas de estereoisómeros, así como enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente/diastereoméricamente enriquecidas. Debe entenderse que el objeto divulgado en la presente incluye combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos en la presente.

Un compuesto de la presente invención puede contener varios centros asimétricos y se pueden presentar en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, tales como racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

De acuerdo con la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede ser de la configuración "R" o "S".

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponibilidad del componente de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles en su componente de imagen especular. Se puede realizar la separación quiral de un racemato a sus componentes enantioméricos para separar el eutómero y el distómero.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero que difieren con respecto a la disposición de los átomos o los grupos en el espacio.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse mediante procedimientos analíticos de alta resolución, tales como cromatografía.

"Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto, que son imágenes especulares entre sí que no pueden superponerse.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en la presente siguen, por lo general, S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compuestos", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, que incluyen, entre otros, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de estos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de girar el plano de la luz polarizada en el plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos D y L, o *R* y *S,* para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de sus centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para indicar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, en donde (-) o 1 significa que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos, excepto que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de tales isómeros se denomina a menudo mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede darse cuando no hubo estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico.

La expresión "mezcla racémica" y el término "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, sin actividad óptica.

El término "tautómero" o la expresión "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías convertibles entre sí mediante una barrera de energía baja. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tal como isomerizaciones de ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de unión.

Debe entenderse que los enantiómeros y diastereómeros individuales se incluyen en

las tablas a continuación por nombre de compuesto, y sus estructuras correspondientes pueden determinarse fácilmente a partir de esto. En algunos casos, los enantiómeros o diastereómeros se identifican por sus respectivas propiedades, por ejemplo, tiempos de retención en una HPLC quiral o sus actividades biológicas (por ejemplo, como se describe adicionalmente en los ejemplos), y las estereoconfiguraciones absolutas de uno o más centros quirales. se asignan arbitrariamente (por ejemplo, la estereoquímica de todos los centros quirales se asigna arbitrariamente, o se conoce la estereoquímica de un centro quiral y los centros quirales restantes se asignan arbitrariamente, etc.).

En algunas formas de realización de la invención, solo se usa uno de los posibles enantiómeros. En otras formas de realización, se usan mezclas de los posibles enantiómeros que tienen diferentes porcentajes para cada componente.

En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención están marcados de manera isotópica al reemplazar uno o más átomos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente. Se considera que tales compuestos de fórmula (I`) o (I) marcados de manera isotópica (es decir, radiomarcados), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se encuentran dentro del alcance de la presente divulgación. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de fórmula (I`) o (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como, entre otros, $^{2}H$, $^{3}H$, $^{11}C$, $^{13}C$, $^{14}C$, $^{13}N$, $^{15}N$, $^{15}O$, $^{17}O$, $^{18}O$, $^{31}P$, $^{32}P$, $^{35}S$, $^{18}F$, $^{36}Cl$, $^{123}I$ y $^{125}I$, respectivamente. Ciertos compuestos de fórmula (I`) o (I) marcados de manera isotópica, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, $^{3}H$, y carbono-14, es decir, $^{14}C$, son particularmente útiles para esta finalidad debido a su sencilla incorporación y sus fáciles medios de detección. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede enriquecer con 1, 2, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 o 99 por ciento de un isótopo dado.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como $^{3}H$, $^{11}C$, $^{18}F$, $^{15}O$ y $^{13}N$, puede ser útil en estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para evaluar la ocupación del receptor de sustrato. En general, los compuestos de la presente invención marcados de manera isotópica pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio o mediante procesos análogos a los

descritos en los ejemplos como se describe más adelante mediante el uso de un reactivo marcado de manera isotópica adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención como se describen en la presente, en especial sales farmacéuticamente aceptables seleccionadas de clorhidratos, fumaratos, lactatos (en particular derivados de ácido L-(+)-láctico), tartratos (en particular derivados de ácido L-(+)-tartárico) y trifluoroacetatos. En aun otra forma de realización particular, la presente invención proporciona los compuestos de la presente invención como se describen en la presente (es decir, como "bases libres" y "ácidos libres", respectivamente).

Cuando un enlace en una fórmula de compuesto en la presente se dibuja de una manera no estereoquímica (por ejemplo, plana), el átomo al que está unido el enlace incluye todas las posibilidades estereoquímicas. Cuando un enlace en una fórmula de compuesto en la presente se dibuja de una manera estereoquímica definida (por ejemplo, negrita, negrita en cuña, discontinua o discontinua en cuña), debe entenderse que el átomo al que está unido el enlace estereoquímico está enriquecido en el estereoisómero absoluto representado a menos que se indique lo contrario. En una forma de realización, el compuesto puede ser al menos 51 % del estereoisómero absoluto representado. En otra forma de realización, el compuesto puede ser al menos 80 % del estereoisómero absoluto representado. En otra forma de realización, el compuesto puede ser al menos 90 % del estereoisómero absoluto representado. En otra forma de realización, el compuesto puede ser al menos 95 % del estereoisómero absoluto representado. En otra forma de realización, el compuesto puede ser al menos 97 % del estereoisómero absoluto representado. En otra forma de realización, el compuesto puede ser al menos 98 % del estereoisómero absoluto representado. En otra forma de realización, el compuesto puede ser al menos 99 % del estereoisómero absoluto representado.

El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente o multivalente, por ejemplo, monovalente o bivalente, lineal o ramificado saturado de 1 a 6 átomos de carbono ("alquil $C_1$-$C_6$"), por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitativos de alquilo son metilo ($CH_3$-), etilo

($CH_3CH_2$-), n-propilo ($CH_3CH_2CH_2$-), 2-propilo (isopropilo, $(CH_3)_2CH_2$-), n-butilo ($CH_3CH_2CH_2CH_2$-), iso-butilo ($(CH_3)_2CH_2CH_2$-), sec-butilo ($CH_3CH(CH_3)CH_2$-) y ter-butilo ($(CH_3)_3C$-). Los ejemplos preferidos, pero no limitativos, de alquilo son ter-butilo ($(CH_3)_3C$-) o metilo ($CH_3$-). Un ejemplo preferido, pero no limitativo, de alquilo es metilo ($CH_3$-). Otro ejemplo preferido, pero no limitativo, de alquilo es ter-butilo ($(CH_3)_3C$-).

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, unido a la porción molecular parental mediante un átomo de oxígeno. El grupo alcoxi contiene de 1 a 6 átomos de carbono ("alcoxi $C_{1-6}$"), por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En otras formas de realización, el grupo alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono. En aun otras formas de realización, el grupo alcoxi contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitativos de grupos alcoxi incluyen $CH_3O$- (metoxi), $CH_3CH_2O$- (etoxi), $CH_3CH_2CH_2O$- (n-propoxi) y $(CH_3)_3CO$- (ter-butoxi). Un ejemplo particularmente preferido, pero no limitativo, de alcoxi es metoxi ($CH_3O$-).

El término "cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alcoxi, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno se reemplazó por un grupo cicloalquil $C_{3-5}$. Preferentemente, "cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$" se refiere a un grupo alcoxi en donde uno, dos o tres átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se reemplazaron por un grupo cicloalquil $C_{3-5}$. Preferentemente, "cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$" se refiere a un grupo alcoxi en donde un átomo de hidrógeno del grupo alcoxi se reemplazó por un grupo cicloalquil $C_{3-5}$. Preferentemente, el grupo alcoxi comprende un átomo de C. Los ejemplos preferidos, pero no limitativos, son 2-ciclopropilmetoxi y 2-ciclobutilmetoxi.

El término "cianoalcoxi $C_{1-6}$", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alcoxi, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno se reemplazó por un grupo ciano. Preferentemente, "cianoalcoxi $C_{1-6}$" se refiere a un grupo alcoxi en donde uno, dos o tres átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se reemplazaron por un grupo ciano. Preferentemente, "cianoalcoxi $C_{1-6}$" se refiere a un grupo alcoxi en donde un átomo de hidrógeno del grupo alcoxi se reemplazó por un grupo ciano. Preferentemente, el grupo alcoxi comprende un átomo de C. En una forma de realización, "cianoalcoxi $C_{1-6}$" se selecciona de NC-$CH_2O$-, NC-$CH_2CH_2O$- y NC$CH_2CH_2CH_2O$-. En una forma de realización preferida, el cianoalcoxi $C_{1-6}$ es NC-$CH_2O$-. Un ejemplo preferido, pero no limitativo, es NC-$CH_2O$-. Un ejemplo preferido es 2-cianometoxi con la estructura NC-$CH_2O$-.

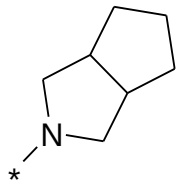
El término "halógeno" o "halo" se refiere a fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). Preferentemente, el término "halógeno" o "halo" se refiere a fluoro (F), cloro (Cl) o bromo (Br). Los ejemplos particularmente preferidos, pero no limitativos, de "halógeno" o "halo" son fluoro (F) y cloro (Cl).

El término "cicloalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico o policíclico, de 3-10 miembros, saturado o parcialmente insaturado, no arómatico de 3 a 10 átomos de carbono del anillo ("cicloalquil $C_{3-10}$"). En una forma de realización preferida, el cicloalquilo es un cicloalquilo de 4-10 miembros. En algunas formas de realización, los grupos cicloalquilo de 4-10 miembros son monocíclicos o bicíclicos. En algunas formas de realización, el grupo cicloalquilo es un grupo hidrocarburo de 3-5 o 4-6 miembros monocíclico saturado de 3 a 5 o de 4 a 6 átomos de carbono del anillo, por ejemplo, de 3, 4 o 5; o 4, 5 o 6 átomos de carbono. En una forma de realización preferida, el cicloalquilo de 3-6 o 4-6 miembros monocíclico saturado se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En algunas formas de realización, el cicloalquilo comprende uno o dos enlaces dobles no aromáticos. En algunas formas de realización, el cicloalquilo comprende un enlace doble no aromático. En algunas formas de realización, el cicloalquilo es un grupo cicloalquenilo de 4-6 miembros monocíclico con un enlace doble no aromático. En algunas formas de realización, el cicloalquenilo se selecciona de ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo. Los grupos cicloalquilo policíclicos y bicíclicos pueden incluir porciones policíclicas o bicíclicas fusionadas o en puente, en donde cada anillo es un hidrocarburo no aromático, saturado o parcialmente insaturado. Cicloalquilo comprende cicloalquilo bicíclico que se refiere a porciones cicloalquilo en puente de 4-10 miembros que consisten en dos carbociclos saturados que tienen dos átomos de carbono en común, es decir, el puente que separa los dos anillos es o un enlace único o bien una cadena de uno o dos átomos del anillo. En algunas formas de realización, el cicloalquilo es un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos. En una forma de realización preferida, el cicloalquilo se selecciona de un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un grupo cicloalquilo de 3-6 o 4-6 miembros monocíclico saturado, un grupo cicloalquenilo de 6 miembros o un cicloalquilo fusionado bicíclico de 7-10 miembros. En una forma de realización particularmente preferida, el cicloalquilo se selecciona de un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un grupo cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado un cicloalquilo fusionado bicíclico de 7-10 miembros. En algunos ejemplos, los cicloalquilos en puente de 4 a 10 miembros se seleccionan de

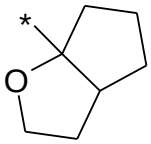
biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo y adamantano. En algunos ejemplos, el cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 4-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos se selecciona de biciclo[3.1.0]hexanilo, octahidropentalenilo, biciclo[3.2.0]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo, biciclo[3.2.2]octanilo y hexahidropentalenilo. En algunos casos, el cicloalquilo no incluye sistemas de anillos de cicloalquilo espiro bicíclicos o policíclicos. Algunos ejemplos no limitativos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[3.2.1]octanilo, adamantano, biciclo[3.2.0]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo y hexahidropentalenilo y octahidropentaleno. Otros ejemplos se pueden encontrar en las tablas de la presente solicitud.

"Heterocicloalquilo" o "heterociclilo", como se usa en la presente, se refiere a sistemas de anillos no aromáticos, monocíclicos o policíclicos que contienen carbono y al menos un heteroátomo del anillo que forma un heterocicloalquilo de 5-12 miembros. Los heterociclos se describen, por ejemplo, en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta el presente), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. En algunas formas de realización, el heterocicloalquilo es bicíclico. En algunas formas de realización, el heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste en átomos de N, átomos de O y átomos de S. En algunas formas de realización, el heteroátomo es un átomo de O. El grupo heterocicloalquilo puede estar saturado o parcialmente insaturado y, a menos que se especifique lo contrario, puede comprender 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más átomos del anillo, donde los átomos del anillo se refieren a la suma de carbono y heteroátomos en el uno o más anillos (por ejemplo, ser un heterocicloalquilo de 5 miembros, 6 miembros, 7 miembros, 8 miembros, 9 miembros, 10 miembros, 11 miembros o 12 miembros). El heterocicloalquilo puede incluir grupos que comprenden de 1 a 5 heteroátomos del anillo, de 1 a 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos del anillo, 1 o 2 heteroátomos del anillo o 1 heteroátomo del anillo. En algunas formas de realización, el 1 átomo del anillo es un átomo de O. En algunas formas de realización, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico. En algunas formas de realización, el heterocicloalquilo comprende un anillo, dos anillos, tres anillos, cuatro anillos o más, por ejemplo, como un sistema

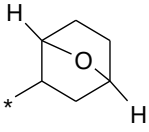
fusionado policíclico. En algunas formas de realización, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende dos anillos alifáticos, en donde un anillo comprende un átomo de O. En algunas formas de realización, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático o dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N, por ejemplo, dihidrocromenilo. En algunas formas de realización, el heterocicloalquilo fusionado bicíclico comprende uno o dos enlaces dobles no aromáticos. En algunas formas de realización, el heterocicloalquilo comprende un enlace doble no aromático. En algunas formas de realización, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N, por ejemplo, ciclopenta[c]pirrolilo que tiene la estructura




o hexahidrociclopenta[b]furan-6a-ilo que tiene, por ejemplo, la estructura



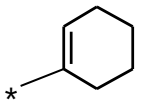
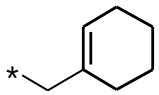

. En algunas formas de realización, el heterocicloalquilo comprende un heterosistema en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O, por ejemplo, oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, por ejemplo, que tiene la estructura




. En algunas formas de realización, el heterocicloalquilo se selecciona de heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O. En algunas formas de realización particularmente preferidas, el heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10

miembros, en donde el puente comprende un átomo de O. En algunos casos, el heterocicloalquilo no incluye sistemas de anillos de heterocicloalquilo espiro bicíclicos o policíclicos. Los ejemplos preferidos, pero no limitativos, de heterocicloalquilo incluyen oxetanilo, dihidrocromenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo. Otros ejemplos se pueden encontrar en las tablas de la presente solicitud.

"Heterocicliloxi", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alcoxi $C_{1-6}$, en donde un grupo heterocicloalquilo de 4-6 miembros está ligado a un -O- para formar un grupo alcoxi. Un ejemplo preferido, pero no limitativo, es oxetaniloxi (específicamente oxetan-3-iloxi).

"Alquil $C_{1-6}$-cicloalquenilo de 6 miembros", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquil $C_{1-6}$, en donde un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros está ligado al grupo alquilo. Los ejemplos preferidos, pero no limitativos, son  o  .

"Heteroarilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo del anillo. En algunas formas de realización, el heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste en átomos de N, átomos de O y átomos de S. La cantidad de átomos del anillo se refiere a la suma de carbono y heteroátomos en el un anillo. En algunas formas de realización, el heteroarilo es un grupo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros con dos átomos de N. En algunas formas de realización, el heteroarilo es un grupo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un átomo de N. En algunas formas de realización, el heteroarilo es un grupo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un átomo de N y un átomo de O. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 5 miembros incluyen, entre otros, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo o furanilo. En algunas formas de realización preferidas, el heteroarilo de 5 miembros es pirazolilo, imidazolilo u oxazolilo. En algunas formas de realización más preferidas, el heteroarilo de 5 miembros es pirazolilo o imidazolilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 6 miembros incluyen, entre otros, pirimidinilo, piridinilo, pirazinilo o piridazinilo. En algunas formas de realización más preferidas, el heteroarilo de 6 miembros es pirazinilo, piridinilo o pirimidinilo.

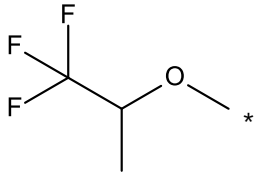
El término "ciano" se refiere a un grupo −CN (nitrilo).

El término "oxo" se refiere a un grupo =0.

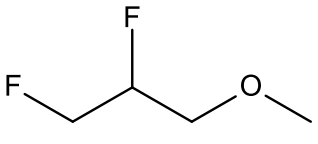
El término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a un grupo OH.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquil $C_{1-6}$, con uno a seis átomos de C, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazó por uno o más átomos de halógeno. Preferentemente, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en donde 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazaron por un átomo de halógeno, es decir, el haloalquilo incluye monohaloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, perhaloalquilo y similares. Los átomos de halógeno pueden ser fluoro (F), cloro (Cl) o bromo (Br). Los ejemplos particularmente preferidos, pero no limitativos, de "halógeno" son fluoro (F) y cloro (Cl). Con mayor preferencia, el haloalquilo está sustituido con fluoro (F). Como se describió anteriormente, la parte alquilo puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos preferidos, pero no limitativos, de haloalquilo son $(CH_3)_2FC$- (1-fluoro-isopropilo), $CF_3CH_2$- (2,2,2-trifluoroetilo), $CH_3CF_2$- (1,1-difluoroetilo), $CF_3$- (trifluorometilo), $CH_2F$- (fluorometilo) o $CHF_2$- (difluorometilo). Particularmente preferido es $(CH_3)_2CF$- (1-fluoro-isopropilo).

"Haloalcoxi", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alcoxi $C_{1-6}$, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno se reemplazó por átomos de halógeno. Preferentemente, "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en donde 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazaron por un átomo de halógeno, es decir, el haloalcoxi incluye monohaloalcoxi, dihaloalcoxi, trihaloalcoxi, perhaloalcoxi y similares. Los átomos de halógeno pueden ser fluoro (F), cloro (Cl) o bromo (Br). Los ejemplos particularmente preferidos, pero no limitativos, de "halógeno" son fluoro (F) y cloro (Cl). Con mayor preferencia, el haloalquilo está sustituido con fluoro (F). La parte alquilo del haloalcoxi puede ser lineal o ramificada como se describió anteriormente, y el haloalcoxi, por ejemplo, tiene la estructura:

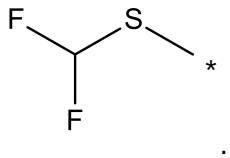



o




. Los ejemplos preferidos, pero no limitativos, de haloalcoxi son $CHF_2O$-, $CH_2FO$- $CF_3CH_2O$-, $CF_2HCH_2O$-, $CH_3CF_2CH_2O$-, y $CH_3CFHCH_2O$-, $CH_3CF_2CH_2O$-, $CF_3CH(CH_3)O$- o $FCHCH_2CHFCH_2O$-

"Haloalquiltio", como se usa en la presente, se refiere a un grupo tio que comprende un grupo haloalquil $C_{1-6}$. Preferentemente, "haloalquiltio" se refiere a un grupo alquiltio en donde 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazaron por un átomo de halógeno, es decir, el haloalquiltio incluye monohaloalquiltio, dihaloalquiltio, trihaloalquiltio, perhaloalquiltio y similares. Los átomos de halógeno pueden ser fluoro (F), cloro (Cl) o bromo (Br). Los ejemplos particularmente preferidos, pero no limitativos, de "halógeno" son fluoro (F) y cloro (Cl). Con mayor preferencia, el haloalquilo está sustituido con fluoro (F). La parte alquilo del haloalquiltio puede ser lineal o ramificada como se describió anteriormente. Los ejemplos preferidos, pero no limitativos, de haloalcoxi son $CHF_2S$-, $CH_2FS$- $CF_3CH_2S$-, $CF_2HCH_S$-, $CH_3CF_2CH_2S$- y $CH_3CFHCH_2S$-. Un ejemplo particularmente preferido tiene la estructura:




.

El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquil $C_{1-6}$, con uno a seis átomos de C, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazó por uno o más hidroxi. Preferentemente, "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo en donde 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazaron por un hidroxi, es decir, el hidroxialquilo incluye monohidroxialquilo, dihidroxialquilo, trihidroxialquilo, perhidroxialquilo y similares. Con mayor preferencia, "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquil $C_{1-6}$ en donde un átomo de hidrógeno se reemplazó por hidroxi. La parte alquilo del hidroxialquilo puede ser lineal o ramificada como se describió anteriormente. Los ejemplos particularmente preferidos, pero no limitativos, de hidroxialquilo son $HOCH_2$- (hidroximetilo), $HOCH(CH_3)$-, $HOCH_2CH_2$- (hidroxietilo), $HOCH_2CH_2CH_2$- (n-hidroxipropilo) y $HOCH_2CH_2CH_2CH_2$- (n-hidroxibutilo).

La expresión "trastorno del estado de ánimo", como se usa en la presente, se refiere a un problema de salud mental que afecta principalmente el estado emocional de una persona. Es un trastorno en el que una persona experimenta largos períodos de extrema felicidad, extrema tristeza o ambas. Dos de los trastornos del estado de ánimo más comunes son la depresión y el trastorno bipolar.

El término "depresión", como se usa en la presente, se refiere a un trastorno del

estado de ánimo que causa un sentimiento persistente de tristeza y pérdida de interés. También se denomina trastorno depresivo mayor (TDM).

La expresión "trastorno del comportamiento" se refiere a trastornos que implican un patrón de comportamientos disruptivos en niños que duran al menos 6 meses y causan problemas en la escuela, en el hogar y en situaciones sociales. Los trastornos del comportamiento implican un patrón de comportamientos disruptivos en niños que duran al menos 6 meses y causan problemas en la escuela, en el hogar y en situaciones sociales. El trastorno del comportamiento más importante es el "trastorno por déficit de atención con hiperactividad" (TDAH).

La expresión "trastorno por déficit de atención con hiperactividad" (TDAH), como se usa en la presente, se refiere a un trastorno del comportamiento caracterizado por falta de atención o actividad e impulsividad excesivas. El TDAH se produce con más frecuencia en personas con epilepsia que en la población general. Los niños con TDAH tienen un mayor riesgo de padecer convulsiones; aproximadamente 14 % de los niños con TDAH desarrollan convulsiones.

La expresión "trastorno del desarrollo" o "trastorno del neurodesarrollo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo de afecciones causadas por un impedimento en las áreas física, de aprendizaje, del lenguaje o del comportamiento. Estas afecciones comienzan durante el período del desarrollo, pueden afectar el funcionamiento diario y pueden durar toda la vida de una persona. Los ejemplos de trastornos del neurodesarrollo incluyen el trastorno del espectro autista ("TEA") y los trastornos sindrómicos del desarrollo.

La expresión "trastorno del espectro autista (TEA)", como se usa en la presente, se refiere a un trastorno del desarrollo de gravedad variable que se caracteriza por dificultad en la interacción social y la comunicación y por patrones de pensamiento y comportamiento restringidos o repetitivos. El TEA abarca formas principalmente idiopáticas, pero también sindrómicas y actualmente se diagnostica de acuerdo con el manual diagnóstico y estadístico versión 5 (DSM V).

La expresión "trastorno sindrómico del desarrollo", como se usa en la presente, se refiere a un trastorno del desarrollo con un patrón clínicamente definido de anomalías somáticas y un fenotipo neuroconductual que puede incluir TEA. El diagnóstico por lo general se confirma mediante pruebas genéticas dirigidas. Los ejemplos de trastornos

sindrómicos del desarrollo incluyen el síndrome Dup15q (Dup15q), el síndrome del cromosoma X frágil (FXS) y el síndrome de Angelman.

La expresión "síndrome Dup15q" o el término "Duq15q", como se usa en la presente, se refiere al nombre común del síndrome de duplicación del cromosoma 15q11.2-q13.1. Este es un trastorno sindrómico del desarrollo, causado por la duplicación parcial del cromosoma 15, que confiere un fuerte riesgo de trastorno del espectro autista, epilepsia y discapacidad intelectual.

La expresión "síndrome del cromosoma X frágil" (FXS), como se usa en la presente, se refiere a un trastorno genético caracterizado por discapacidad intelectual de leve a moderada. Este trastorno por lo general es causado por una expansión de la repetición del triplete CGG dentro del gen FMR1 (retraso mental del cromosoma X frágil 1) en el cromosoma X.

La expresión "síndrome de Angelman", como se usa en la presente, se refiere a un trastorno genético que afecta principalmente al sistema nervioso debido a una falta de función de parte del cromosoma 15 heredado de la madre de una persona. Los rasgos característicos de esta afección incluyen desarrollo retardado, discapacidad intelectual, impedimento severo en el habla y problemas relacionados con el movimiento y el equilibrio (ataxia). La mayoría de los niños afectados también tienen convulsiones recurrentes (epilepsia).

La expresión "discapacidad intelectual" (DI) usada en la presente se refiere a un trastorno generalizado del neurodesarrollo caracterizado por un funcionamiento intelectual y adaptativo significativamente deteriorado. Se define por un IQ menor de 70, además de déficits en dos o más comportamientos adaptativos que afectan la vida cotidiana y general. La DI también se denomina discapacidad general del aprendizaje y anteriormente se denominaba retraso mental (MR).

El término "epilepsia" usado en la presente se refiere a un trastorno neurológico caracterizado por episodios repentinos recurrentes de alteración sensorial, pérdida del conocimiento o convulsiones, asociados con una actividad eléctrica anormal en el cerebro. Los ejemplos de epilepsias incluyen epilepsias pediátricas amplias, síndrome de West, síndrome de Ohtahara y encefalopatía epiléptica.

La expresión "enfermedades neurodegenerativas" usada en la presente se refiere a enfermedades que se relacionan con la pérdida progresiva de la estructura o función de las neuronas, incluso la muerte de las neuronas. Los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas incluyen, entre otras, enfermedad de Alzheimer y enfermedades de las neuronas motoras.

La expresión "enfermedad de las neuronas motoras" usada en la presente se refiere a un grupo de trastornos neurodegenerativos poco frecuentes que afectan selectivamente a las neuronas motoras. Los ejemplos de enfermedades de las neuronas motoras incluyen, entre otras, esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

El término "dolor", como se usa en la presente, se refiere a una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con el daño existente o potencial de tejido. Los ejemplos de dolor incluyen, entre otros, dolor nociceptivo, dolor crónico (incluso dolor idiopático), dolor neuropático, incluso neuropatía inducida por quimioterapia, dolor fantasma y dolor psicógeno.

El término "migraña", como se usa en la presente, se refiere a un trastorno de cefalea de moderada a intensa, que causa un dolor punzante o pulsátil durante horas o días.

El término "tinnitus", como se usa en la presente, se refiere a un síntoma caracterizado por la percepción de sonido cuando no hay ningún sonido externo correspondiente presente.

Cualquier enfermedad, trastorno o discapacidad descrito en la presente también incluye cualquier estado o afección relacionado con tal enfermedad, trastorno o discapacidad.

Compuestos de la invención

Todos los nombres de compuestos de las estructuras de compuestos se generaron mediante el uso de OpenEye Lexichem, versión 1.2.0, OpenEye Scientific Software, Santa Fe, NM, EE. UU.; www.eyesopen.com.

En todas las formas de realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o fórmula (I'), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 0, el átomo de carbono respectivo y los sustituyentes $R^4$ y $R^5$

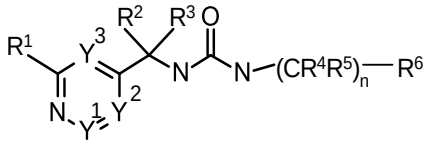
respectivos están ausentes.

En algunas formas de realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o fórmula (I'), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^2$ y $R^3$, junto con el átomo de carbono al que están unidos, no forman un cicloalquilo monocíclico saturado como se describe en la presente.

En algunas formas de realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o fórmula (I'), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, los sustituyentes $R^4$ o $R^5$ no pueden ser hidroxi.

En todas las formas de realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o fórmula (I'), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 2 o 3, los dos o tres pares de sustituyentes $R^4/R^5$ pueden ser idénticos o diferentes como se describe en la presente.

La invención proporciona un compuesto de fórmula (I'), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:



(I')

$Y^1$ es $CR^a$ o N;

$Y^2$ es $CR^b$ o N;

$Y^3$ es $CR^c$ o N;

siempre que solo 0 o 1 de $Y^1$, $Y^2$ e $Y^3$ sea N y los otros sean $CR^a$, $CR^b$ o $CR^c$;

$R^a$ es hidrógeno o halógeno;

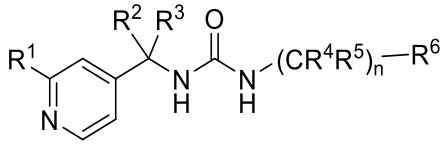
$R^b$ es hidrógeno o halógeno;

$R^c$ es hidrógeno o halógeno;

y en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, n y $R^6$ son como se describen en la presente, por

ejemplo, como en la reivindicación 1.

En una forma de realización particularmente preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I'), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cero de $Y^1$, $Y^2$ e $Y^3$ son N. En esta forma de realización, $Y^1$, $Y^2$ e $Y^3$ son $CR^a$, $CR^b$ o $CR^c$. En esta forma de realización, el compuesto de fórmula (I') es de fórmula (I) con la estructura:



(I)

en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, n y $R^6$ son como se describen en la presente.

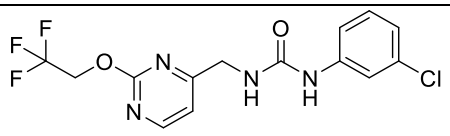
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I'), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de $Y^1$, $Y^2$, o $Y^3$ es N. En esta forma de realización, los otros de $Y^1$, $Y^2$ e $Y^3$ son $CR^a$, $CR^b$ o $CR^c$.

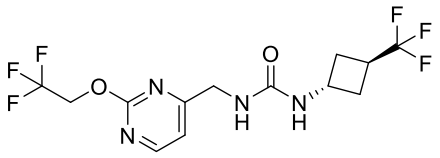
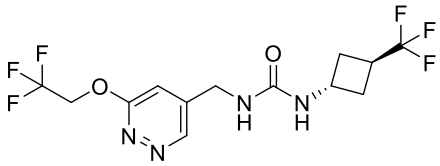
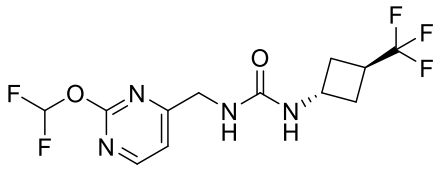
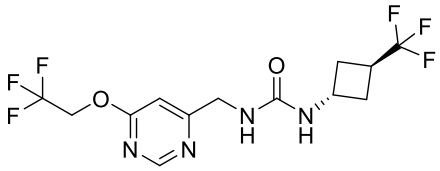
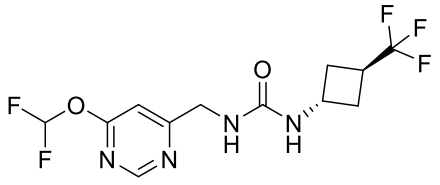
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I'), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde solo $Y^1$ es N. En esta forma de realización, $Y^2$ e $Y^3$ son $CR^b$ o $CR^c$.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I'), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde solo $Y^2$ es N. En esta forma de realización, $Y^1$ e $Y^3$ son $CR^a$ o $CR^c$.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I'), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde solo $Y^3$ es N. En esta forma de realización, $Y^1$ e $Y^2$ son $CR^a$ o $CR^b$.

La presente invención comprende los siguientes compuestos:

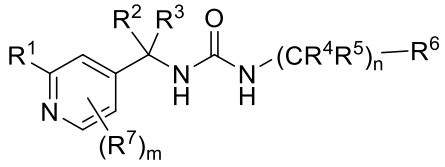
| | | |
|---|---|---|
| 203 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 204 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 215 | 1-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 243 | 1-[[2-(difluorometoxi)pirimidin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 279 | 1-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 282 | 1-[[6-(difluorometoxi)pirimidin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |

Todas las características y formas de realización divulgadas en la presente memoria descriptiva que se refieren a $Y^1$, $Y^2$ e $Y^3$ (incluso cualquiera de las reivindicaciones, el

resumen y los dibujos adjuntos) y/o todas las etapas de cualquier método o proceso así divulgado, podrá combinarse en cualquier combinación, excepto combinaciones donde al menos algunas de tales características y/o etapas sean mutuamente excluyentes.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I*), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I*)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros, en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

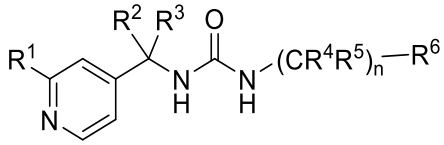
$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$;

n es 0, 1, 2 o 3;

$R^7$ es halógeno, y

m es 0, 1, 2 o 3.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, haloalquiltio $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros, en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$; en donde el cicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; y en donde el haloalcoxi $C_{1-6}$ está opcionalmente sustituido con alcoxi $C_{1-6}$.

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

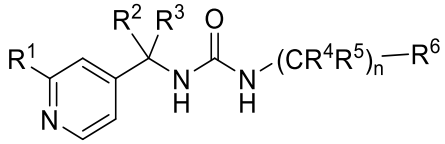
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$ e hidroxi; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 3-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$, Si(alquil $C_{1-6}$)$_3$, haloalcoxi $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, alquinil $C_{2-6}$; y

n es 0, 1, 2 o 3.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterociclíloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, haloalquiltio $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros, en donde el heterocicloalquilo, heterociclíloxi, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$; en donde el cicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; y en donde el haloalcoxi $C_{1-6}$ está opcionalmente sustituido con alcoxi $C_{1-6}$.

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

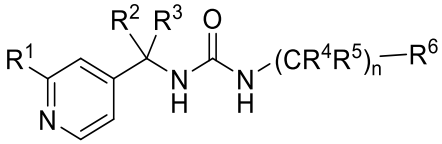
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$ e hidroxi; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 3-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$, Si(alquil $C_{1-6}$)$_3$, haloalcoxi $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, alquinil $C_{2-6}$; y

n es 0, 1, 2 o 3.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, haloalquiltio $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros, en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

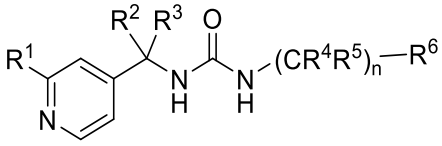
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$ e hidroxi; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 3-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$-cicloalquenilo de 6 miembros, alquil $C_{1-6}$, Si(alquil $C_{1-6}$)$_3$, haloalcoxi $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, ciano, hidroxi, oxo y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1, 2 o 3.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, haloalquiltio $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heterocicliloxi están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, $C_{1-6}$alquilo, se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, $C_{1-6}$alquilo, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, $C_{1-6}$alcoxi, e hidroxi$C_{1-6}$alquilo; o

$R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

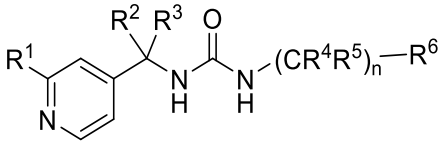
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$ e hidroxi; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 3-10 miembros, fenilo, Si(alquil $C_{1-6}$)$_3$, haloalcoxi $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1, 2 o 3.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:




(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, haloalcoxi $C_{1-6}$, haloalquiltio $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heterocicliloxi están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$ e hidroxi; o

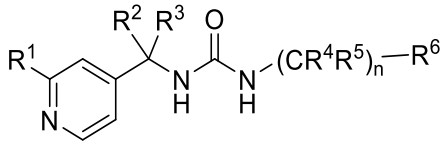
$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo

de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 3-10 miembros, fenilo, Si(alquil $C_{1-6}$)$_3$, haloalcoxi $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1, 2 o 3.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, haloalcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, haloalquiltio $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heterocicliloxi están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

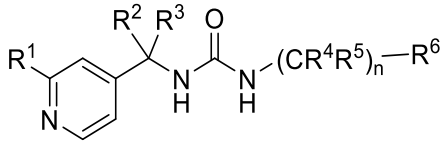
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$ e hidroxi; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 3-10 miembros, fenilo, Si(alquil $C_{1-6}$)$_3$, haloalcoxi $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1, 2 o 3.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, haloalquiltio $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heterocicliloxi están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $CC_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi; o

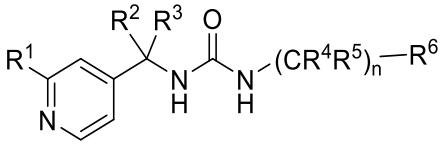
$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6

miembros, un cicloalquilo de 3-10 miembros, fenilo, Si(alquil $C_{1-6}$)$_3$, haloalcoxi $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1, 2 o 3.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, haloalquiltio $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros, en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$ e hidroxi; o

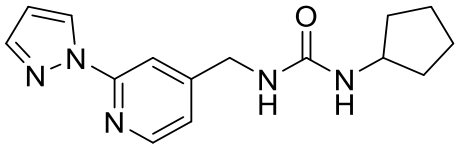
$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

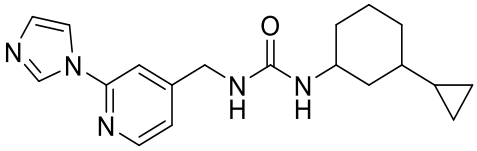
$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6

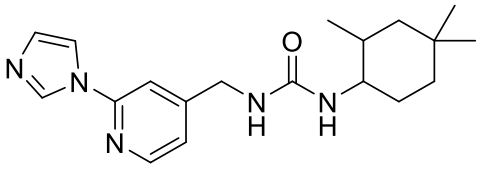
miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, Si(alquil $C_{1-6}$)$_3$, haloalcoxi $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

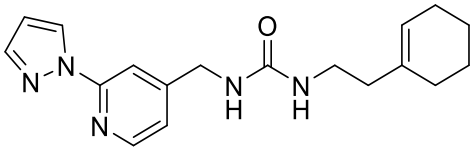
n es 0, 1, 2 o 3;

siempre que


;

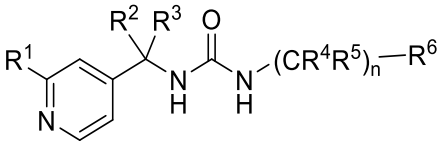

;


; y



estén excluidos.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:


(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-}$

$_{6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, haloalquiltio $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heterocicliloxi están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

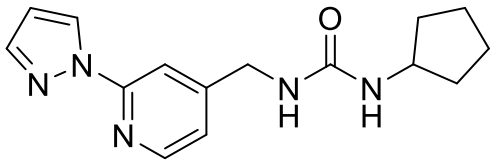
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$ e hidroxi; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

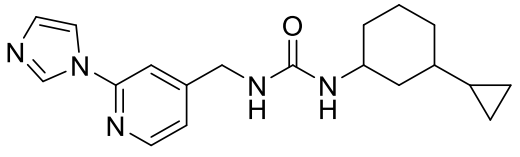
$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 3-10 miembros, fenilo, Si(alquil $C_{1-6}$)$_3$, haloalcoxi $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1, 2 o 3;

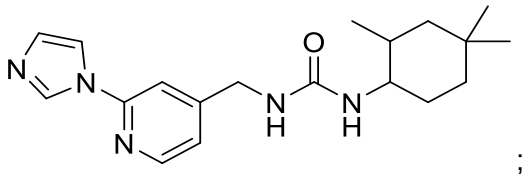
siempre que



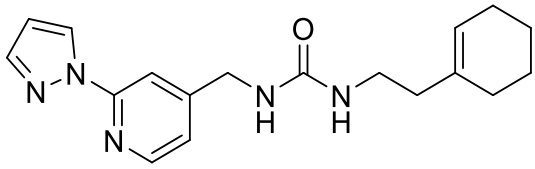

;




;

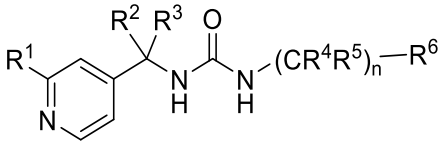


; y



estén excluidos.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, haloalcoxi $C_{1-6}$, haloalquiltio $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heterocicliloxi están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

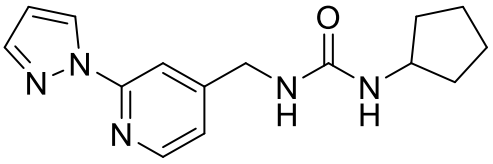
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$ e hidroxi; o

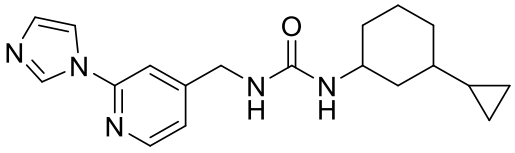
$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

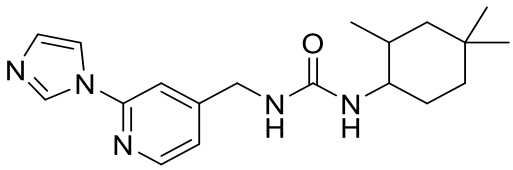
$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 3-10 miembros, fenilo, Si(alquil $C_{1-6}$)$_3$, haloalcoxi $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

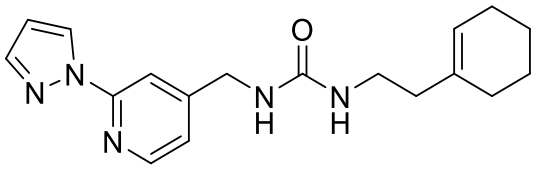
n es 0, 1, 2 o 3;

siempre que


;

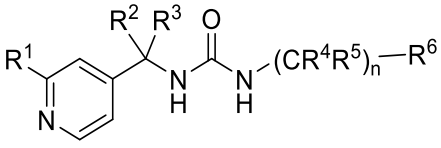

;


; y



estén excluidos.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:


(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heterocicliloxi están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

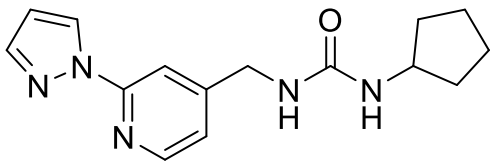
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$ e hidroxi; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

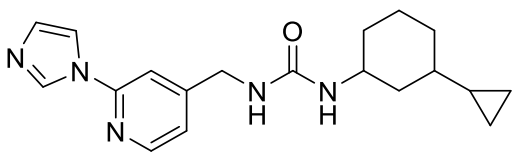
$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 3-10 miembros, fenilo, Si(alquil $C_{1-6}$)$_3$, haloalcoxi $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1, 2 o 3;

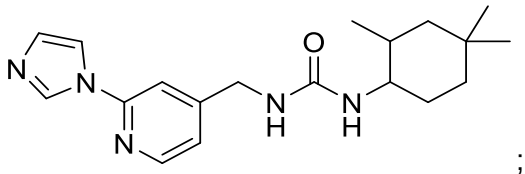
siempre que



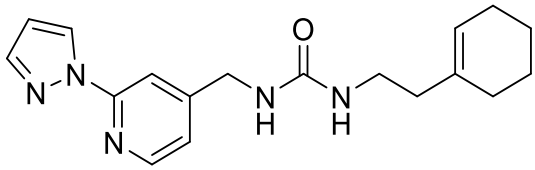

;




;

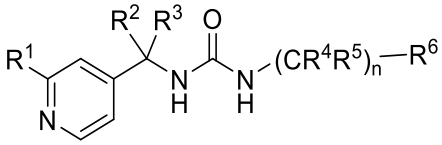


; y



estén excluidos.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, haloalquiltio $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heterocicliloxi están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

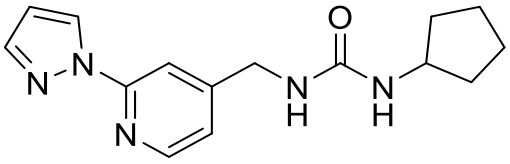
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$ e hidroxi; o

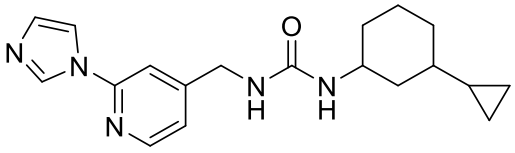
$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

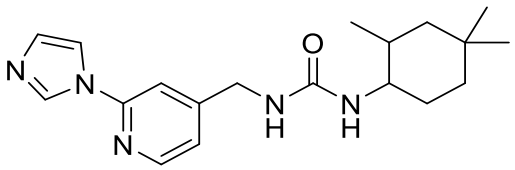
$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 3-10 miembros, fenilo, Si(alquil $C_{1-6}$)$_3$, haloalcoxi $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo y $CH_3O$-, haloalcoxi $C_{1-6}$, ciano e hidroxi; y

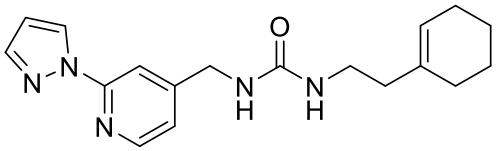
n es 0, 1, 2 o 3;

siempre que


;

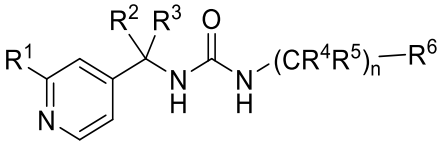

;


; y



estén excluidos.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:


(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, haloalquiltio $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros, en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

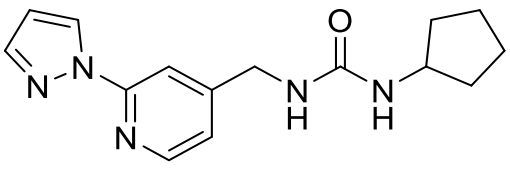
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$ e hidroxi; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

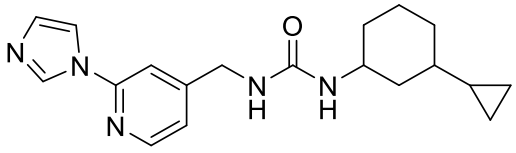
$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 3-10 miembros, fenilo, Si(alquil $C_{1-6}$)$_3$, haloalcoxi $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1, 2 o 3;

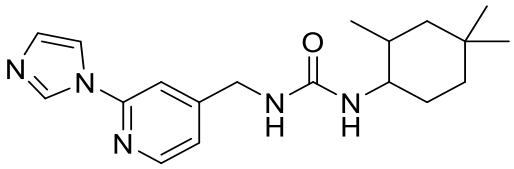
siempre que

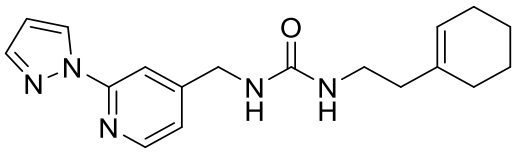


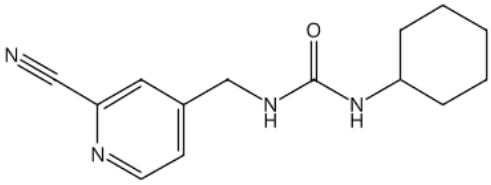

;

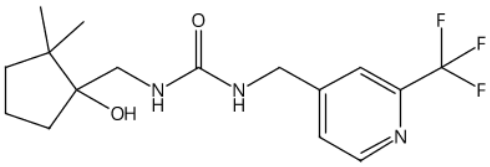


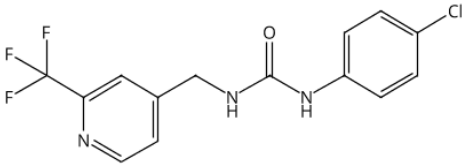

;

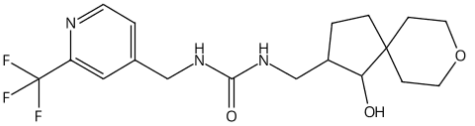

;

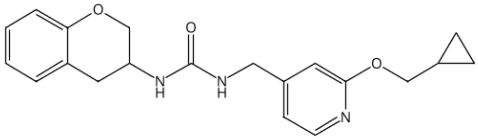

;

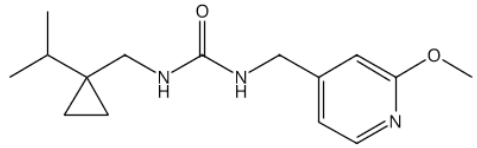

;


;


;


;

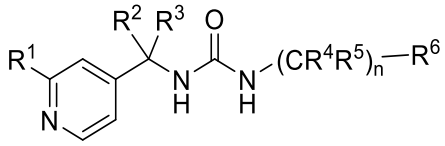

;


; y



estén excluidos.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, haloalquiltio $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heterocicliloxi están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

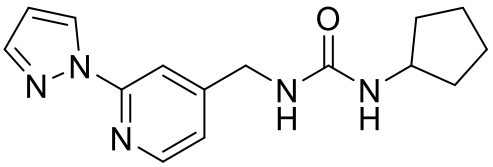
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$ e hidroxi; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

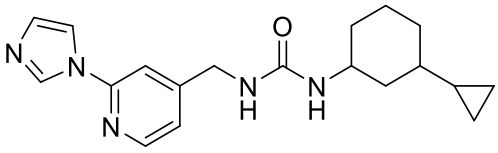
$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 3-10 miembros, fenilo, Si(alquil $C_{1-6}$)$_3$, haloalcoxi $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1, 2 o 3;

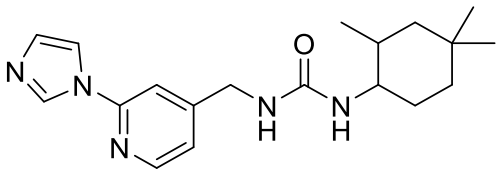
siempre que



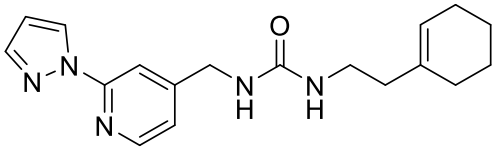
;



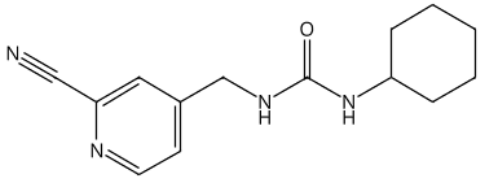
;



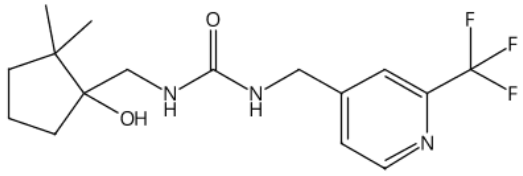
;



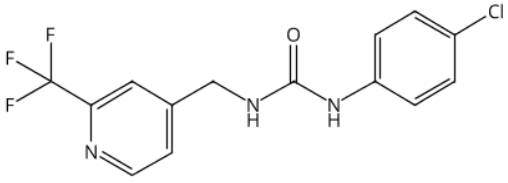
;



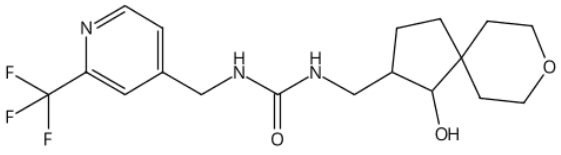
;



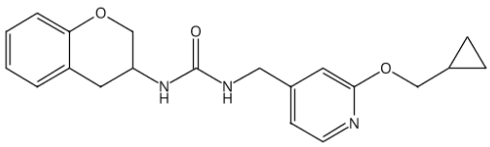
;



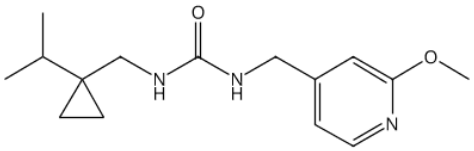
;



;

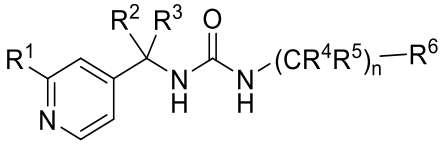


; y



estén excluidos.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, $CHF_2O$-, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, haloalquiltio $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heterocicliloxi están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

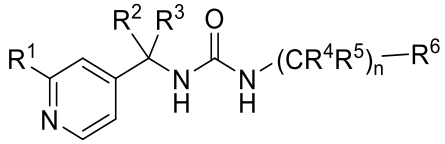
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$ e hidroxi; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 3-10 miembros, fenilo, Si(alquil $C_{1-6}$)$_3$, haloalcoxi $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1, 2 o 3.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, $CHF_2O$-, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, haloalquiltio $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heterocicliloxi están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$ e hidroxi; o

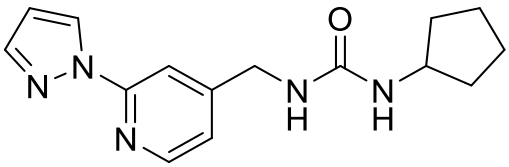
$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

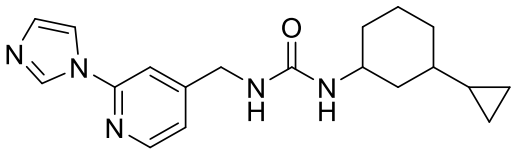
$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6

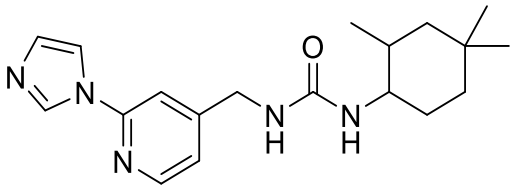
miembros, un cicloalquilo de 3-10 miembros, fenilo, Si(alquil $C_{1-6}$)$_3$, haloalcoxi $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

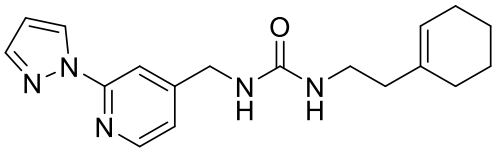
n es 0, 1, 2 o 3;

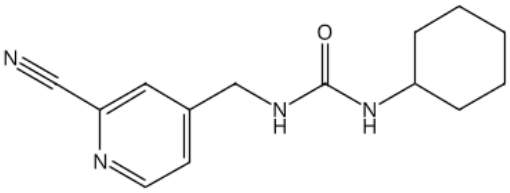
siempre que

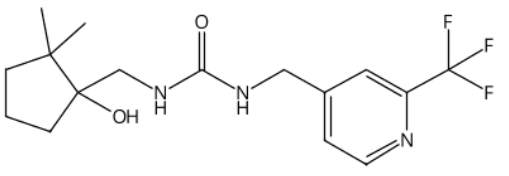

;

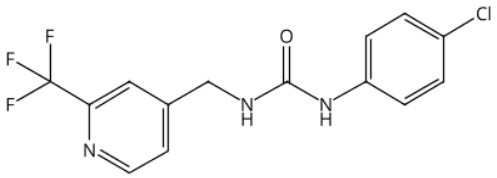

;


;

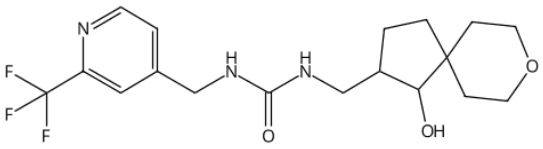

;


;

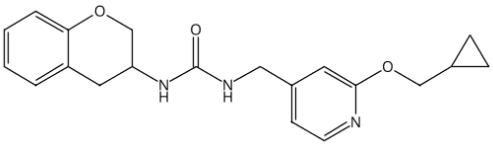

;



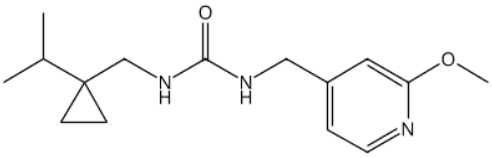
;



;



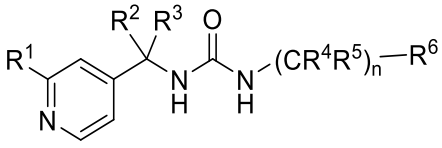
; y



estén excluidos.

En algunas formas de realización de la presente invención, $R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, no forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, haloalquiltio $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros, en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo están opcionalmente

sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$;

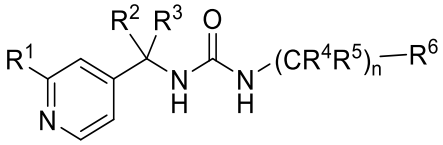
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, haloalquil $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$ y alcoxi $C_{1-6}$; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 3-10 miembros, fenilo, Si(alquil $C_{1-6}$)$_3$ y haloalcoxi $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1 o 2.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, haloalquiltio $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros, en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$;

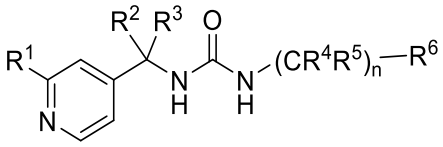
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, haloalquil $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$ y alcoxi $C_{1-6}$; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 3-10 miembros, fenilo, Si(alquil $C_{1-6}$)$_3$ y haloalcoxi $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0 o 1.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, haloalquiltio $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros, en donde el heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, heterocicliloxi o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, haloalquil $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$ y alcoxi $C_{1-6}$; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo

de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 3-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

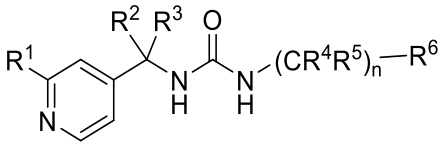
d) fenilo; y

e) haloalquil $C_{1-6}$;

cuyos heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1 o 2.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros, en donde el heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, heterocicliloxi o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado y alcoxi $C_{1-6}$; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

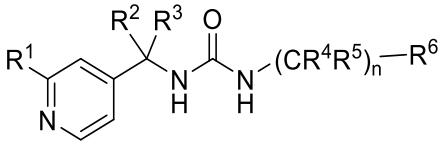
d) fenilo; y

e) haloalquil $C_{1-6}$;

cuyos heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0 o 1.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros, en donde el heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, heterocicliloxi o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado y alcoxi $C_{1-6}$; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un

heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

d) fenilo; y

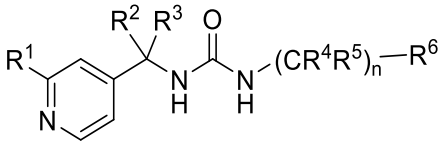
e) haloalquil $C_{1-6}$;

cuyos heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1 o 2.

En algunas formas de realización preferidas, n es 0 o 1.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-}$

$_5$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros, en donde el heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, heterocicliloxi o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado y alcoxi $C_{1-6}$; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

d) fenilo; y

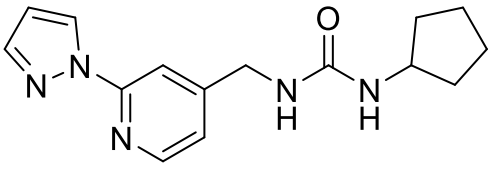
e) haloalquil $C_{1-6}$;

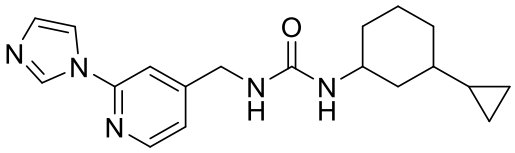
cuyos heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$,

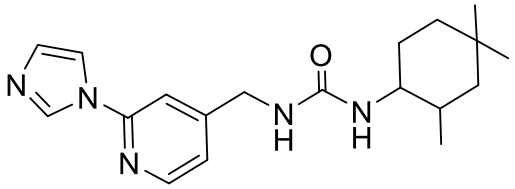
ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

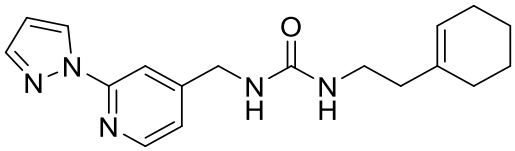
n es 0, 1 o 2;

siempre que


;


;

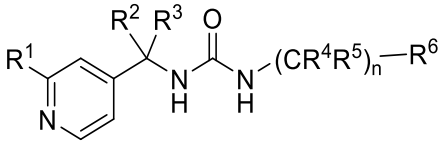

; y



estén excluidos.

En algunas formas de realización, n es 0 o 1.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:


(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y

cianoalcoxi $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heterocicliloxi están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado y alcoxi $C_{1-6}$; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

d) fenilo; y

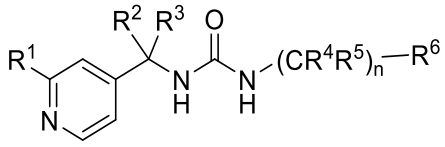
e) haloalquil $C_{1-6}$;

cuyos heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1 o 2.

En algunas formas de realización preferidas, n es 0 o 1.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heterocicliloxi están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado y alcoxi $C_{1-6}$; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

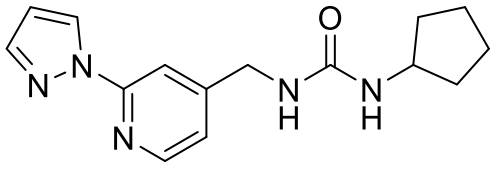
d) fenilo; y

e) haloalquil $C_{1-6}$;

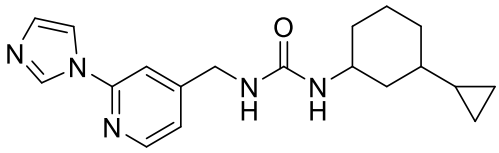
cuyos heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1 o 2;

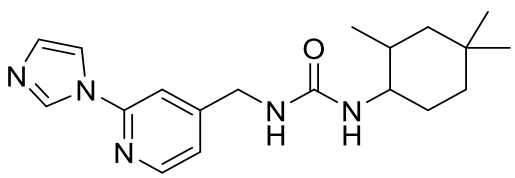
siempre que



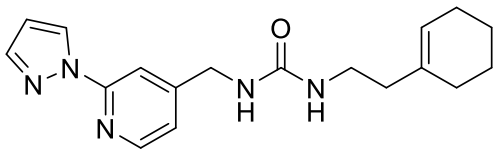

;




;

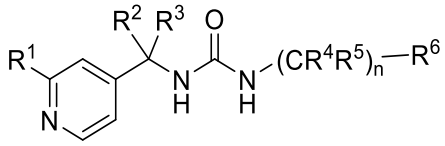



; y




estén excluidos.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heterocicliloxi están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado y alcoxi $C_{1-6}$; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

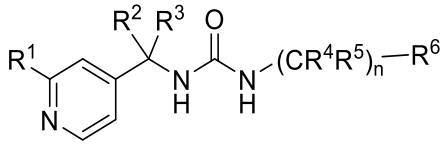
c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10

miembros, un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

cuyos heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi e hidroxialquil $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1 o 2.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heterocicliloxi están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado y alcoxi $C_{1-6}$; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un

heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

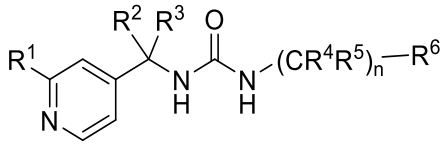
b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

cuyos heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi e hidroxialquil $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1 o 2.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:




(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heterocicliloxi están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado y alcoxi $C_{1-6}$; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

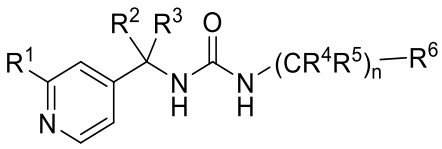
cuyos heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$- y $CF_3$-; y

n es 0, 1 o 2.

En algunas formas de realización preferidas, n es 0 o 1.

En algunas formas de realización particularmente preferidas, $R^6$ está sustituido con dos F-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros, en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$;

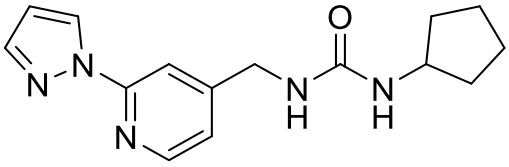
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado y alcoxi $C_{1-6}$; o

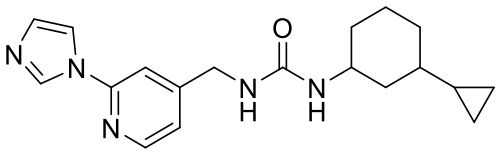
$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

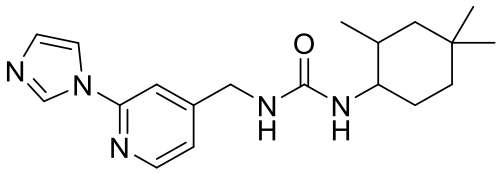
$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros; un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado; fenilo; un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros; un cicloalquilo fusionado de 7-10 miembros; ter-butilo; $(CH_3)_2CF$-; heteroarilo de 6 miembros, en donde el heterocicloalquilo fusionado bicíclico, heterocicloalquilo en puente, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquilo en puente, fenilo, cicloalquilo fusionado o heteroarilo de 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

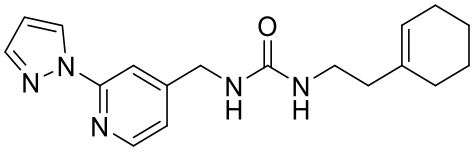
n es 0, 1 o 2;

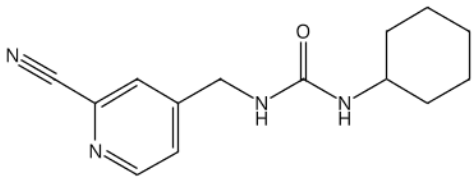
siempre que

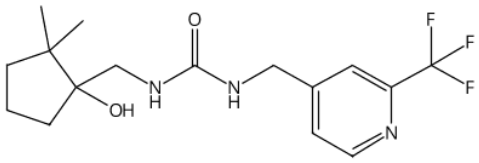

;

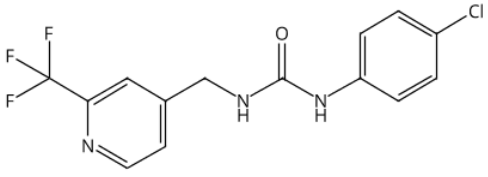

;

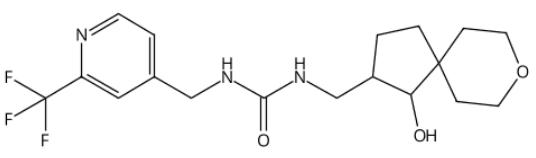

;

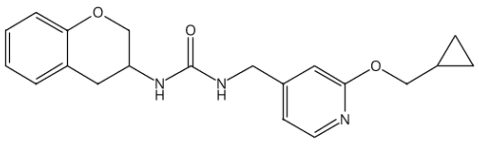

;


;

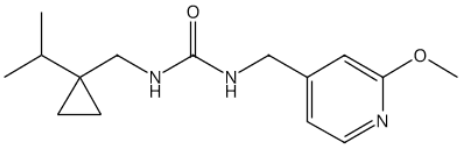

;


;


;



; y



estén excluidos.

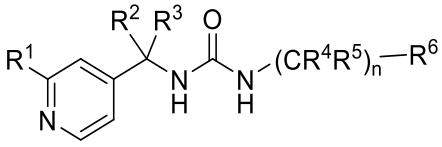
En algunas formas de realización preferidas, n es 0 o 1.

En algunas formas de realización preferidas, $R^6$ está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización preferidas, $R^6$ está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$- y $CF_3$-.

En algunas formas de realización preferidas, $R^6$ está sustituido con dos F-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heterocicliloxi están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$;

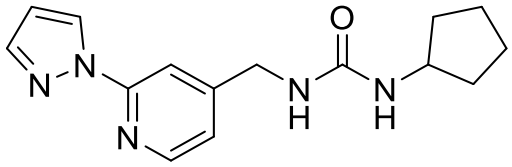
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado y alcoxi $C_{1-6}$; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

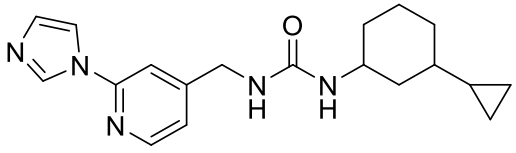
$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros; un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado; fenilo; un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros; un cicloalquilo fusionado de 7-10 miembros; ter-butilo; $(CH_3)_2CF$-; y heteroarilo de 6 miembros, en donde el heterocicloalquilo fusionado bicíclico, heterocicloalquilo en puente, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquilo en puente, fenilo, cicloalquilo fusionado o heteroarilo de 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1 o 2;

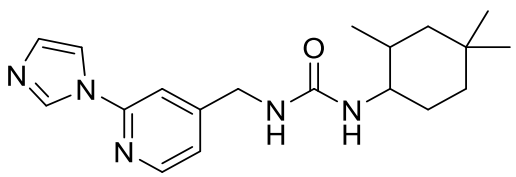
siempre que



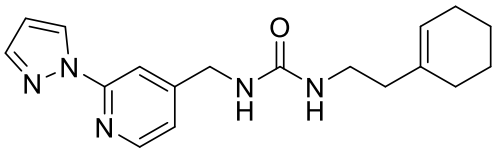

;

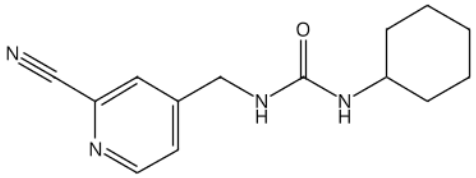


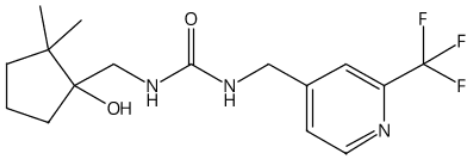

;

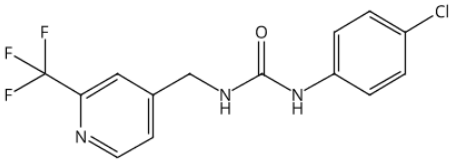


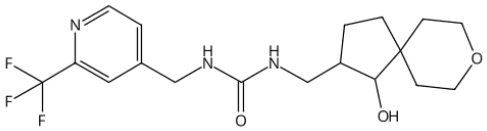

;

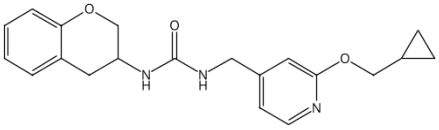

;

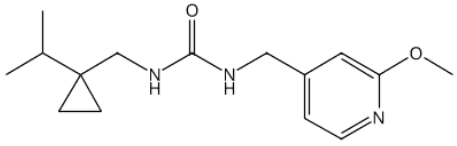

;


;


;


;

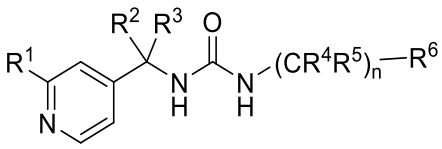

; y



estén excluidos.

En algunas formas de realización, n es 0 o 1.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, $CHF_2O$-, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heterocicliloxi están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$;

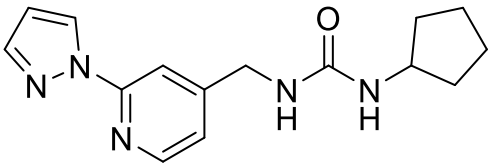
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado y alcoxi $C_{1-6}$; o

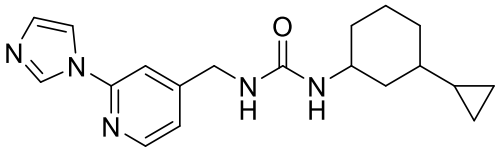
$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

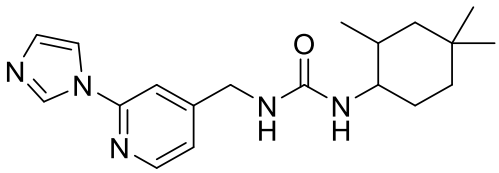
$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros; un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado; fenilo; un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros; un cicloalquilo fusionado de 7-10 miembros; ter-butilo; $(CH_3)_2CF$-; heteroarilo de 6 miembros, en donde el heterocicloalquilo fusionado bicíclico, heterocicloalquilo en puente, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquilo en puente, fenilo, cicloalquilo fusionado o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

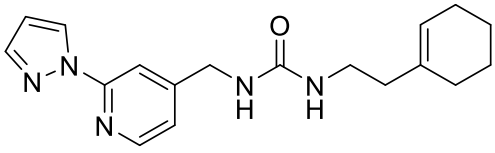
n es 0, 1 o 2;

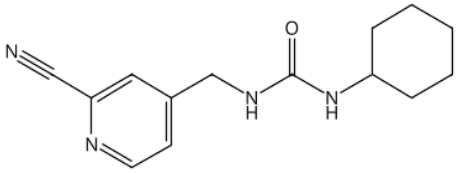
siempre que

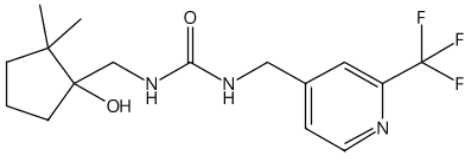

;

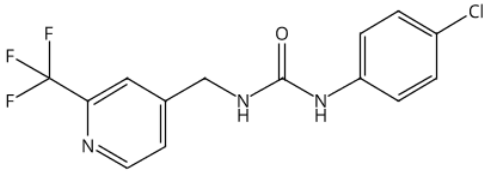

;

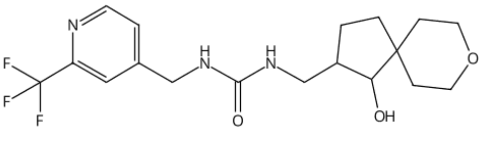

;

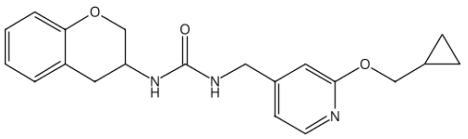

;


;

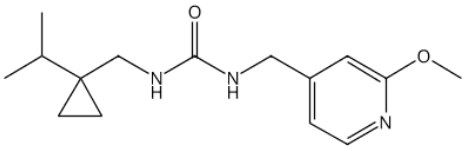

;


;


;



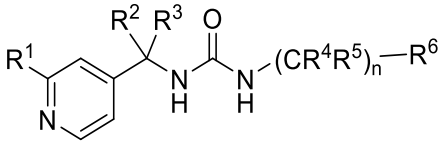
; y



estén excluidos.

En algunas formas de realización, n es 0 o 1.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, $CHF_2O$-, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heterocicliloxi están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado y alcoxi $C_{1-6}$; o

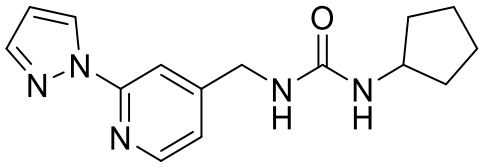
$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

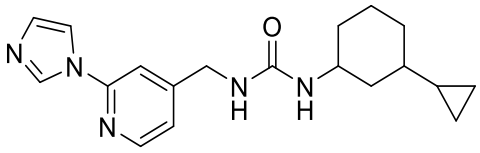
$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo

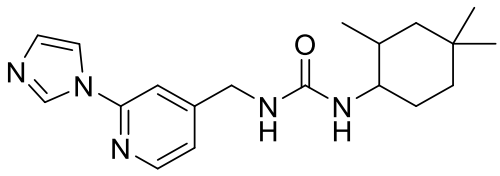
comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros; un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado; fenilo; un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros; un cicloalquilo fusionado de 7-10 miembros; ter-butilo; $(CH_3)_2CF$-; heteroarilo de 6 miembros, en donde el heterocicloalquilo fusionado bicíclico, heterocicloalquilo en puente, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquilo en puente, fenilo, cicloalquilo fusionado o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

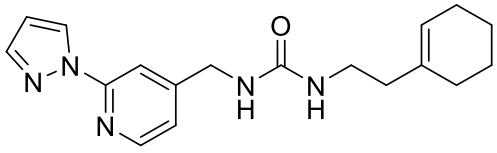
n es 0, 1 o 2;

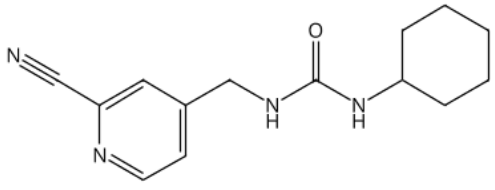
siempre que

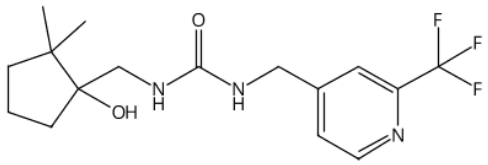

;

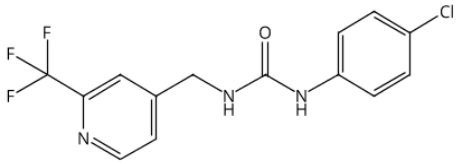

;

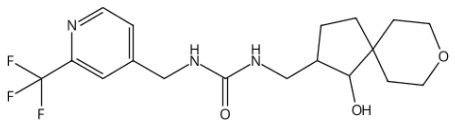

;

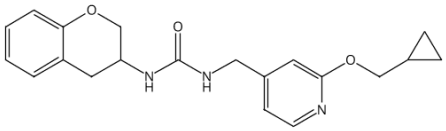

;

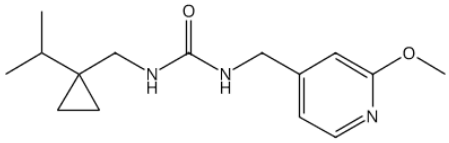

;


;


;


;

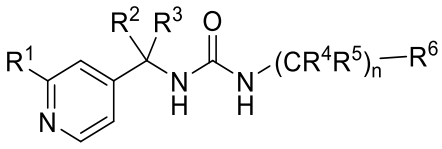

; y



estén excluidos.

En algunas formas de realización, n es 0 o 1.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:


(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros, en donde el heterocicloalquilo,

heterocicliloxi, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado y alcoxi $C_{1-6}$; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, piridinilo y pirimidinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, piridinilo o pirimidinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1 o 2.

En algunas formas de realización preferidas, n es 0 o 1.

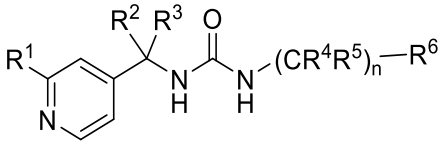
En algunas formas de realización, $R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado.

En algunas formas de realización preferidas, $R^6$ está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización preferidas, $R^6$ está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$- y $CF_3$-.

En algunas formas de realización preferidas, $R^6$ está sustituido con dos F-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado y alcoxi $C_{1-6}$; o

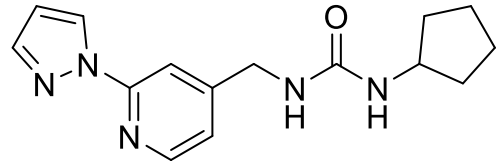
$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

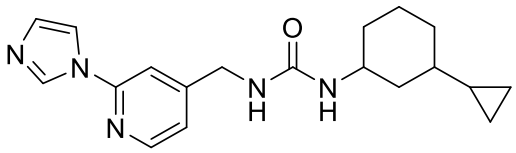
$R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, piridinilo y pirimidinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, piridinilo o pirimidinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados

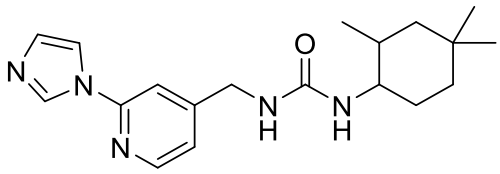
independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

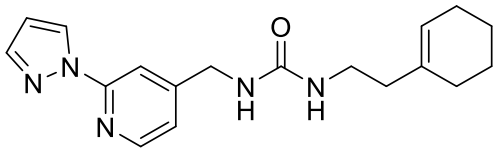
n es 0, 1 o 2;

siempre que


;


;

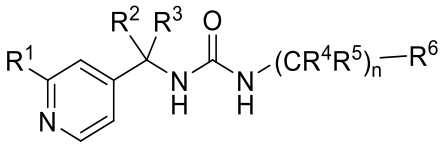

; y



estén excluidos.

En algunas formas de realización, n es 0 o 1.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:


(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o

cianoalcoxi $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heterocicliloxi están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

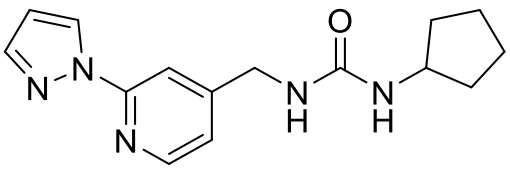
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado y alcoxi $C_{1-6}$; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

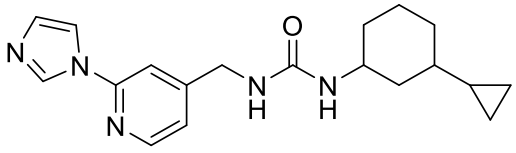
$R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, hidroxi y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1 o 2;

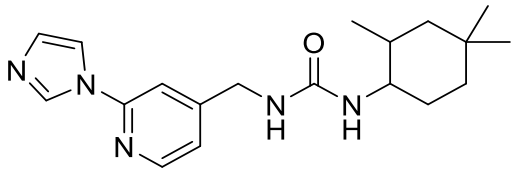
siempre que



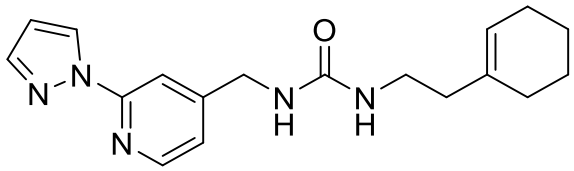

;




;



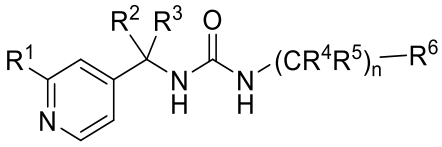
; y



estén excluidos.

En algunas formas de realización, n es 0 o 1.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros, en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

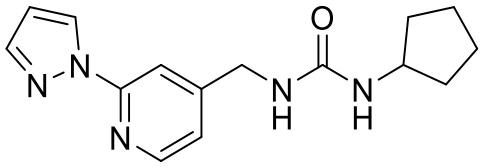
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado y alcoxi $C_{1-6}$; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

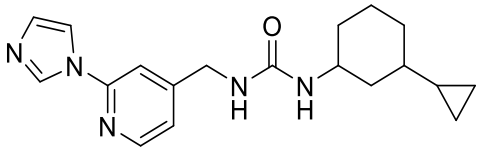
$R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1 o 2;

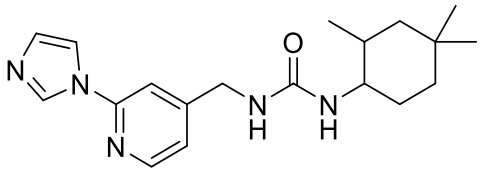
siempre que



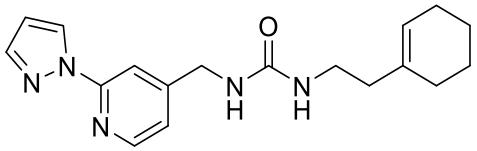
;



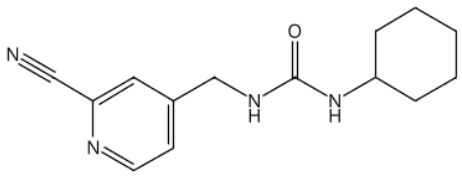
;

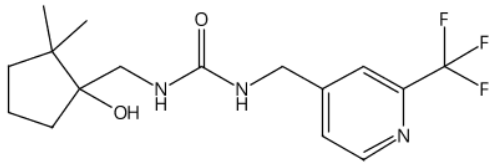


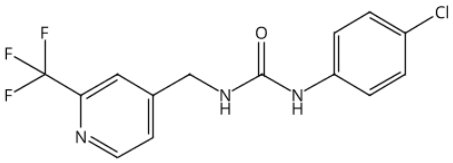
;

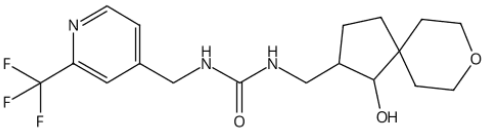


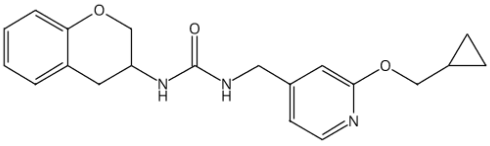
;

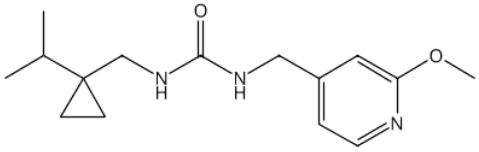

;


;


;


;

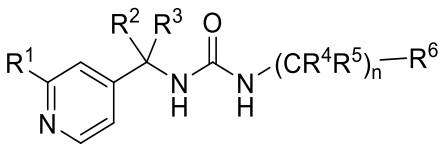

; y



estén excluidos.

En algunas formas de realización, n es 0 o 1.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:


(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heterocicliloxi están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

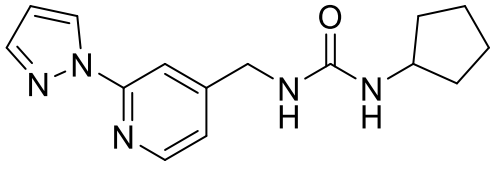
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado y alcoxi $C_{1-6}$; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

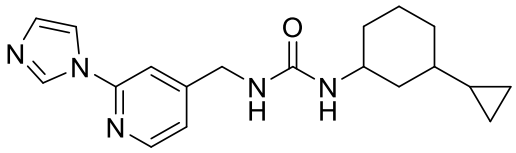
$R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

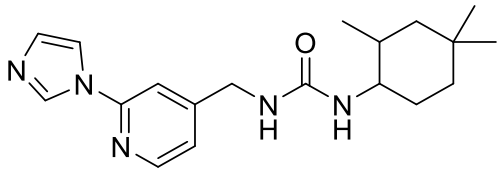
n es 0, 1 o 2;

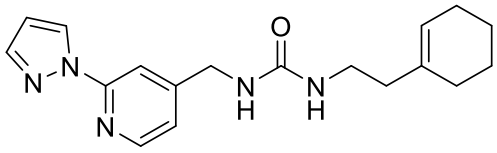
siempre que

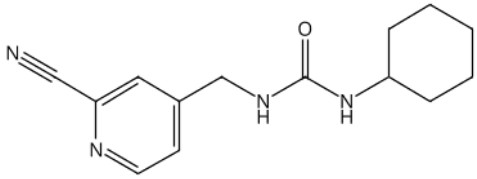


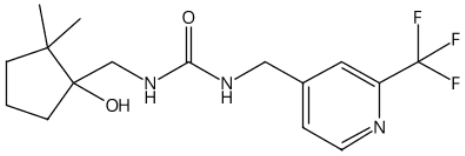

;

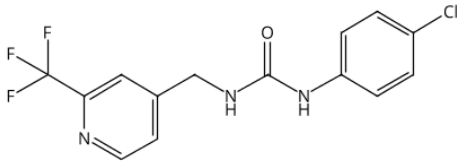

;

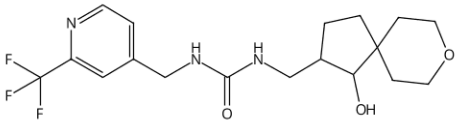

;

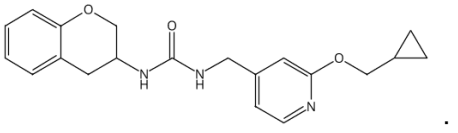

;

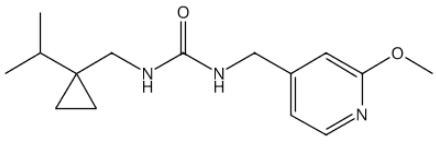

;


;


;


;

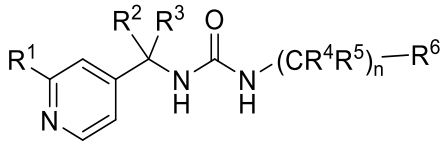

; y



estén excluidos.

En algunas formas de realización, n es 0 o 1.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, $CHF_2O$-, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heterocicliloxi están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi; o

$R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado y alcoxi $C_{1-6}$; o

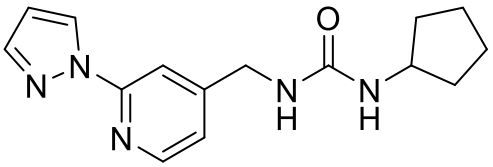
$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

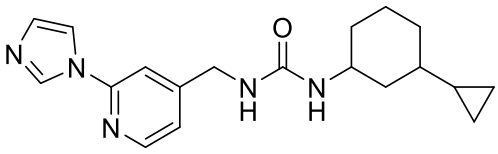
$R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o

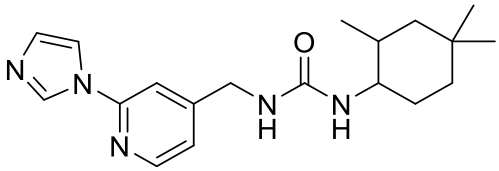
piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

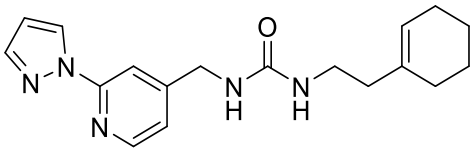
n es 0, 1 o 2;

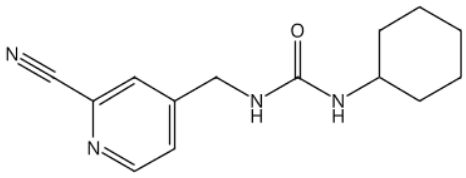
siempre que

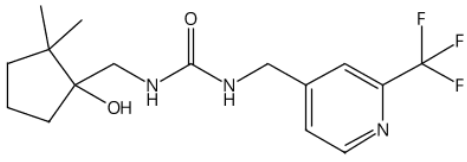

;

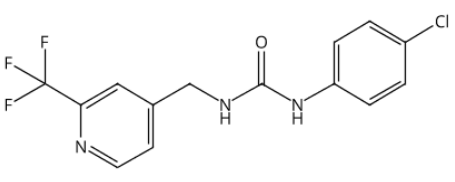

;

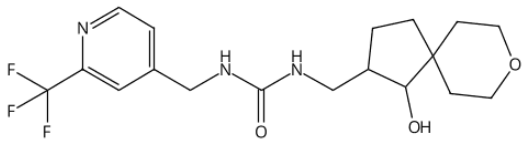

;

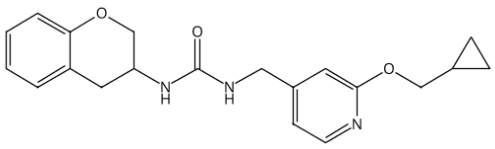

;

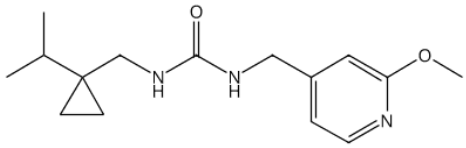

;


;


;


;

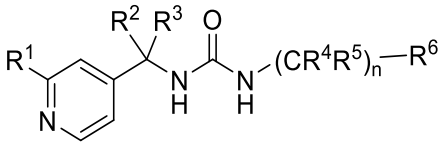

; y



estén excluidos.

En algunas formas de realización, n es 0 o 1.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica que comprende tal compuesto o solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este:


(I)

en donde:

$R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$;

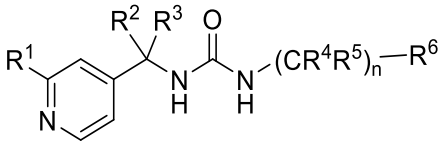
$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, haloalquil $C_{1-6}$;

$R^6$ se selecciona de un cicloalquilo de 3-10 miembros y un haloalquil $C_{1-6}$;

n es 1.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica que comprende tal compuesto o solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterociclíloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterociclíloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi; o

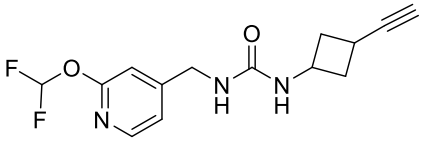
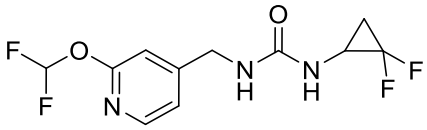
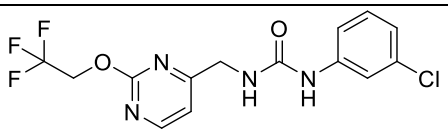
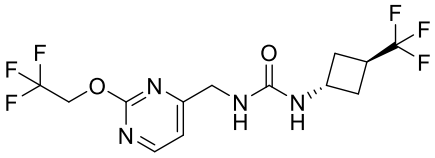
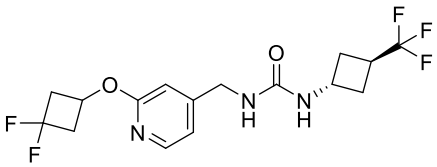
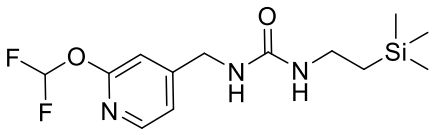
$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

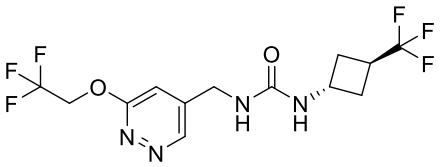
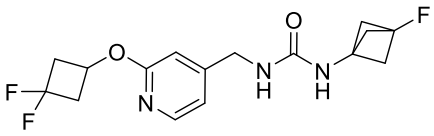
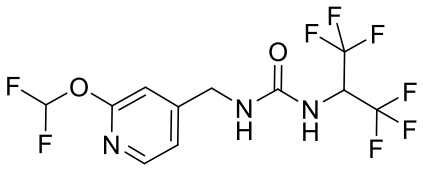
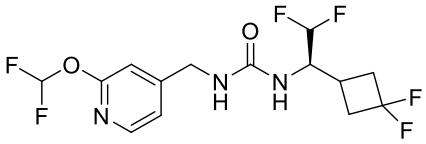
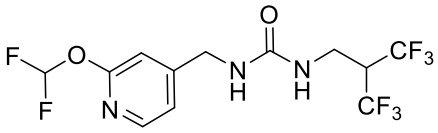
$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

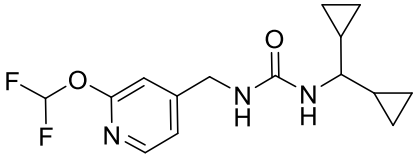
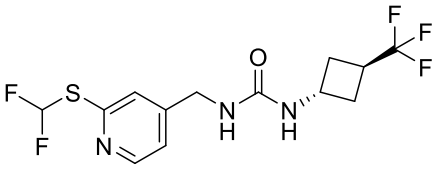
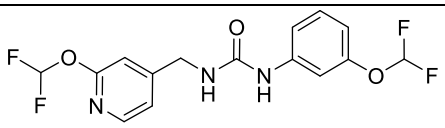
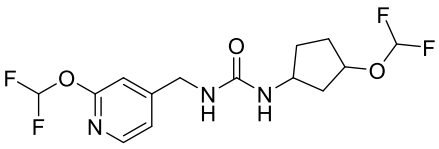
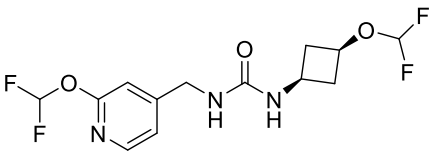
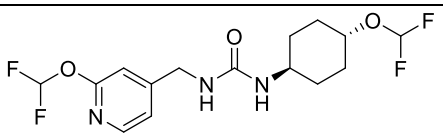
n es 0, 1, 2 o 3.

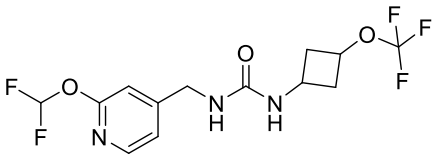
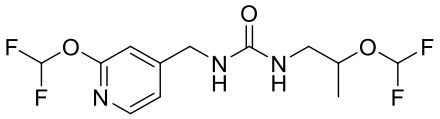
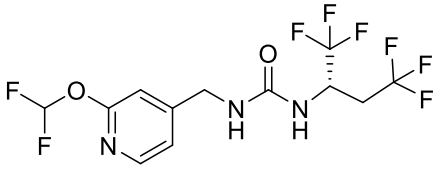
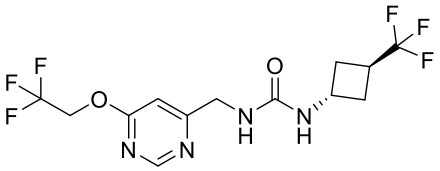
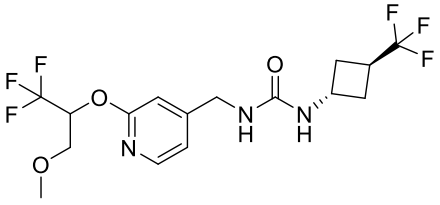
o una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de la

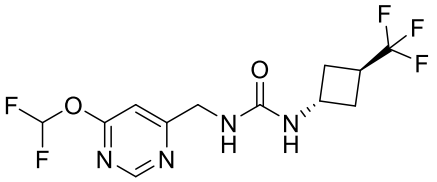
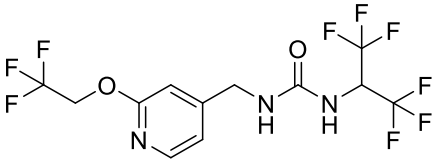
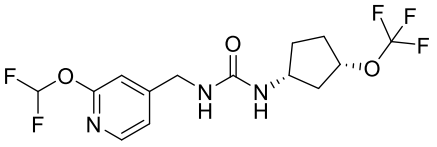
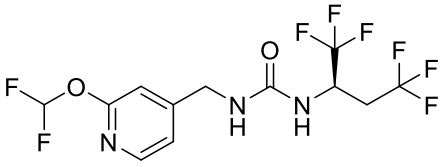
siguiente lista o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| 66 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-etinilciclobutil)urea |  |
| 173 | 1-(2,2-difluorociclopropil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 203 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metil]urea |  |
| 204 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 209 | 1-[[2-(3,3-difluorociclobutil)oxipiridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 212 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-trimetilsililetil)urea |  |

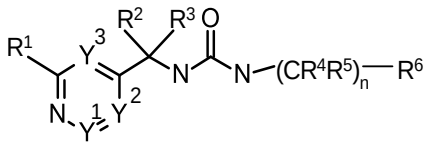
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| 215 | 1-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 224 | 1-[[2-(3,3-difluorociclobutil)oxipiridin-4-il]metil]-3-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea |  |
| 228 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)urea |  |
| 230 | 1-[(1R)-1-(3,3-difluorociclobutil)-2,2-difluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 252 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil]urea |  |

| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| 253 | 1-(diciclopropilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 260 | 1-[[2-(difluorometilsulfanil)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 262 | 1-[3-(difluorometoxi)fenil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 264 | 1-[3-(difluorometoxi)ciclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 265 | 1-[(1s,3s)-3-(difluorometoxi)ciclobutil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 266 | 1-[(1r,4r)-4-(difluorometoxi)ciclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| 267 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]urea |  |
| 268 | 1-[2-(difluorometoxi)propil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 273 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2S)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea |  |
| 279 | 1-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 281 | 1-[[2-(1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-il)oxipiridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |

| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| 282 | 1-[[6-(difluorometoxi)pirimidin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 285 | 1-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 288 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1R,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]urea |  |
| 294 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2R)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea |  |

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I`) o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica que comprende tal compuesto o solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I')

en donde:

cada uno de $Y^1$, $Y^2$ e $Y^3$ se selecciona independientemente de CH o N;

siempre que solo 0 o 1 de $Y^1$, $Y^2$ e $Y^3$ sea N;

$R^1$ se selecciona de haloalcoxi $C_{1-6}$, haloalquiltio $C_{1-6}$, cicloalquiloxi de 4-6 miembros, en donde el cicloalquiloxi de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; en donde el haloalcoxi $C_{1-6}$ está opcionalmente sustituido con alcoxi $C_{1-6}$;

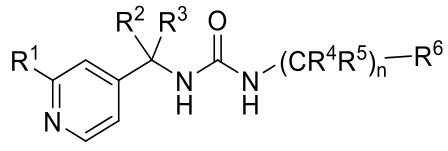
$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado y haloalquil $C_{1-6}$;

$R^6$ se selecciona de un cicloalquilo de 3-10 miembros, fenilo, haloalquil $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$ y trialquilsilil $C_{1-6}$; en donde el cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, haloalcoxi $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, alquinil $C_{2-6}$; y

n es 0, 1 o 2.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, e hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1, 2 o 3.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde $R^1$ se selecciona de ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$; en donde el heterocicliloxi o cicloalquilalcoxi están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde $R^1$ se selecciona de ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde $R^1$ se selecciona de ciano, $CHF_2O$-, $CH_3CF_2O$-, $CH_3CFHCH_2O$-, $CF_3CH_2O$-, $CH_3CF_2$-, $CHF_2$- y $CF_3$-.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde $R^1$ se selecciona de $CHF_2O$-, $CH_3CF_2O$-, $CH_3CFHCH_2O$- y $CF_3CH_2O$-.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CH_3CF_2O$-.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde $R^1$ es heteroarilo de 5 miembros seleccionado de pirazolilo e imidazolilo que están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y haloalquil $C_{1-6}$.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde $R^1$ es pirazolilo no sustituido o imidazolilo no sustituido.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde tanto $R^2$ como $R^3$ son hidrógeno, o (ii) uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención

comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$ seleccionado de $HOCH_2$-, $HOCH_2CH_2$-, $HOCH_2CH_2CH_2$- y $HOCH_2CH_2CH_2CH_2$-.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde el hidroxialquil $C_{1-6}$ es $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde tanto $R^2$ como $R^3$ son hidrógeno.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde n es 0 o 1.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde n es 0.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde n es 1.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde n es 1 y (i) tanto $R^4$ como $R^5$ son hidrógeno, (ii) uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado o alcoxi $C_{1-6}$.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno

y el otro es un metilo ($CH_3$-) o metoxi ($CH_3O$-).

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde el cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado es ciclopropilo no sustituido.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde n es 1 y tanto $R^4$ como $R^5$ son hidrógeno.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, alquil $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$ y fenilo; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros y un cicloalquilo de 4-10 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención

comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde $R^6$ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo, y $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde $R^6$ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CF_3$-, ciclopropilo y $CH_3O$-.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde $R^6$ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$- y $CF_3$-.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

d) fenilo;

e) alquil $C_{1-6}$; y

e) haloalquil $C_{1-6}$;

que están opcionalmente sustituidos como se describe en la presente.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

que están opcionalmente sustituidos como se describe en la presente.

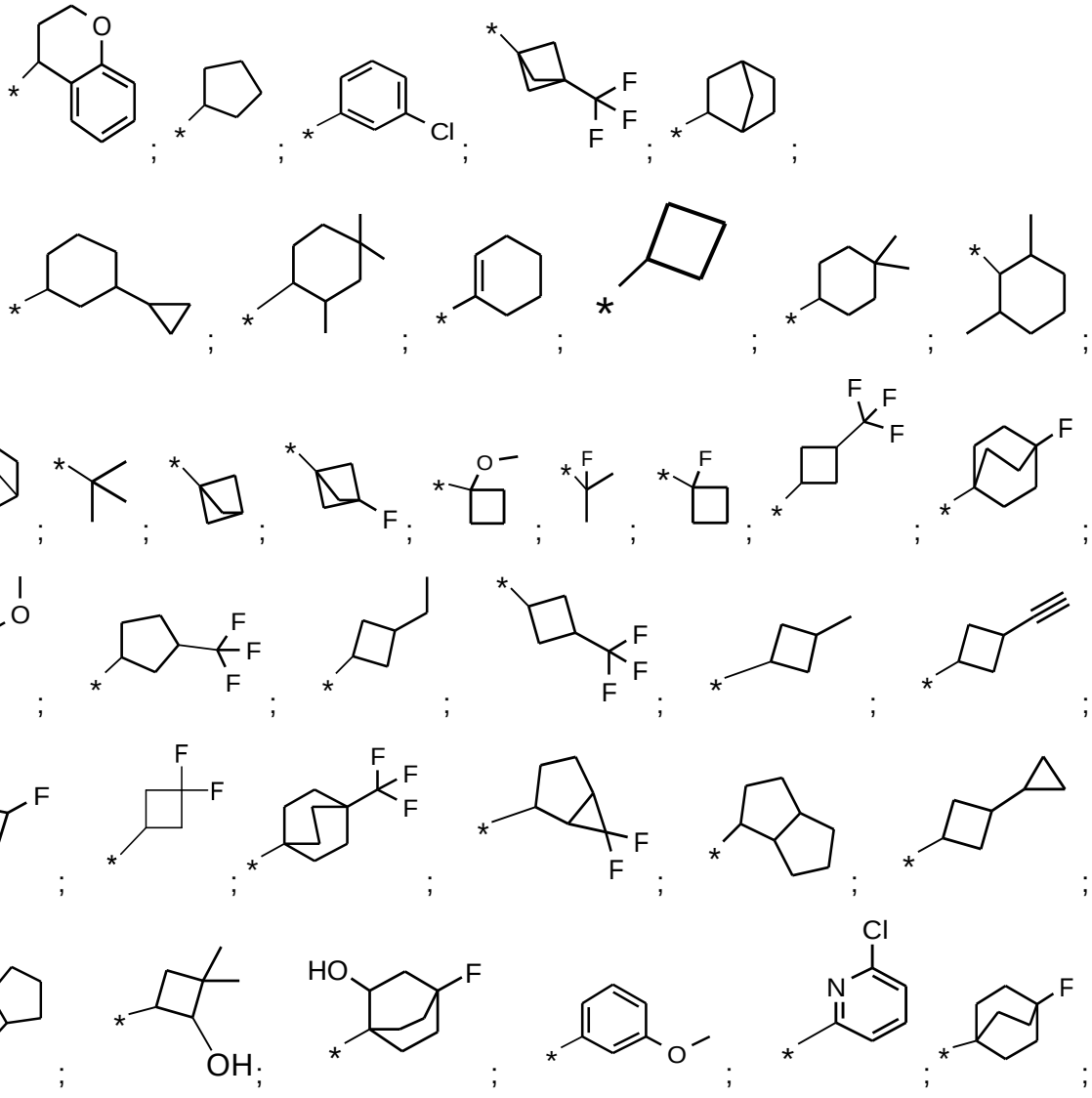
Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde $R^6$ se selecciona de:

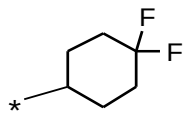
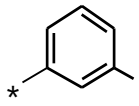
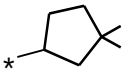
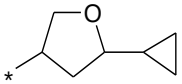
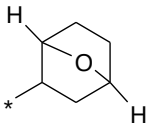
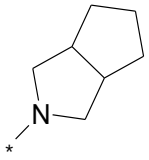
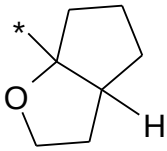
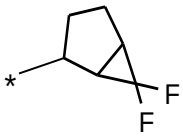
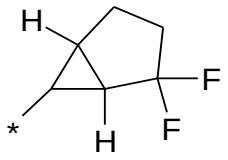
dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, que están opcionalmente sustituidos como se describe en la presente.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde $R^6$ se selecciona de:

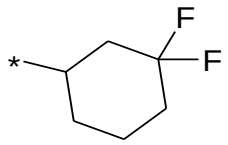
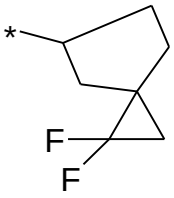
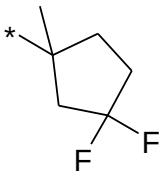
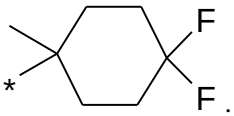
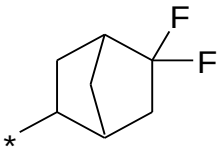
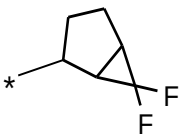
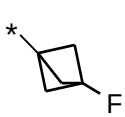
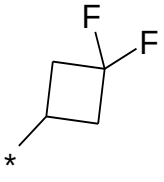
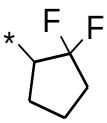
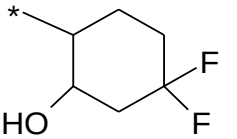
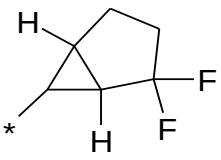
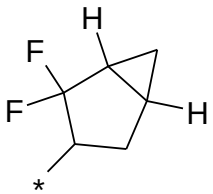
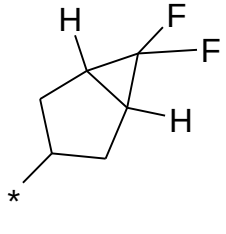
dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, que están opcionalmente sustituidos como se describe en la presente.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde $R^6$ se selecciona de:

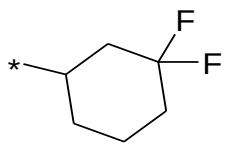
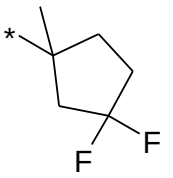
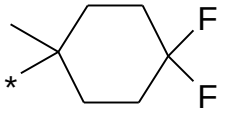
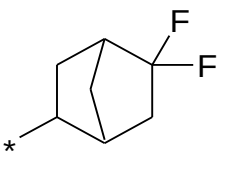


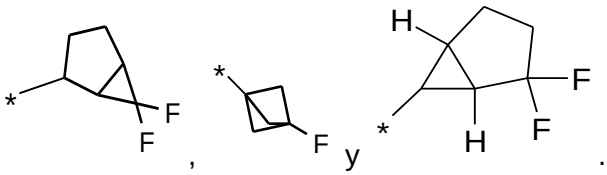

; 
; 
; 
, 
, 
, 
, 
y 
.

Algunas formas de realización particularmente preferidas comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde $R^6$ está sustituido como se describe en la presente con uno o dos F- y en donde $R^6$ se selecciona de:


; 
; 
; 
; 
. 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
y 
.

Algunas formas de realización particularmente preferidas comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde $R^6$ está sustituido como se describe en la presente con uno o dos F- y en donde $R^6$ se selecciona de:


, 
, 
, 
,



Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde $R^1$ se selecciona de $CHF_2O$-, pirazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido, $CH_3O$-, $(CH_3)CF_2$-, CN-, $CHF_2$-, $CF_3$-, $CF_3CH_2O$-, $CH_3CFHCH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, (i) $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, o (ii) uno de $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno y el otro es ciclopropilo, o (iii) $R^4$ y $R^5$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N, un heterosistema en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O, un heteroarilo de 6 miembros; y un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, todos opcionalmente sustituidos como se describe en la presente.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde $R^1$ se selecciona de $CHF_2O$- o imidazolilo no sustituido, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, (i) $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, o (ii) uno de $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno y el otro es ciclopropilo, o (iii) $R^4$ y $R^5$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N, un heterosistema en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O, un heteroarilo de 6 miembros; y un cicloalquilo de 4-10

miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, todos opcionalmente sustituidos como se describe en la presente.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la reivindicación 37, en donde $R^1$ se selecciona de $CHF_2O$- o imidazolilo no sustituido, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0; y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N, un heterosistema en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O; un heteroarilo de 6 miembros; y un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, todos opcionalmente sustituidos como se describe en la presente.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- y $R^6$ está opcionalmente sustituido con uno o dos Cl-, F-, $CH_3$- y $CF_3$-.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- y $R^6$ está opcionalmente sustituido con uno o dos F- o $CF_3$-.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, n es 0 o 1, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros y un cicloalquilo de 4-10 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo o cicloalquilo

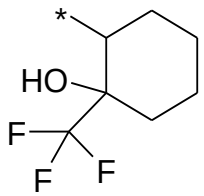
están opcionalmente sustituidos con uno o dos F- o $CF_3$-.

Algunas de las formas de realización preferidas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, n es 0 o 1, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros y un cicloalquilo de 4-10 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos $CF_3$-.

Algunas de las formas de realización preferidas comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de $CHF_2O$- o imidazolilo no sustituido, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0; y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros; un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado; fenilo; un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros; un cicloalquilo fusionado de 7-10 miembros; ter-butilo; $(CH_3)_2CF$-; pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el heterocicloalquilo fusionado bicíclico, heterocicloalquilo en puente, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquilo en puente, fenilo, cicloalquilo fusionado, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con un $CF_3$-.

En algunas formas de realización preferidas, $R^6$ está sustituido con un $CF_3$- y otro sustituyente de $R^6$ como se describe en la presente.

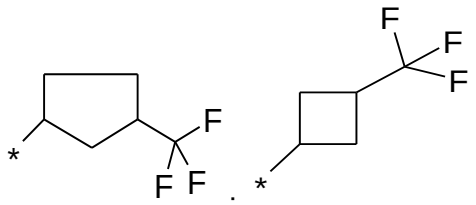
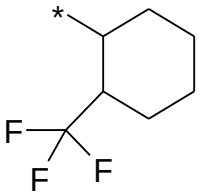
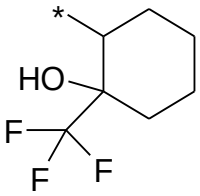
En algunas formas de realización preferidas, el otro sustituyente de $R^6$ es hidroxi y $R^6$ tiene la estructura:



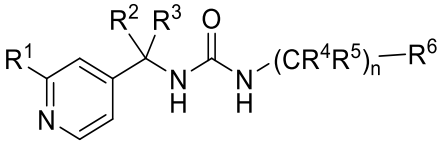

.

Algunas formas de realización particularmente preferidas comprenden un compuesto

de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde $R^6$ está sustituido como se describe en la presente con un $CF_3$-, y en donde $R^6$ se selecciona de:


; 
; 
; y 
.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:


(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$ y heteroarilo no sustituido de 5 miembros;

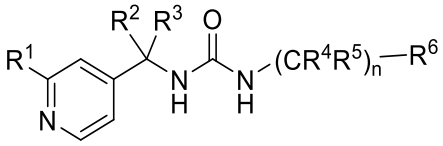
$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, fenilo, $(CH_3)_2CF$- y heteroarilo de 6 miembros, en donde el heterocicloalquilo fusionado bicíclico, cicloalquilo en puente, cicloalquilo, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0 o 1.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$ y heteroarilo no sustituido de 5 miembros;

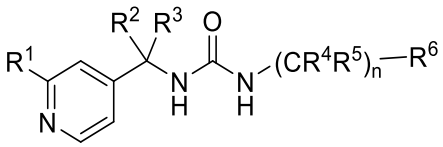
$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, fenilo, heteroarilo de 6 miembros, en donde el heterocicloalquilo fusionado bicíclico, cicloalquilo en puente, cicloalquilo, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0 o 1.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$ y heteroarilo no sustituido de 5 miembros;

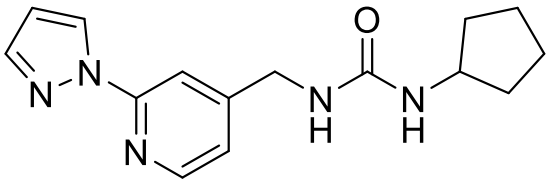
$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno; o

$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno;

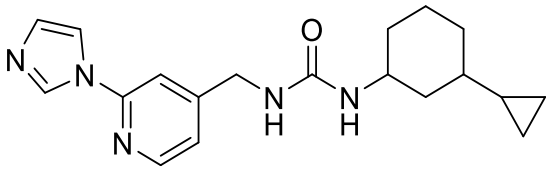
$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros; un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado; fenilo; $(CH_3)_2CF$- y heteroarilo de 6 miembros; en donde el heterocicloalquilo fusionado bicíclico; cicloalquilo en puente; cicloalquilo; fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0 o 1;

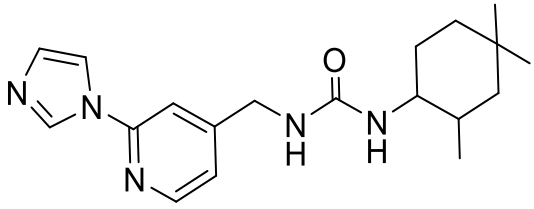
siempre que



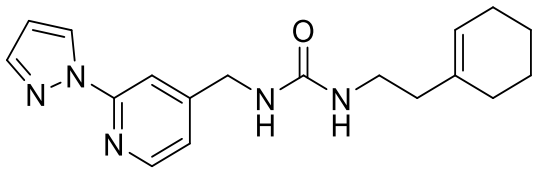

;




;

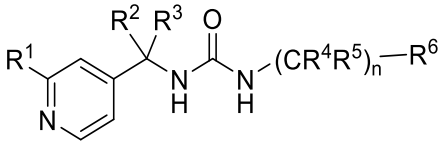



; y



estén excluidos.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$ y heteroarilo no sustituido de 5 miembros;

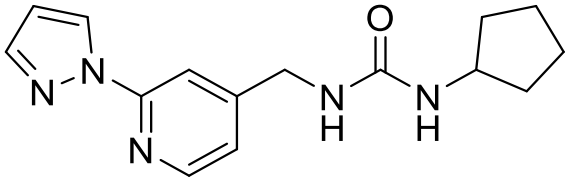
$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno;

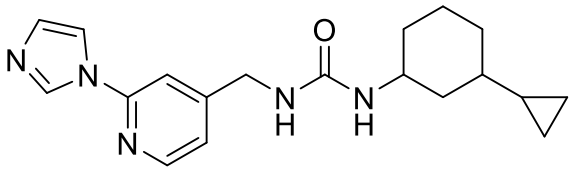
$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros; un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado; fenilo; $(CH_3)_2CF$- y heteroarilo de 6 miembros; en donde el heterocicloalquilo fusionado bicíclico; cicloalquilo en puente; cicloalquilo; fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0 o 1;

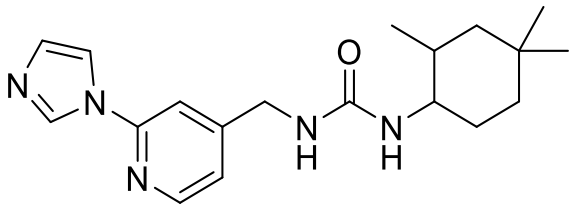
siempre que



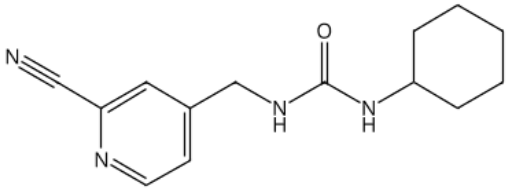
;



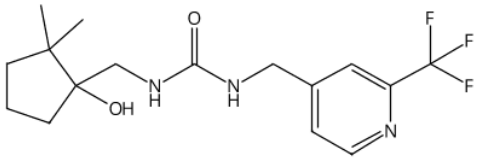
;



;



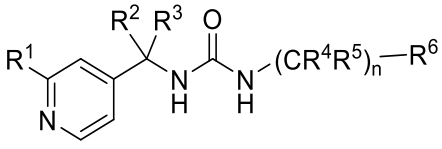
; y



;

estén excluidos.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$ y heteroarilo no sustituido de 5 miembros;

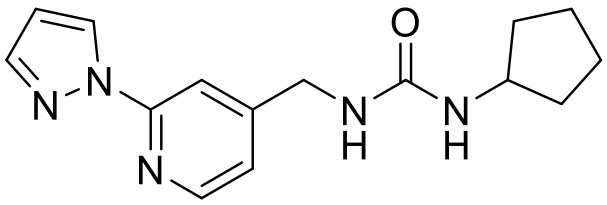
$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno;

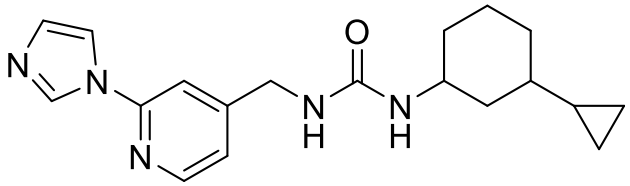
$R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo, y $CH_3O$-, ciano e hidroxi; y

n es 0 o 1;

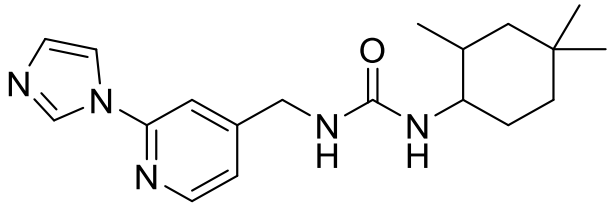
siempre que



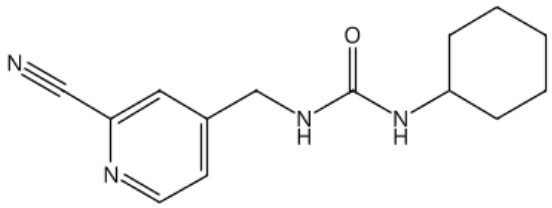

;



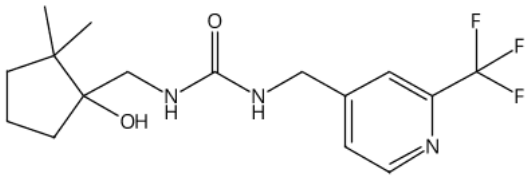

;



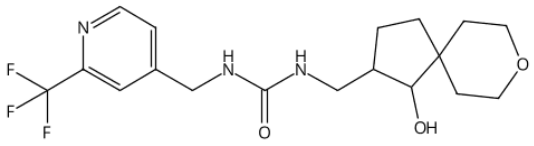

;



;



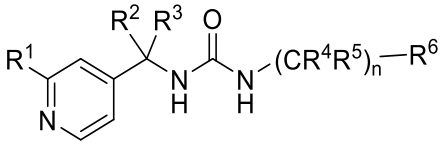
; y



;

estén excluidos.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de ciano, $CHF_2O$-, $CH_3CF_2$-, $CH_3O$-, $CH_3CFHCH_2O$-, $CF_3CH_2O$-, $CH_3CF_2$-, $CHF_2$-, $CF_3$-, pirazolilo no sustituido e imidazolilo no sustituido;

$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno; o

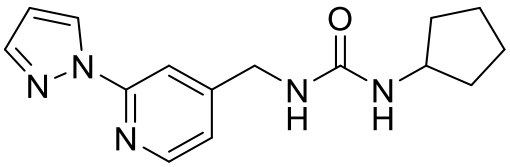
$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido;

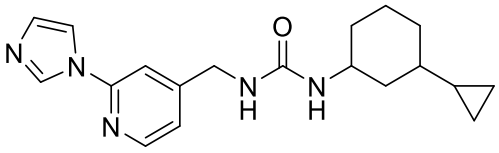
$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un

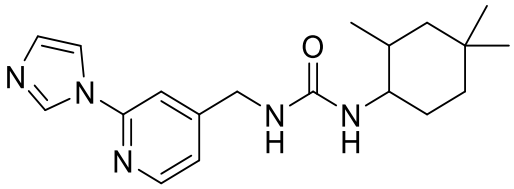
átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros; un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado; fenilo; $(CH_3)_2CF$-; pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo; en donde el heterocicloalquilo fusionado bicíclico; cicloalquilo en puente; cicloalquilo; fenilo; pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo, y $CH_3O$-, ciano e hidroxi; y

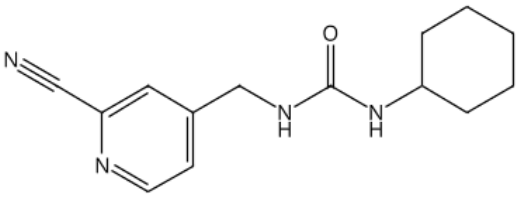
n es 0 o 1;

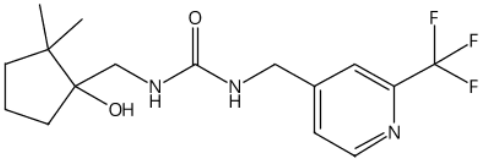
siempre que

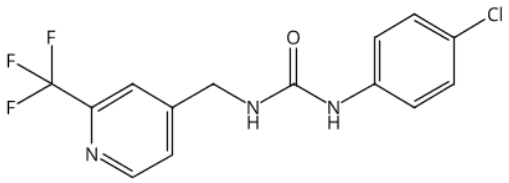

;


;

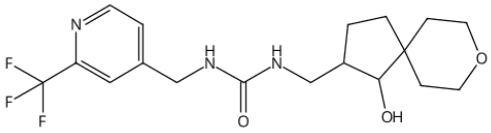

;;


;

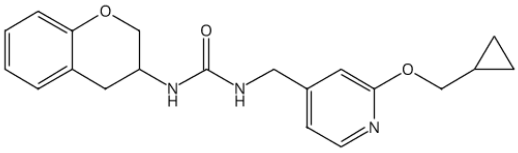

;



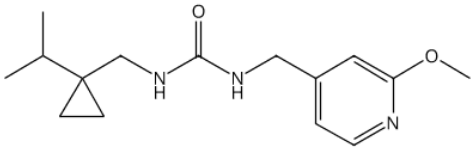

;




;

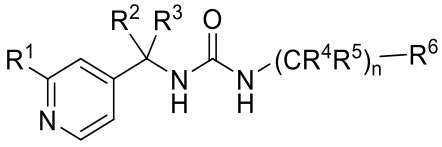



; y




estén excluidos.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:




(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de ciano, $CHF_2O$-, $CH_3CF_2$-, $CH_3O$-, $CH_3CFHCH_2O$-, $CF_3CH_2O$-, $CH_3CF_2$-, $CHF_2$-, $CF_3$-, pirazolilo no sustituido e imidazolilo no sustituido;

$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno; o

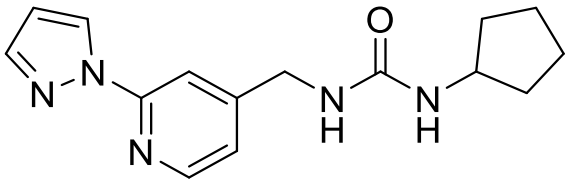
$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo

no sustituido;

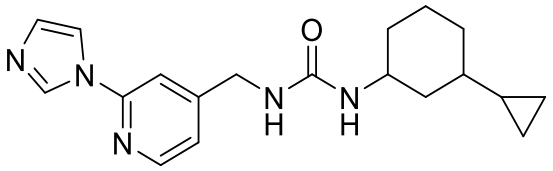
$R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo, y $CH_3O$-, ciano e hidroxi; y

n es 0 o 1;

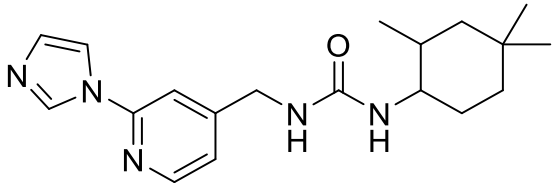
siempre que



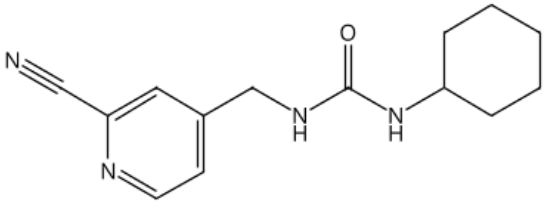

;



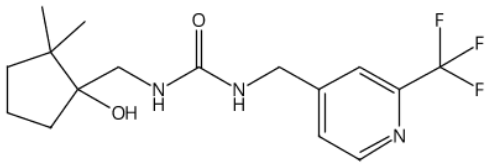

;

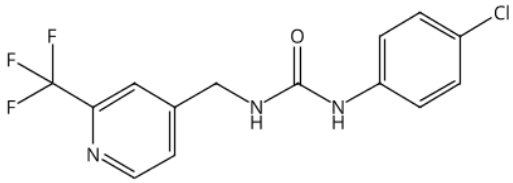


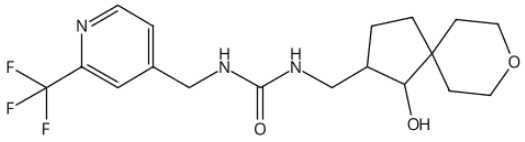

;

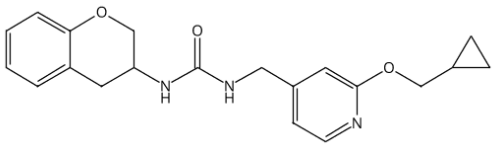


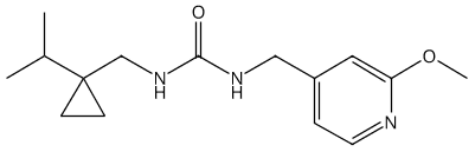

;


;


;

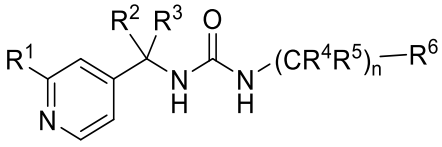

;


; y


;

estén excluidos.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:


(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de $CHF_2O$-, $CH_3CF_2O$-, $CH_3CFHCH_2O$-, $CF_3CH_2O$-, pirazolilo e imidazolilo; en donde el pirazolilo e imidazolilo no están sustituidos o están opcionalmente sustituidos con un $CF_3$-;

$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

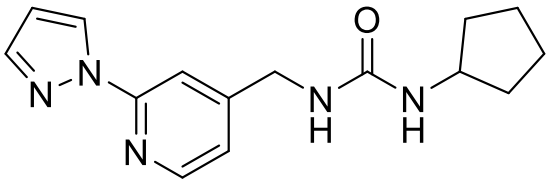
$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido;

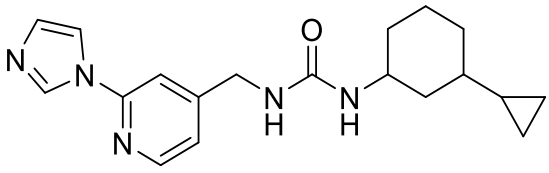
$R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo, y $CH_3O$-, ciano e hidroxi; y

n es 0 o 1;

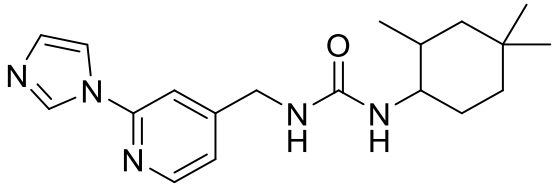
siempre que




;



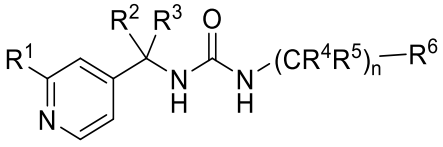

; y




;

estén excluidos.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención

proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:  (I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de $CHF_2O$-, $CH_3CF_2O$-, $CH_3CFHCH_2O$- y $CF_3CH_2O$-.

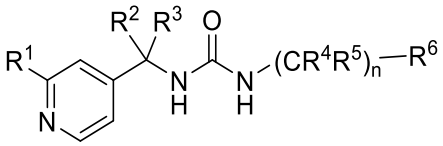
$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido;

$R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo, y $CH_3O$-, ciano e hidroxi; y

n es 0 o 1.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:  (I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de $CHF_2O$-, $CH_3CF_2O$-, $CH_3CFHCH_2O$- y $CF_3CH_2O$-.

$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

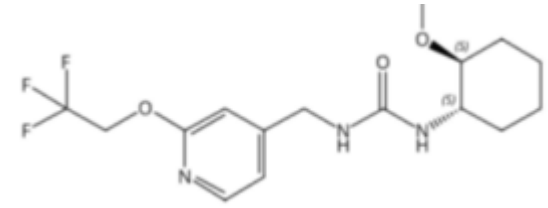
$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido;

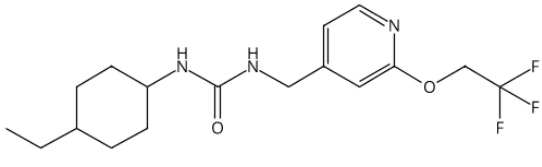
$R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo, y $CH_3O$-, ciano e hidroxi; y

n es 0 o 1;

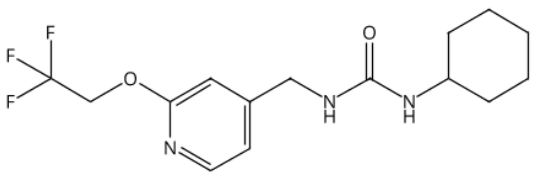
siempre que



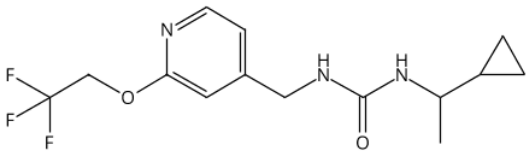
,

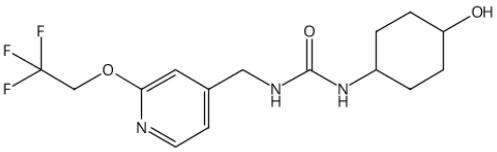


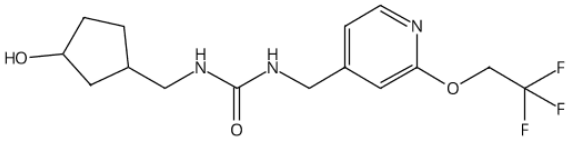
,

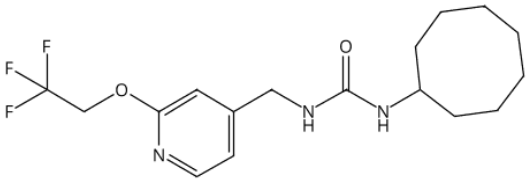


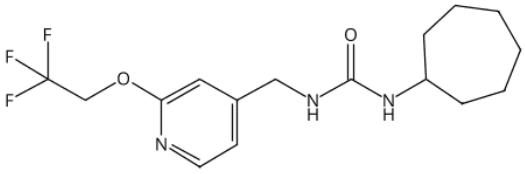
,

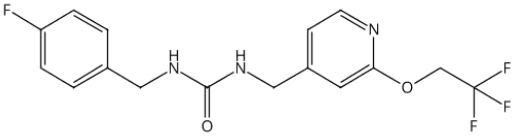

,

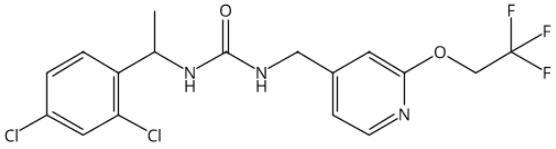

,

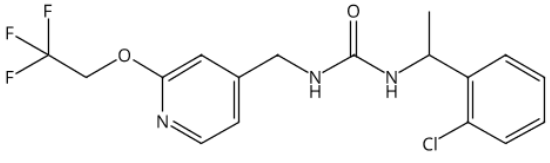

,

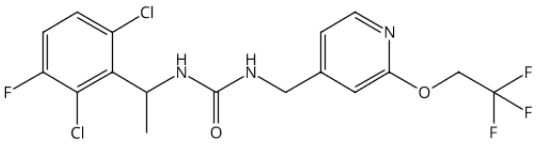

,

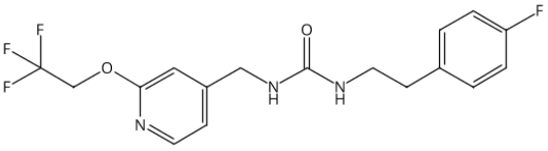

,

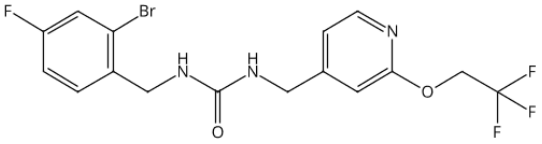

,

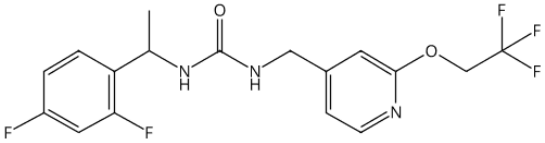

,

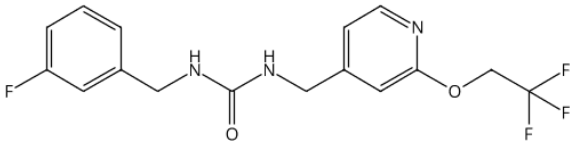

,

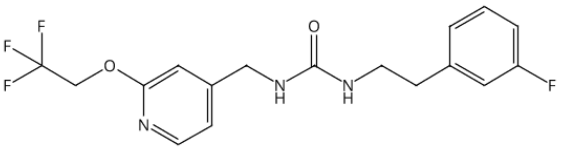

,

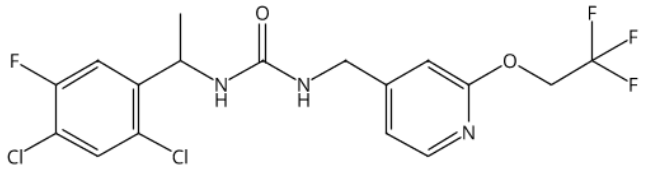

,

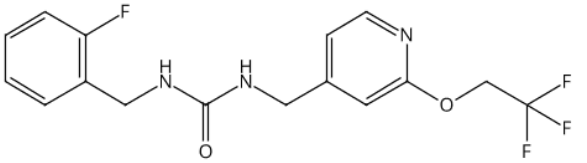

,

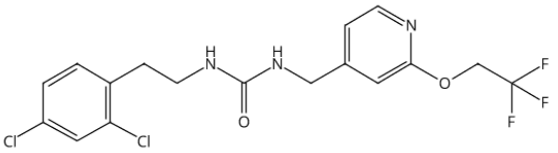

,


,

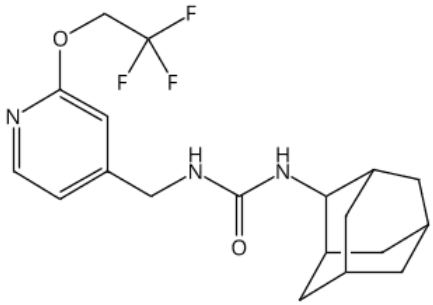

,


,

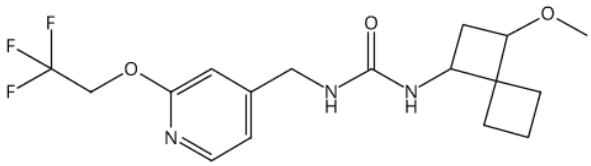

,



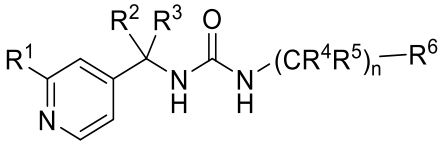

,




y




estén excluidos.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este: 

(I)

en donde:

$R^1$ es $CHF_2O$- o imidazolilo no sustituido;

$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

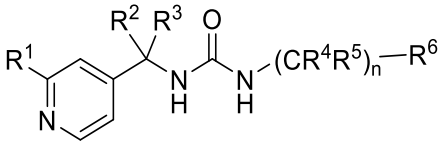
$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido;

$R^6$ se selecciona de biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[3.1.0]hexenilo, ciclopentilo,

ciclohexilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el biciclo[1.1.1]pentanilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo, y $CH_3O$-, ciano e hidroxi; y

n es 0 o 1.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:  (I)

en donde:

$R^1$ es $CHF_2O$- o imidazolilo no sustituido;

$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

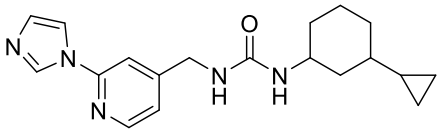
$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno; o

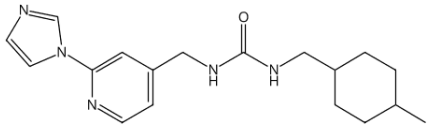
$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido;

$R^6$ se selecciona de biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[3.1.0]hexenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el biciclo[1.1.1]pentanilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo, y $CH_3O$-, ciano e hidroxi; y

n es 0 o 1;

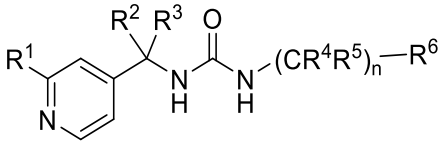
siempre que


; y


;

estén excluidos.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:


(I)

en donde:

$R^1$ es $CHF_2O$-;

$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno; o

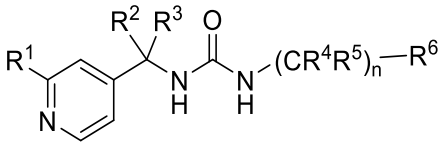
$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido;

$R^6$ se selecciona de biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[3.1.0]hexenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el biciclo[1.1.1]pentanilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres

sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo, y $CH_3O$-, ciano e hidroxi; y

n es 0 o 1.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ es $CHF_2O$-;

$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

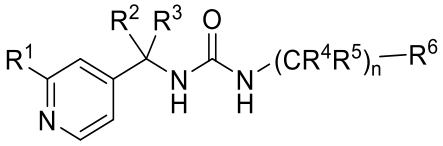
$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido;

$R^6$ se selecciona de biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[3.1.0]hexenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el biciclo[1.1.1]pentanilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$- y $CF_3$-; y

n es 0 o 1.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente

aceptable de este:  (I)

en donde:

$R^1$ es imidazolilo no sustituido o imidazolilo sustituido con un sustituyente seleccionado de $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$ y $CHF_2$-;

$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

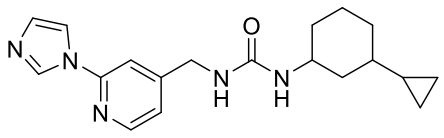
$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno; o

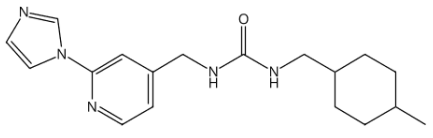
$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido;

$R^6$ se selecciona de biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[3.1.0]hexenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el biciclo[1.1.1]pentanilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$- y $CF_3$-; y

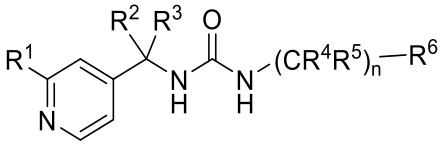
n es 0 o 1;

siempre que

 ; y

 ;

estén excluidos.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:  (I)

en donde:

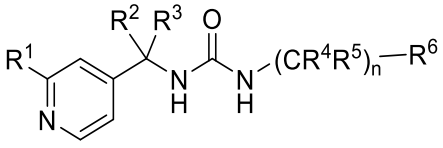
$R^1$ es $CHF_2O$- o imidazolilo no sustituido;

$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno;

$R^6$ se selecciona de biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[3.1.0]hexenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el biciclo[1.1.1]pentanilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$- y $CF_3$-; y

n es 0 o 1.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:  (I)

en donde:

$R^1$ es $CHF_2O$- o imidazolilo no sustituido;

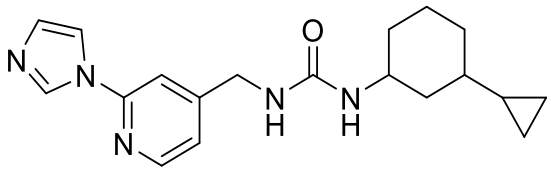
$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

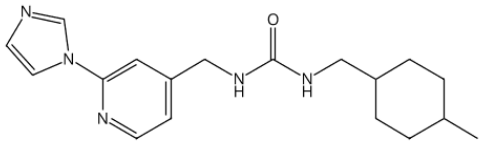
$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno;

$R^6$ se selecciona de biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[3.1.0]hexenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el biciclo[1.1.1]pentanilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$- y $CF_3$-; y

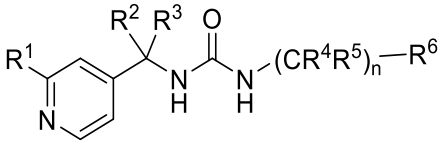
n es 0 o 1;

siempre que


; y


;

estén excluidos.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:  (I)

en donde:

$R^1$ es $CHF_2O$-;

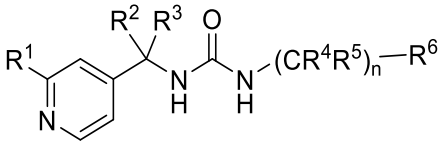
$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno;

$R^6$ se selecciona de biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[3.1.0]hexenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el biciclo[1.1.1]pentanilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$- y $CF_3$-; y

n es 0 o 1.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ es $CHF_2O$-;

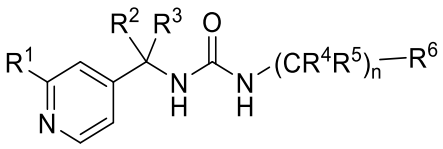
$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno;

$R^6$ se selecciona de biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[3.1.0]hexenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el biciclo[1.1.1]pentanilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$- y $CF_3$-; y

n es 0 o 1.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente

aceptable de este:  (I)

en donde:

$R^1$ es imidazolilo no sustituido o imidazolilo sustituido con un sustituyente seleccionado de $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$ y $CHF_2$-;

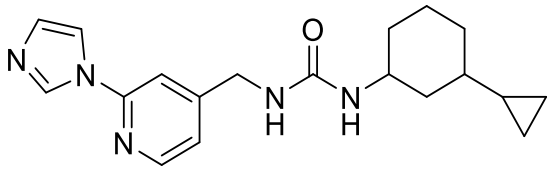
$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

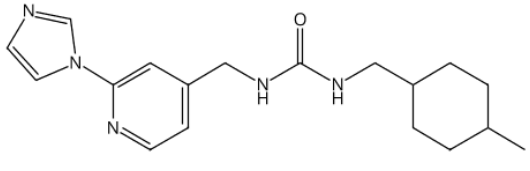
$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno;

$R^6$ se selecciona de biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[3.1.0]hexenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el biciclo[1.1.1]pentanilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo y biciclo[2.2.2]octanilo, están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$- y $CF_3$-; y

n es 0 o 1;

siempre que

 ; y

 ;

estén excluidos.

Se entiende que los elementos, números enteros, características, compuestos, porciones químicas o grupos descritos en conjunto con un aspecto, forma de realización o ejemplo particular de la invención se pueden aplicar a cualquier otro aspecto, forma de realización o ejemplo descrito en la presente, a menos que no sea compatible con estos. Todas las características divulgadas en la presente memoria descriptiva (incluso cualquiera de las reivindicaciones, el resumen y los dibujos adjuntos) y/o todas las etapas de cualquier método o proceso así divulgado, podrá combinarse en cualquier combinación, excepto combinaciones donde al menos algunas de tales características y/o etapas sean mutuamente excluyentes. La invención no se limita a los detalles de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente. Cualquier forma de realización descrita en la presente solicitud se puede combinar con cualquier otra forma de realización. Por ejemplo, cualquier forma de realización de la presente que se refiere a los compuestos de fórmula (I), o un solvato o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se puede combinar con cualquier forma de realización de composiciones farmacéuticas, kits, uso médico o método de tratamiento. La invención se extiende a cualquier característica novedosa, o cualquier combinación novedosa de las características divulgadas en la presente memoria descriptiva (incluso cualquiera de las reivindicaciones, el resumen y los dibujos adjuntos), o a cualquier etapa novedosa, o cualquier combinación novedosa de las etapas de cualquier método o proceso así divulgado.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un heteroarilo de 5 miembros.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un heteroarilo de 5 miembros, que es un grupo aromático monocíclico de 5 miembros con dos átomos de N.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un heteroarilo de 5 miembros, que es un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que comprende un átomo de N y un átomo de O.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de

fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es heteroarilo de 5 miembros, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es heteroarilo de 5 miembros, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros y un cicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es heteroarilo de 5 miembros, y $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

d) fenilo;

e) alquil $C_{1-6}$; y

f) haloalquil $C_{1-6}$;

en donde el heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquenilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es heteroarilo de 5 miembros, y $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

en donde el heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico; heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de

fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un heteroarilo de 5 miembros, y $R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_3CH_2$-, $CF_3$-, ciclopropilo, $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un heteroarilo de 5 miembros, y $R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_3CH_2$-, $CF_3$-, ciclopropilo, $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el heteroarilo de 5 miembros se selecciona de pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo y furanilo.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el heteroarilo de 5 miembros se selecciona de pirazolilo, imidazolilo y oxazolilo.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el heteroarilo de 5 miembros se selecciona de pirazolilo o imidazolilo, cuyos pirazolilo

o imidazolilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el heteroarilo de 5 miembros se selecciona de pirazolilo e imidazolilo, cuyos pirazolilo o imidazolilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo no sustituido.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de pirazolilo e imidazolilo sustituido con uno, dos o tres haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo sustituido con un haloalquil $C_{1-6}$ seleccionado de $(CH_3)_2CF$-, $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$- y $CHF_2$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo sustituido con un $CF_3$-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo sustituido con un alquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo sustituido con un alquil $C_{1-6}$ seleccionado de $CH_3$-, etilo, propilo, 2-propilo (isopropilo), n-butilo, sec-butilo y ter-butilo.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es

pirazolilo sustituido con un $CH_3$-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es imidazolilo sustituido con uno, dos o tres alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es imidazolilo no sustituido.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es imidazolilo sustituido con un haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es imidazolilo sustituido con un haloalquil $C_{1-6}$ seleccionado de $(CH_3)_2CF$-, $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$- y $CHF_2$-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es imidazolilo sustituido con un $CF_3$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es imidazolilo sustituido con un alquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es imidazolilo sustituido con un alquil $C_{1-6}$ seleccionado de $CH_3$-, etilo, propilo, 2-propilo (isopropilo), n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y ter-butilo.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es imidazolilo sustituido con un $CH_3$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de

fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es oxazolilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es oxazolilo no sustituido.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es oxazolilo sustituido con un haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es oxazolilo sustituido con un haloalquil $C_{1-6}$ seleccionado de $(CH_3)_2CF$-, $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$- y $CHF_2$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es oxazolilo sustituido con un $CF_3$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es oxazolilo sustituido con un alquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es oxazolilo sustituido con un alquil $C_{1-6}$ seleccionado de $CH_3$-, etilo, propilo, 2-propilo (isopropilo), n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y ter-butilo.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es oxazolilo sustituido con un $CH_3$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo, imidazolilo u oxazolilo, cuyos pirazolilo, imidazolilo u oxazolilo no están sustituidos o están sustituidos como se describe en la presente, y $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno.

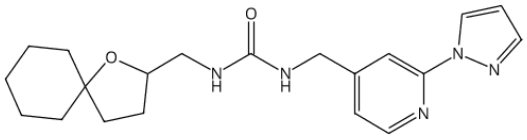
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de pirazolilo, imidazolilo y oxazolilo, cuyos pirazolilo, imidazolilo u oxazolilo no están sustituidos o están sustituidos como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y n es 0, 1 o 2.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de pirazolilo, imidazolilo y oxazolilo, cuyos pirazolilo, imidazolilo u oxazolilo no están sustituidos o están sustituidos como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, 1 o 2, y $R^6$ es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, fenilo o un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, cuyos heterocicloalquilo, cicloalquilo monocíclico saturado, fenilo o cicloalquilo en puente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En las formas de realización en donde n es 1 o 2, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno.

En algunas formas de realización preferidas, n es 0 o 1.

En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula (I) no es:



.

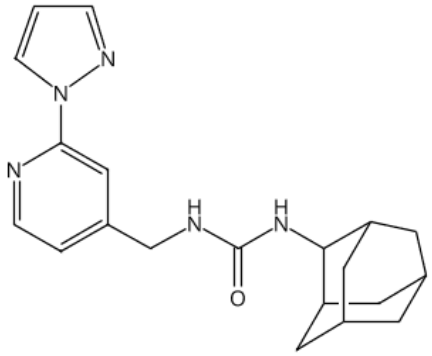
En algunas formas de realización, el compuesto anterior no está excluido de ningún uso médico, kits o composiciones farmacéuticas.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo o imidazolilo, cuyos pirazolilo o imidazolilo no están sustituidos o están sustituidos como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un

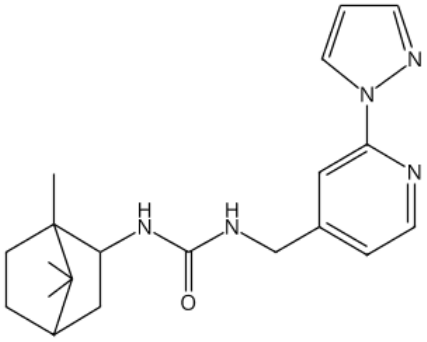
anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, fenilo o un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, cuyos heterocicloalquilo, cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo en puente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo que no está sustituido o está sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, cuyo cicloalquilo en puente está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización del compuesto de fórmula (I), en donde $R^1$ es pirazolilo que no está sustituido o está sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, cuyo cicloalquilo en puente está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, el compuesto no es:




; o



.

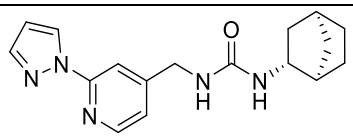
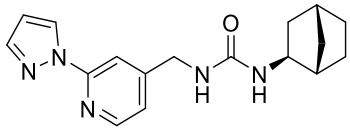
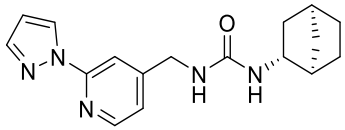
En algunas formas de realización, los compuestos anteriores no están excluidos de ningún uso médico, kits o composiciones farmacéuticas.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo que no está sustituido o está sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo que no está sustituido o está sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros no sustituido.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo que no está sustituido o está sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es biciclo[2.2.1]heptanilo no sustituido.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo que no está sustituido o está sustituido como se describe en la presente, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y los ejemplos no limitativos se seleccionan de:

| | | |
|---|---|---|
| 7 | 1-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 15 | 1-[(1S,2S,4R)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| 16 | 1-[(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo que no está sustituido o está sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, 1 o 2, y $R^6$ es un grupo cicloalquenilo de 4-6 miembros monocíclico con un enlace doble no aromático, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo que no está sustituido o está sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, 1 o 2, y $R^6$ es un grupo cicloalquenilo de 4-6 miembros monocíclico no sustituido con un enlace doble no aromático.

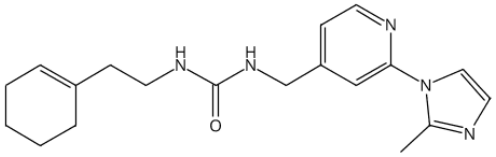
En algunas formas de realización, en donde n es 1 o 2, $R^4$ y $R^5$ son ambos hidrógeno.

En algunas formas de realización preferidas, n es 0 o 1.

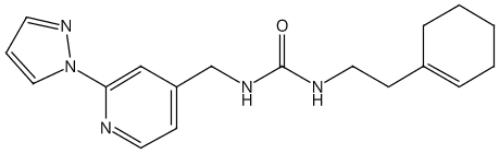
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo que no está sustituido o está sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 2, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un grupo cicloalquenilo de 4-6 miembros monocíclico con un enlace doble no aromático que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados

independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización, en donde $R^1$ es pirazolilo que no está sustituido o está sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 2, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un grupo cicloalquenilo de 4-6 miembros monocíclico con un enlace doble no aromático, el compuesto de fórmula (I) no es:




; o




.

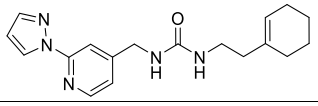
En algunas formas de realización, los compuestos anteriores no están excluidos de ningún uso médico, kits o composiciones farmacéuticas.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo que no está sustituido o está sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 2, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un grupo cicloalquenilo de 4-6 miembros monocíclico no sustituido seleccionado de ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo que no está sustituido o está sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 2, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es ciclohexenilo no sustituido.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en

donde $R^1$ es pirazolilo que no está sustituido o está sustituido como se describe en la presente, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y un ejemplo no limitativo tiene la estructura:

| | | |
|---|---|---|
| 10 | 1-[2-(ciclohexen-1-il)etil]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo que no está sustituido o está sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, 1 o 2, y $R^6$ es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, cuyo heterocicloalquilo fusionado no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

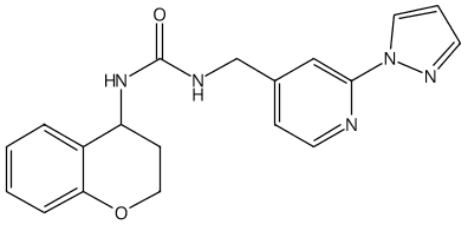
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo que no está sustituido o está sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, 1 o 2, y $R^6$ es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, cuyo heterocicloalquilo fusionado no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres halógeno o haloalquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización, en donde n es 1 o 2, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno.

En algunas formas de realización preferidas, n es 0 o 1.

En algunas otras formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo que no está sustituido o está sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, 1 o 2, y $R^6$ es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, cuyo heterocicloalquilo fusionado no está sustituido o está

sustituido con uno, dos o tres halógeno o haloalquil $C_{1-6}$, en donde el compuesto no es:



.

En algunas formas de realización, el compuesto anterior no está excluido de ningún uso médico, kits o composiciones farmacéuticas.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo que no está sustituido o está sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, cuyo heterocicloalquilo fusionado no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres halógeno o haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo que no está sustituido o está sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, cuyo heterocicloalquilo fusionado no está sustituido o está sustituido con un halógeno o haloalquil $C_{1-6}$.

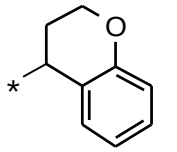
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo que no está sustituido o está sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, cuyo heterocicloalquilo fusionado está opcionalmente sustituido con un Cl-, F-, $CH_3$- y $CF_3$-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un

compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo que no está sustituido o está sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico no sustituido que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O.

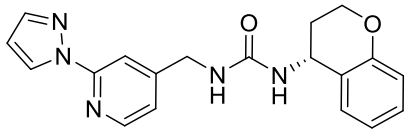
En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo que no está sustituido o está sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es dihidrocromenilo no sustituido.

En una forma de realización más preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es



.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo que no está sustituido o está sustituido como se describe en la presente, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y un ejemplo no limitativo tiene la estructura:

| | | |
|---|---|---|
| 1 | 1-[(4R)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo que no está sustituido o está sustituido como se describe en la

presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, 1 o 2, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, cuyo cicloalquilo en puente está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización, en donde n es 1 o 2, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno.

En algunas formas de realización preferidas, n es 0 o 1.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo que no está sustituido o está sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, cuyo cicloalquilo en puente está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, cuyo cicloalquilo en puente está opcionalmente sustituido con un halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

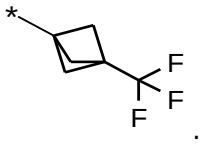
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, cuyo cicloalquilo en puente no está sustituido o está sustituido con un Cl-, F-, $CH_3$- y $CF_3$-

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de biciclo[1.1.1]pentanilo y biciclo[2.2.1]heptanilo no sustituido.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente

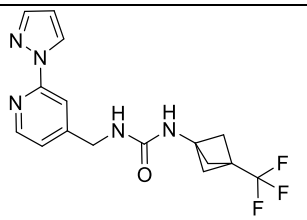
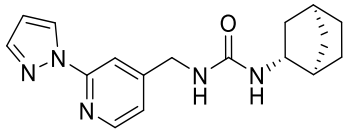
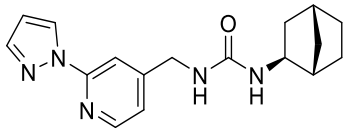
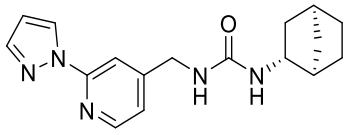
aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es biciclo[1.1.1]pentanilo no sustituido.

En una forma de realización más preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es



.

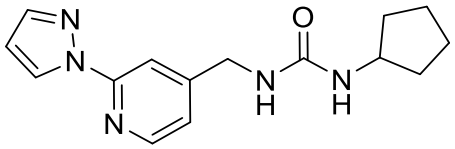
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y los ejemplos no limitativos tienen las estructuras:

| | | |
|---|---|---|
| 6 | 1-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]-3-[3-(trifluorometil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]urea |  |
| 7 | 1-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 15 | 1-[(1S,2S,4R)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| 16 | 1-[(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es

pirazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, 1 o 2, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, 1 o 2, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el compuesto no es:



.

En algunas formas de realización, el compuesto anterior no está excluido de ningún uso médico, kits o composiciones farmacéuticas.

En algunas formas de realización, en donde n es 1 o 2, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno.

En algunas formas de realización preferidas, n es 0 o 1.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización, el cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros no está sustituido.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con un alquil $C_{1-6}$ seleccionado de $CH_3$-, etilo, propilo, 2-propilo (isopropilo), n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y ter-butilo.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con un $CH_3$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyos ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo no están sustituidos o está sustituidos con un $CH_3$-.

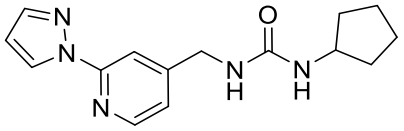
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo no sustituido.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es ciclobutilo no sustituido o ciclopentilo no sustituido.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es ciclopentilo no sustituido.

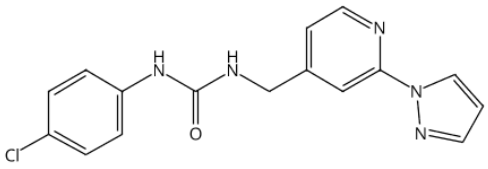
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es

pirazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y un ejemplo no limitativo tiene la estructura:

| | | |
|---|---|---|
| 2 | 1-ciclopentil-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, 1 o 2, y $R^6$ es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, 1 o 2, y $R^6$ es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, haloalquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el compuesto no es:



.

En algunas formas de realización, el compuesto anterior no está excluido de ningún uso médico, kits o composiciones farmacéuticas.

En algunas formas de realización, en donde $R^1$ es pirazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, 1 o 2, y $R^6$ es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, haloalquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, solo para formas de realización relacionadas con el uso

médico, kits o composiciones farmacéuticas.

En algunas formas de realización, en donde n es 1 o 2, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno.

En algunas formas de realización preferidas, n es 0 o 1.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

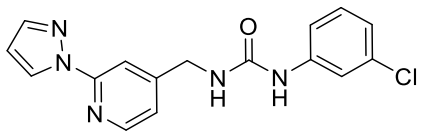
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es fenilo no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es fenilo sustituido con un halógeno.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es fenilo sustituido con un halógeno seleccionado de F-, Cl- o Br-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es fenilo sustituido con un Cl-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y un ejemplo no limitativo tiene la estructura:

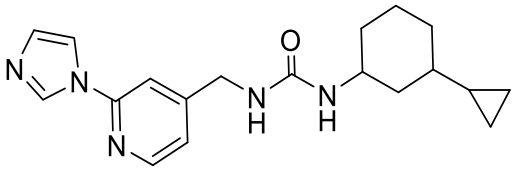
| | | |
|---|---|---|
| 4 | 1-(3-clorofenil)-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |

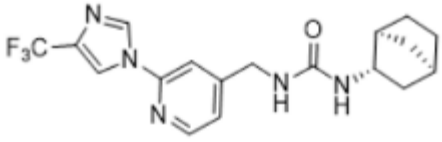
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es imidazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, 1 o 2, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros o un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo en puente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

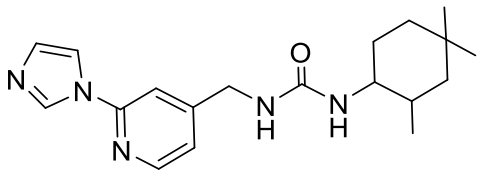
En algunas formas de realización, en donde n es 1 o 2, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno.

En algunas formas de realización preferidas, n es 0 o 1.

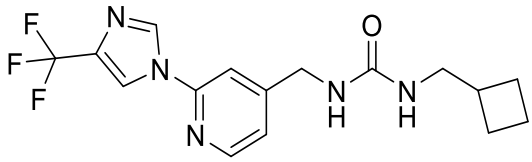
En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es imidazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, 1 o 2, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros o un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo en puente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, cuyo compuesto no se selecciona de:


;


;



; y



.

En algunas formas de realización, el compuesto no está excluido de ningún uso médico, kits o composiciones farmacéuticas.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es imidazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros o un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo en puente no están sustituidos o están sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, cicloalquil $C_{3-6}$, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización más preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es imidazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado no está sustituido o está sustituido con un cicloalquil $C_{3-6}$.

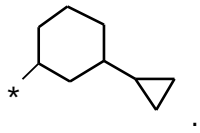
En una forma de realización más preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es imidazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado no está sustituido o está sustituido con un cicloalquil $C_{3-6}$ seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

En una forma de realización más preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en

donde $R^1$ es imidazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado no está sustituido o está sustituido con un ciclopropilo.

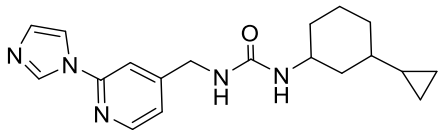
En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es imidazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es ciclohexilo sustituido con un ciclopropilo.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es imidazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es



.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es imidazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y un ejemplo no limitativo tiene la estructura:

| | | |
|---|---|---|
| 8 | 1-(3-ciclopropilciclohexil)-3-[(2-imidazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es imidazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres alquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es imidazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado no está sustituido o está sustituido con tres alquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es imidazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado no está sustituido o está sustituido con tres alquil $C_{1-6}$ seleccionados de $CH_3$-, etilo, propilo, 2-propilo (isopropilo), n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y ter-butilo.

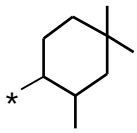
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es imidazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado no está sustituido o está sustituido con tres $CH_3$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es imidazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, que se sustituyen con dos o tres $CH_3$-.

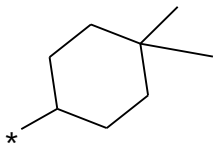
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es imidazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es ciclohexilo sustituido con dos o tres $CH_3$-.

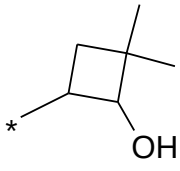
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es imidazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es ciclohexilo sustituido con dos o tres $CH_3$- y uno o dos hidroxi.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es imidazolilo no sustituido o sustituido como se describe, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de:



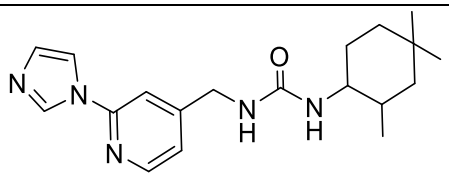
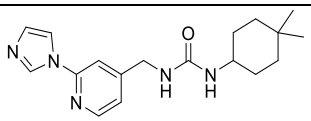
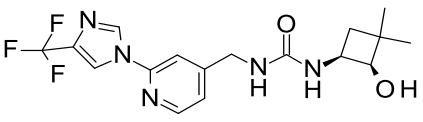
o





.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, $R^1$ es imidazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y los ejemplos no limitativos tienen la estructura:

| | | |
|---|---|---|
| 9 | 1-[(2-imidazol-1-ilpiridin-4-il)metil]-3-(2,4,4-trimetilciclohexil)urea |  |
| 37 | 1-(4,4-dimetilciclohexil)-3-[(2-imidazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| 99 | 1-[rac-(1R,2S)-2-hidroxi-3,3-dimetilciclobutil]-3-[[2-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]piridin-4-il]metil]urea |  |

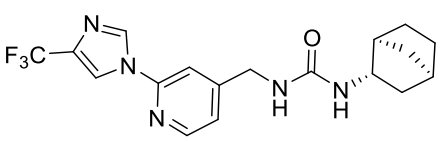
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es imidazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, o un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, que están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es imidazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros no sustituidos.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es imidazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es biciclo[2.2.1]heptanilo no sustituido.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es imidazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros sustituido por tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo y $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, $R^1$ es imidazolilo sustituido o sustituido como se describe en la presente, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y un ejemplo no limitativo tiene la estructura:

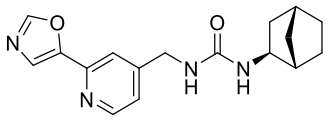
| | | |
|---|---|---|
| 26 | 1-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[[2-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]piridin-4-il]metil]urea |  |

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es oxazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, cuyo cicloalquilo en puente está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

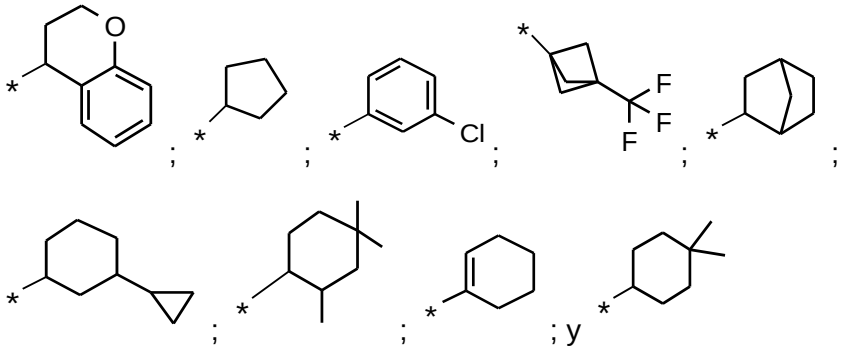
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es oxazolilo no sustituido o sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros no sustituido.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es oxazolilo sustituido con un haloalquil $C_{1-6}$ como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es biciclo[2.2.1]heptanilo no sustituido.

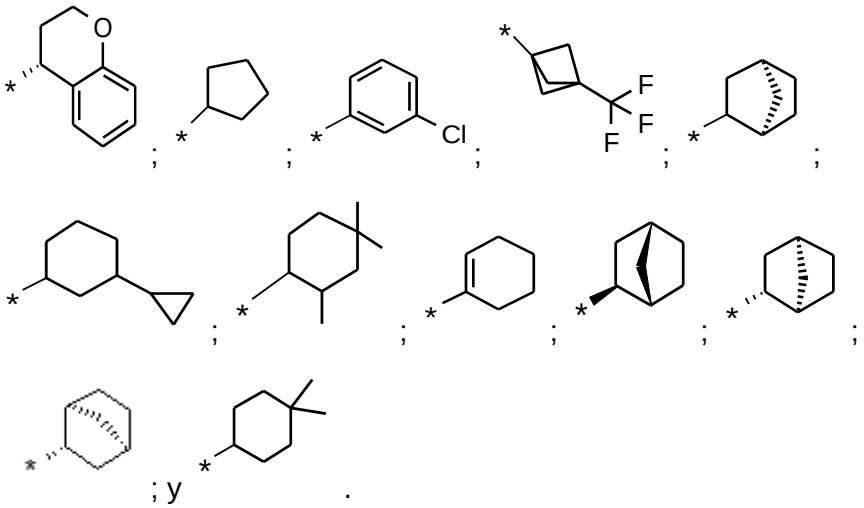
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, $R^1$ es oxazolilo sustituido o sustituido como se describe en la presente, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y un ejemplo no limitativo tiene la estructura:

| | | |
|---|---|---|
| 28 | 1-[[2-(1,3-oxazol-5-il)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |

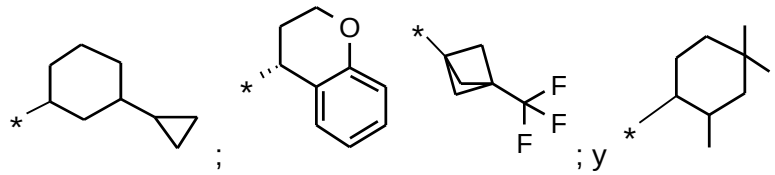
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de pirazolilo, imidazolilo y oxazolilo, que no están sustituidos o están sustituidos como se describe en la presente, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$ y $R^5$ son como se describen en la presente, y $R^6$ se selecciona de:



En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de pirazolilo, imidazolilo y oxazolilo, que no están sustituidos o están sustituidos como se describe en la presente, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$ y $R^5$ son como se describen en la presente, y $R^6$ se selecciona de:

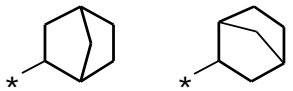


En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de pirazolilo, imidazolilo y oxazolilo, que no están sustituidos o están sustituidos como se describe en la presente, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$ y $R^5$ son como se describen en la presente, y $R^6$ se selecciona de:

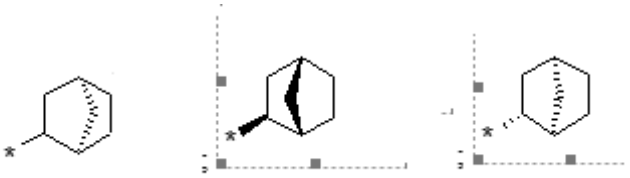


En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se

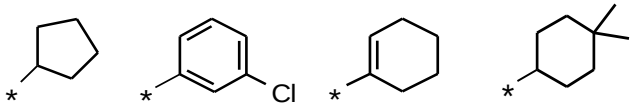
selecciona de pirazolilo, imidazolilo u oxazolilo, que no están sustituidos o están sustituidos como se describe en la presente, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$ y $R^5$ son como se describen en la presente, y $R^6$ se selecciona de:


; y 
.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de pirazolilo, imidazolilo y oxazolilo, que no están sustituidos o están sustituidos como se describe en la presente, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$ y $R^5$ son como se describen en la presente, y $R^6$ se selecciona de:

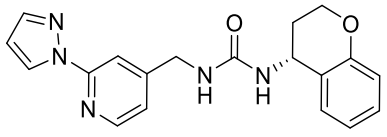

; ; y .

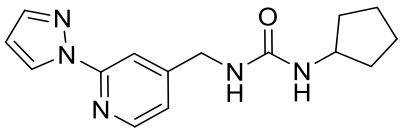
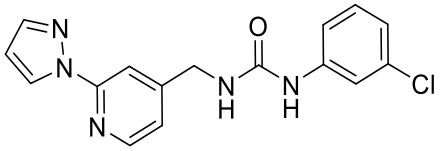
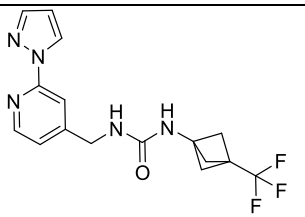
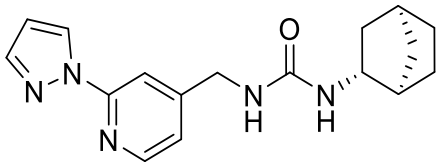
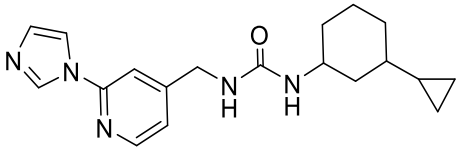
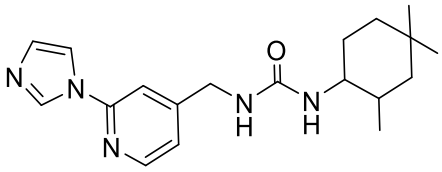
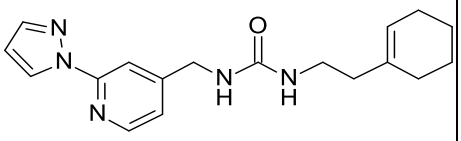
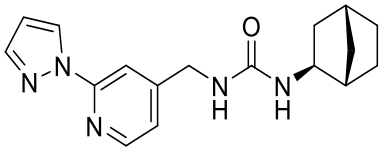
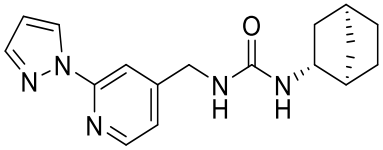
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de pirazolilo, imidazolilo y oxazolilo, que no están sustituidos o están sustituidos como se describe en la presente, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$ y $R^5$ son como se describen en la presente, y $R^6$ se selecciona de:

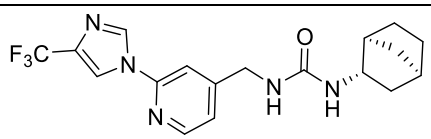
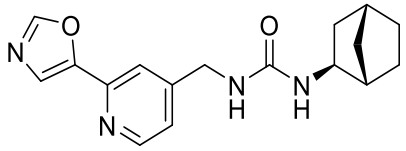
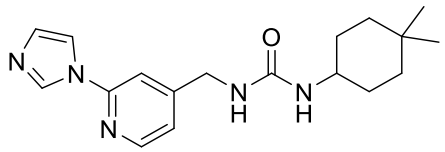
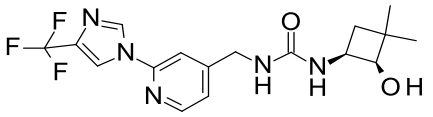


; ; ; y .

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado de pirazolilo, imidazolilo y oxazolilo, que no están sustituidos o están sustituidos como se describe en la presente, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, y $R^6$ son como se describen en la presente, y los ejemplos no limitativos se seleccionan de:

| | | |
|---|---|---|
| 1 | 1-[(4R)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 2 | 1-ciclopentil-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| 4 | 1-(3-clorofenil)-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| 6 | 1-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]-3-[3-(trifluorometil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]urea |  |
| 7 | 1-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 8 | 1-(3-ciclopropilciclohexil)-3-[(2-imidazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| 9 | 1-[(2-imidazol-1-ilpiridin-4-il)metil]-3-(2,4,4-trimetilciclohexil)urea |  |
| 10 | 1-[2-(ciclohexen-1-il)etil]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| 15 | 1-[(1S,2S,4R)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| 16 | 1-[(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 26 | 1-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[[2-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]piridin-4-il]metil]urea |  |
| 28 | 1-[[2-(1,3-oxazol-5-il)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 37 | 1-(4,4-dimetilciclohexil)-3-[(2-imidazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| 99 | 1-[rac-(1R,2S)-2-hidroxi-3,3-dimetilciclobutil]-3-[[2-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]piridin-4-il]metil]urea |  |

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un haloalquil $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un haloalquil $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros y un cicloalquilo de 4-10 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$,

ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un haloalquil $C_{1-6}$ y $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

d) fenilo;

e) alquil $C_{1-6}$, y

e) haloalquil $C_{1-6}$;

en donde el heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquenilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un haloalquil $C_{1-6}$ y $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

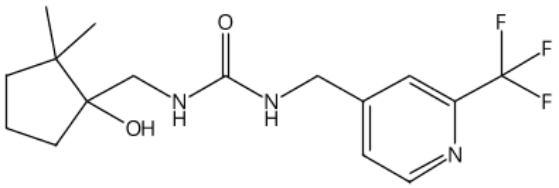
en donde el heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquenilo, cicloalquilo en puente o cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un haloalquil $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_3CH_2$-, $CF_3$-, ciclopropilo, $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

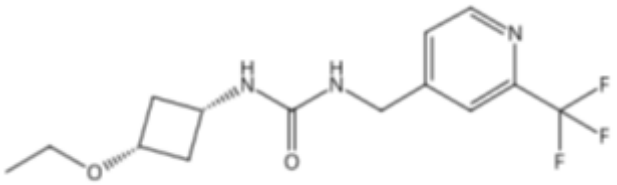
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un haloalquil $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, ciclohexilo,

biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo y $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En algunas formas de realización, en donde $R^1$ es un haloalquil $C_{1-6}$, el compuesto de fórmula (I) no se selecciona de:




; o




.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un haloalquil $C_{1-6}$ seleccionado de $(CH_3)_2CF$-, $CF_3CH_2$-, $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$- o $CHF_2$-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de $CHF_2$-, $CF_3$-, $CF_3CH_2$- y $CH_3CF_2$-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3CF_2$-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un

compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2$-,

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3$-,

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2$-,

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de $(CH_3)_2CF$-, $CF_3CH_2$-, $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$- y $CHF_2$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, 1 o 2, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, o un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, en donde el cicloalquilo en puente, o cicloalquilo monocíclico saturado, están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de $(CH_3)_2CF$-, $CF_3CH_2$-, $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$- y $CHF_2$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, 1 o 2, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, o un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, en donde el cicloalquilo en puente, o cicloalquilo monocíclico saturado, están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización, cuando n es 1 o 2, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno.

En algunas formas de realización, n es 0 o 1.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de $(CH_3)_2CF$-, $CF_3CH_2$-, $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$- o $CHF_2$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, o un cicloalquilo

monocíclico saturado de 4-6 miembros, en donde el cicloalquilo en puente, o cicloalquilo monocíclico saturado, están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de $CF_3$-, $CHF_2$-, $CF_3CH_2$- y $CH_3CF_2$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente no sustituido de 4-10 miembros.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de $CF_3$-, $CHF_2$-, $CF_3CH_2$- y $CH_3CF_2$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un biciclo[1.1.1]pentanilo y biciclo[2.2.1]heptanilo no sustituido.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de $CF_3$-, $CHF_2$-, $CF_3CH_2$- y $CH_3CF_2$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un biciclo[2.2.1]heptanilo no sustituido.

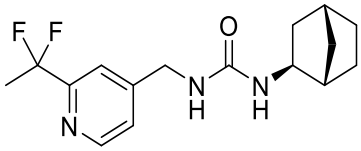
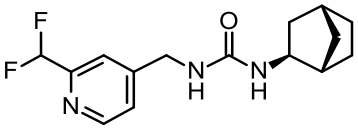
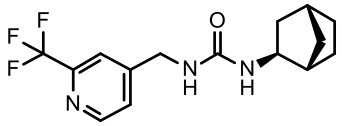
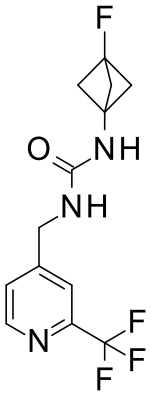
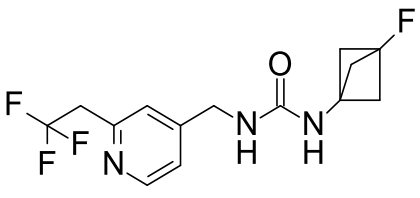
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de $CF_3$-, $CHF_2$-, $CF_3CH_2$- y $CH_3CF_2$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de biciclo[1.1.1]pentanilo y biciclo[2.2.1]heptanilo, que están sustituidos con uno o dos halógenos, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

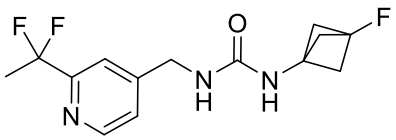
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de $CF_3$-, $CHF_2$-, $CF_3CH_2$- y $CH_3CF_2$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es biciclo[1.1.1]pentanilo y biciclo[2.2.1]heptanilo, que están sustituidos con uno o dos F- o $CF_3$-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de $CF_3$-, $CHF_2$-, $CF_3CH_2$- y $CH_3CF_2$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un biciclo[2.2.1]heptanilo no sustituido.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de $CF_3$-, $CHF_2$-, $CF_3CH_2$- y $CH_3CF_2$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es biciclo[1.1.1]pentanilo y biciclo[2.2.1]heptanilo, que están sustituidos con uno o dos F- o $CF_3$-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un haloalquil $C_{1-6}$, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y los ejemplos no limitativos se seleccionan de:

| | | |
|---|---|---|
| 33 | 1-[[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 35 | 1-[[2-(difluorometil)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 36 | 1-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 153 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 159 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 200 | 1-[[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea |  |

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de $CF_3$-, $CHF_2$-, $CF_3CH_2$- y $CH_3CF_2$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de $CF_3$-, $CHF_2$-, $CF_3CH_2$- y $CH_3CF_2$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con un haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de $CF_3$-, $CHF_2$-, $CF_3CH_2$- y $CH_3CF_2$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo se sustituyen con un haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de $CF_3$-, $CHF_2$-, $CF_3CH_2$- y $CH_3CF_2$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo se sustituyen con un haloalquil $C_{1-6}$ seleccionado de $(CH_3)_2CF$-, $CF_3CH_2$-, $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$- y $CHF_2$-.

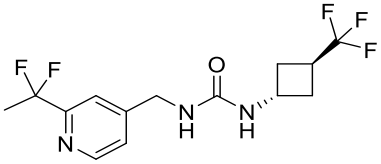
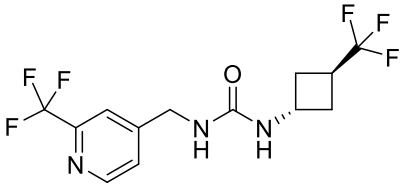
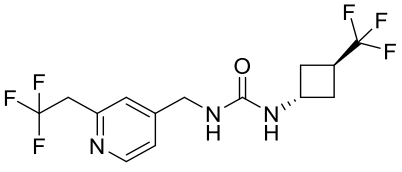
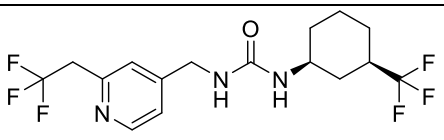
En una forma de realización más preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de $CF_3$-, $CHF_2$-, $CF_3CH_2$- y $CH_3CF_2$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0,

y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo se sustituyen con un $CF_3$-.

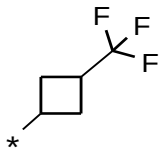
En una forma de realización más preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es ciclobutilo sustituido con un $CF_3$-.

En una forma de realización más preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de $CF_3$-, $CHF_2$-, $CF_3CH_2$- y $CH_3CF_2$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo no sustituido.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un haloalquil $C_{1-6}$, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y los ejemplos no limitativos se seleccionan de:

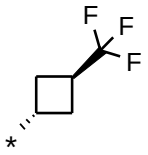
| | | |
|---|---|---|
| 57 | 1-[[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 58 | 1-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]-3-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 64 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 276 | 1-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros que tiene la estructura:



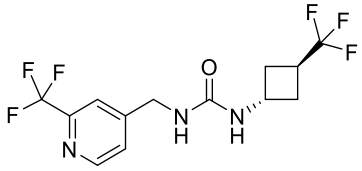
.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros que tiene la estructura:

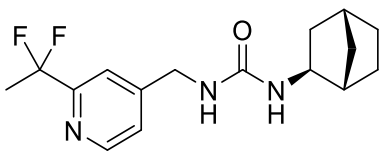


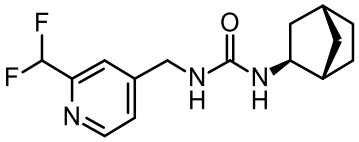
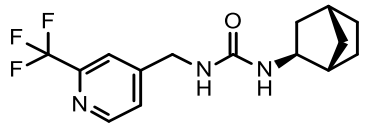
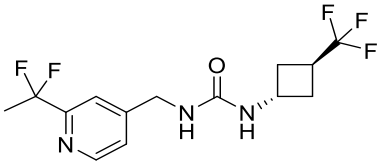
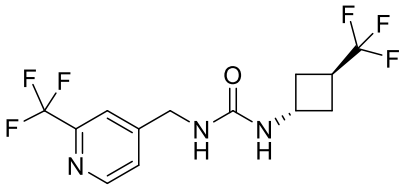
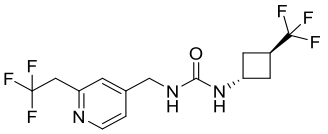
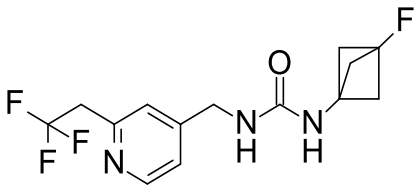
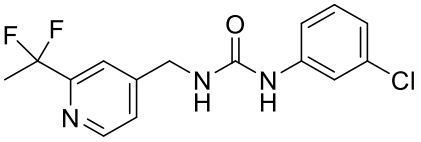
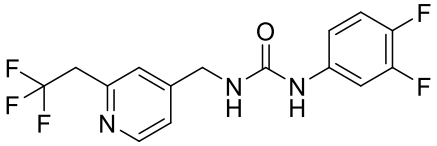
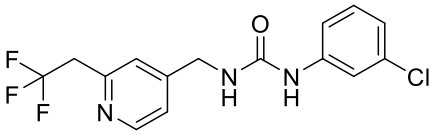
.

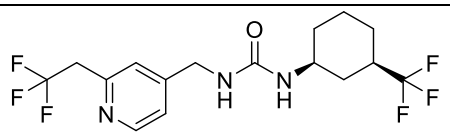
En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un haloalquil $C_{1-6}$, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y un ejemplo no limitativo tiene la estructura:

| | | |
|---|---|---|
| 58 | 1-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]-3-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]metil]urea |  |

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un haloalquil $C_{1-6}$, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y los ejemplos no limitativos se seleccionan de:

| | | |
|---|---|---|
| 33 | 1-[[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 35 | 1-[[2-(difluorometil)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 36 | 1-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 57 | 1-[[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 58 | 1-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]-3-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 64 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 159 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 231 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 274 | 1-(3,4-difluorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 275 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 276 | 1-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros y un cicloalquilo de 4-10 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano, y $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un

átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

d) fenilo;

e) alquil $C_{1-6}$; y

f) haloalquil $C_{1-6}$;

en donde el heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquenilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano, y $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6

miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

en donde el heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico; heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano y se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_3CH_2$-, $CF_3$-, ciclopropilo, $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano, y $R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_3CH_2$-, $CF_3$-, ciclopropilo, $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un

compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano, y $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y n es 0, 1 o 2.

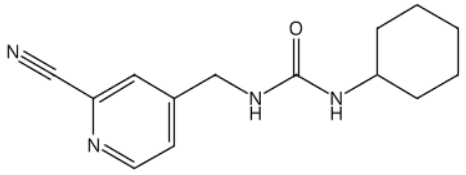
En algunas formas de realización, cuando n es 1 o 2, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno.

En algunas formas de realización, es 0 o 1.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y n es 0.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, o un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo en puente o cicloalquilo monocíclico saturado están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización del compuesto de fórmula (I), en donde $R^1$ es ciano, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, o un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo en puente o cicloalquilo monocíclico saturado están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, y el compuesto no es:




.

En algunas formas de realización, el compuesto anterior no está excluido de ningún

uso médico, kits o composiciones farmacéuticas.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, o un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo en puente o cicloalquilo monocíclico saturado están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, o un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo en puente o cicloalquilo monocíclico saturado están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres alquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, o un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo en puente o cicloalquilo monocíclico saturado están opcionalmente sustituidos con tres alquil $C_{1-6}$.

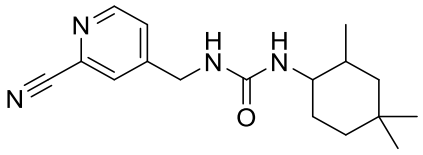
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido o está sustituido con tres alquil $C_{1-6}$ seleccionados de $CH_3$-, etilo, propilo, 2-propilo (isopropilo), n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y ter-butilo.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con tres alquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con tres $CH_3$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es ciclohexilo, cuyo ciclohexilo está sustituido con tres $CH_3$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, y $R^6$ son como se describen en la presente, y un ejemplo no limitativo es:

| | | |
|---|---|---|
| 5 | 1-[(2-cianopiridin-4-il)metil]-3-(2,4,4-trimetilciclohexil)urea |  |

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros seleccionado de biciclo[1.1.1]pentanilo y biciclo[2.2.1]heptanilo que están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

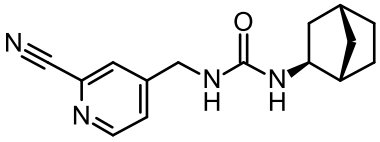
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un

compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros no sustituido.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de biciclo[1.1.1]pentanilo y biciclo[2.2.1]heptanilo no sustituido.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un biciclo[2.2.1]heptanilo no sustituido.

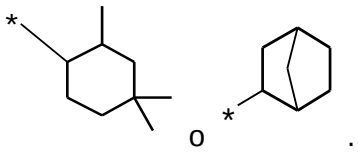
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y un ejemplo no limitativo es:

| | | |
|---|---|---|
| 34 | 1-[(2-cianopiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |

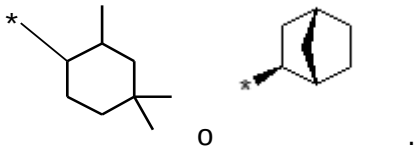
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros o cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros que está opcionalmente sustituido con tres $CH_{3-}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros o un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros que están opcionalmente sustituidos como se describe en la presente, y en donde los ejemplos no limitativos de las

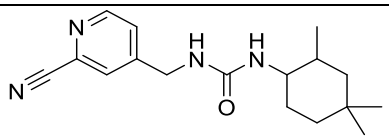
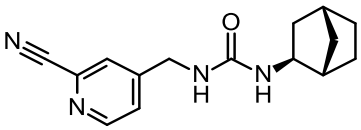
estructuras de $R^6$ son:



En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros o un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros no sustituido que está sustituido con tres $CH_3$-, y en donde los ejemplos no limitativos de las estructuras de $R^6$ son:



En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es ciano, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y los ejemplos no limitativos se seleccionan de:

| | | |
|---|---|---|
| 5 | 1-[(2-cianopiridin-4-il)metil]-3-(2,4,4-trimetilciclohexil)urea |  |
| 34 | 1-[(2-cianopiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cianoalcoxi $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es

cianoalcoxi $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es cianoalcoxi $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros y un cicloalquilo de 4-10 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cianoalcoxi $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

d) fenilo;

e) alquil $C_{1-6}$; y

f) haloalquil $C_{1-6}$;

en donde el heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquenilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cianoalcoxi $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

en donde el heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico; heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de

fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cianoalcoxi $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_3CH_2$-, $CF_3$-, ciclopropilo, $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es cianoalcoxi $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_3CH_2$-, $CF_3$-, ciclopropilo, $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cianoalcoxi $C_{1-6}$, y $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es cianoalcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y n es 0, 1 o 2.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es cianoalcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y n es 0.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de

fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es cianoalcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es cianoalcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$ son como se definen en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es cianoalcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$ son como se definen en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es cianoalcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

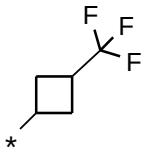
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cianoalcoxi $C_{1-6}$ seleccionado de NC-$CH_2O$-, NC-$CH_2CH_2O$- y NC$CH_2CH_2CH_2O$-.

En una forma de realización preferida, el cianoalcoxi $C_{1-6}$ es NC-$CH_2O$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es NC-$CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es ciclobutilo sustituido con un haloalquil $C_{1-6}$.

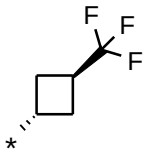
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es NC-$CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es ciclobutilo sustituido con un $CF_3$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es NC-$CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ tiene la estructura:



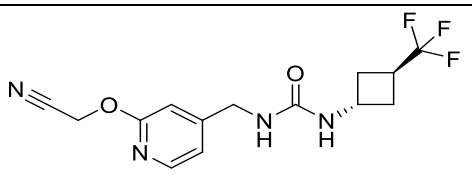
.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es NC-$CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ tiene la estructura:



.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es cianoalcoxi $C_{1-6}$, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, y $R^6$ son como se describen en la presente, y un ejemplo no limitativo tiene la estructura:

| | | |
|---|---|---|
| 63 | 1-[[2-(cianometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es cianoalcoxi $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de

fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es alcoxi $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es alcoxi $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros y un cicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un alcoxi $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

d) fenilo; y

e) haloalquil $C_{1-6}$;

en donde el heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquenilo, cicloalquilo en puente o cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un alcoxi $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

en donde el heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico; heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un

alcoxi $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

en donde el heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico; heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un alcoxi $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros

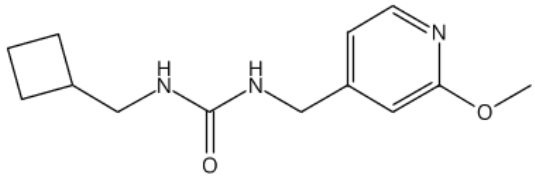
monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

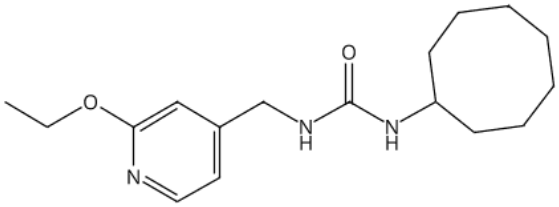
en donde el heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$- y $CF_3$-.

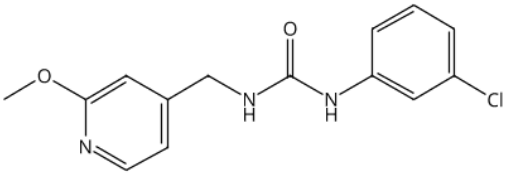
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un alcoxi $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_3CH_2$-, $CF_3$-, ciclopropilo, $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

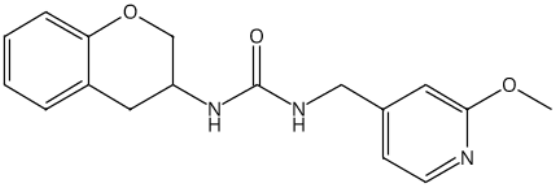
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es alcoxi $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_3CH_2$-, $CF_3$-, ciclopropilo, $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

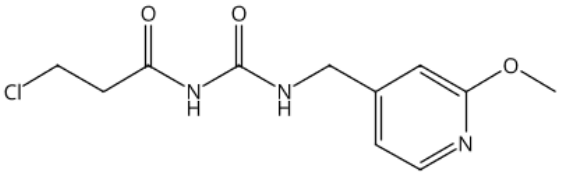
En algunas formas de realización, algunos compuestos como se describen a continuación, en donde $R^1$ es alcoxi $C_{1-6}$, se excluyen de los compuestos de fórmula (I):

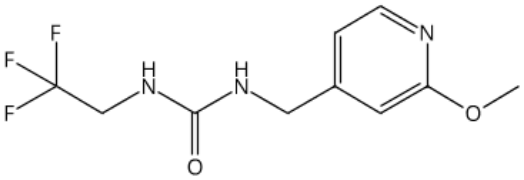


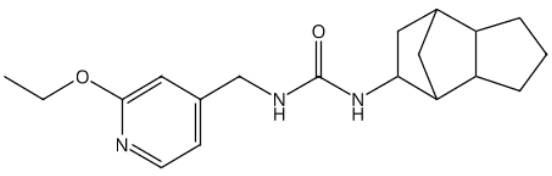












.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de

fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es alcoxi $C_{1-6}$ seleccionado de $CH_3O$-, $CH_3CH_2O$-, $CH_3CH_2CH_2O$- y $(CH_3)_3CO$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3O$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un alcoxi $C_{1-6}$, y $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es alcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y n es 0, 1 o 2.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es alcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, 1 o 2, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es alcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

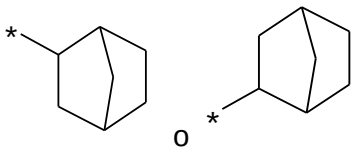
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es alcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros seleccionado de biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo y biciclo[2.2.2]octanilo, que están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es

$CH_3O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, cuyo cicloalquilo en puente no está sustituido.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un biciclo[2.2.1]heptanilo no sustituido.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ tiene la estructura:

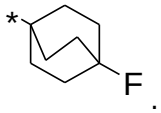


En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, cuyo cicloalquilo en puente está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es biciclo[2.2.2]octanilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es biciclo[2.2.2]octanilo opcionalmente sustituido con uno o dos F- o $CF_3$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ tiene la estructura:



En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es alcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, 1 o 2, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es alcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es alcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, que están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo no está sustituido.

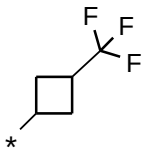
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es

$CH_3O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y haloalquil $C_{1-6}$.

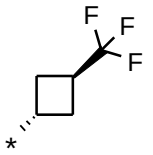
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo opcionalmente sustituidos con uno o dos F- o $CF_3$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ tiene la estructura:



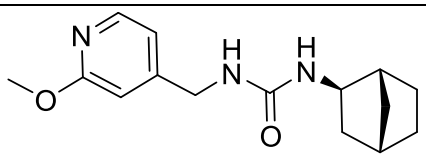
.

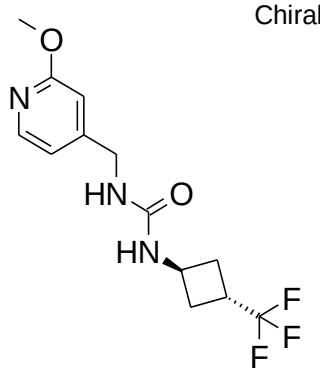
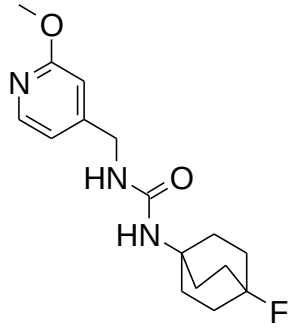
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ tiene la estructura:



.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es alcoxi $C_{1-6}$, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y los ejemplos no limitativos tienen la estructura:

| | | |
|---|---|---|
| 14 | 1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 128 | 1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea | Chiral  |
| 129 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]urea |  |

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es halógeno.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es halógeno, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es halógeno, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros y un cicloalquilo de 4-10 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi,

hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es halógeno, y $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

d) fenilo;

e) alquil $C_{1-6}$; y

f) haloalquil $C_{1-6}$;

en donde el heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquenilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es halógeno, y $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

en donde el heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico; heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es halógeno, y $R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo y $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un halógeno, y $R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo y $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es halógeno seleccionado de Cl-, Br- y F-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es Br-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es halógeno, y $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es halógeno, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y n es 0, 1 o 2.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es halógeno, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y n es 0.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es halógeno, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, 1 o 2, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

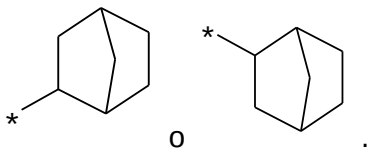
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es halógeno, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es halógeno, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros seleccionado de biciclo[1.1.1]pentanilo y biciclo[2.2.1]heptanilo, cuyo biciclo[1.1.1]pentanilo y biciclo[2.2.1]heptanilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es Br-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, cuyo cicloalquilo en puente no está sustituido.

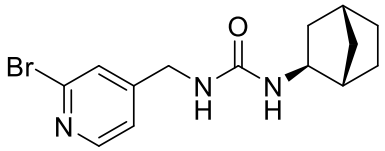
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es Br-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un biciclo[2.2.1]heptanilo que no está sustituido.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es Br-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ tiene la estructura:




o .

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es alcoxi $C_{1-6}$, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, y $R^6$ son como se describen en la presente, y un ejemplo no limitativo tiene la estructura:

| | | |
|---|---|---|
| 27 | 1-[(2-bromopiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros y un cicloalquilo de 4-10 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende

dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

d) fenilo;

e) alquil $C_{1-6}$; y

f) haloalquil $C_{1-6}$;

en donde el heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquenilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

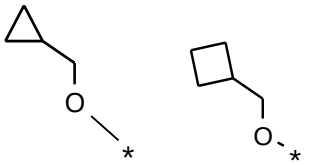
en donde el heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico; heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_3CH_2$-, $CF_3$-, ciclopropilo, $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

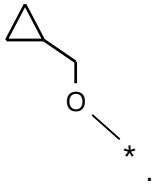
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_3CH_2$-, $CF_3$-, ciclopropilo, $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^{1,}$ el cicloalcoxi $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ se selecciona de ciclopropilmetoxi y ciclobutilmetoxi.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de 2-ciclopropilmetoxi o 2-ciclobutilmetoxi.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$, un cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ tiene la estructura  o .

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ tiene la estructura

 .

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, y $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cicloalquilalcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y n es 0, 1 o 2.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y n es 0.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con un halógeno o haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con un haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con un haloalquil $C_{1-6}$ seleccionado de $(CH_3)_2CF$-, $CF_3CH_2$-, $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$- y $CHF_2$-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con un $CF_3$-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros

seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con un $CF_3$-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es ciclobutilo, cuyo ciclobutilo está opcionalmente sustituido con un $CF_3$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ como se describe en la presente, y $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y n es 0.

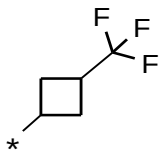
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con un haloalquil $C_{1-6}$ como se define en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con un haloalquil $C_{1-6}$ como se define en la presente.

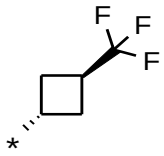
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es ciclobutilo opcionalmente sustituido con un $CF_3$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y n es 0, y $R^6$ tiene la estructura:



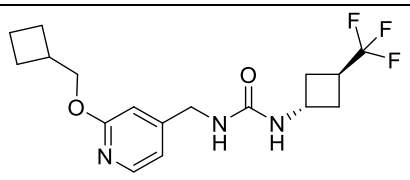
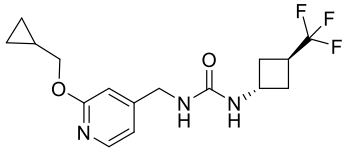
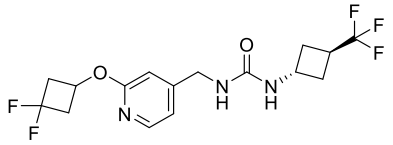
.

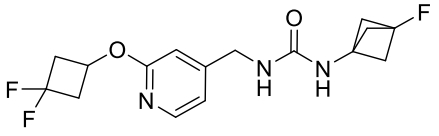
En particular, $R^6$ tiene la estructura:



.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y los ejemplos no limitativos se seleccionan de:

| | | |
|---|---|---|
| 54 | 1-[[2-(ciclobutilmetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 55 | 1-[[2-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 209 | 1-[[2-(3,3-difluorociclobutil)oxipiridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3- |  |

| | | |
|---|---|---|
| | (trifluorometil)ciclobutil]urea | |
| 224 | 1-[[2-(3,3-difluorociclobutil)oxipiridin-4-il]metil]-3-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea |  |

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un heterocicliloxi de 4-6 miembros.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es heterocicliloxi de 4-6 miembros, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es heterocicliloxi de 4-6 miembros, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros y un cicloalquilo de 4-10 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es heterocicliloxi de 4-6 miembros, y $R^6$ se selecciona de:

alcoxi $_6$, y $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de

un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

d) fenilo;

e) alquil $C_{1-6}$; y

f) haloalquil$_6$;

en donde el heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquenilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es heterocicliloxi de 4-6 miembros, y $R^6$ se selecciona de:

un alcoxi $_6$, y $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende

dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

en donde el heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico; heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un heterocicliloxi de 4-6 miembros, y $R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_3CH_2$-, $CF_3$-, ciclopropilo, $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

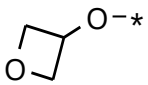
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es heterocicliloxi de 4-6 miembros, y $R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo,

hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_3CH_2$-, $CF_3$-, ciclopropilo, $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un oxetaniloxi que está opcionalmente sustituido con un $CF_3$- o F-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un oxetaniloxi no sustituido.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es oxetan-3iloxi no sustituido con la estructura;



.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es oxetaniloxi no sustituido, y $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es oxetaniloxi no sustituido, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y n es 0.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es oxetaniloxi no sustituido, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con uno o dos alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es oxetaniloxi no sustituido, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con uno o dos alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es oxetaniloxi no sustituido, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con uno o dos alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es oxetaniloxi no sustituido, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cuyo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es oxetaniloxi no sustituido, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con dos haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ oxetaniloxi no sustituido, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con dos haloalquil $C_{1-6}$ seleccionados de $(CH_3)_2CF$-, $CF_3CH_2$-, $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$- o $CHF_2$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es oxetaniloxi no sustituido, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con dos alquil $C_{1-6}$.

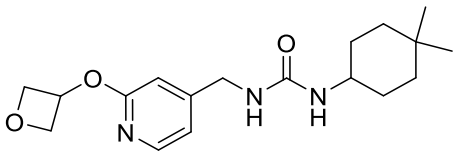
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de

fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es oxetaniloxi no sustituido, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros sustituido con dos alquil $C_{1-6}$ seleccionados de $CH_3$-, etilo, propilo, 2-propilo (isopropilo), n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y ter-butilo.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es oxetaniloxi no sustituido, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es ciclohexilo opcionalmente sustituido con dos $CH_3$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es oxetan-3iloxi, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es ciclohexilo opcionalmente sustituido con dos $CH_3$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un heterocicliloxi de 4-6 miembros, n, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y un ejemplo no limitativo tiene la estructura:

| | | |
|---|---|---|
| 18 | 1-(4,4-dimetilciclohexil)-3-[[2-(oxetan-3-iloxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un haloalcoxi $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un haloalcoxi $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-}$

$_{6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros y un cicloalquilo de 4-10 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un haloalcoxi $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de:

alcoxi $_{6}$, y $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

d) fenilo;

e) alquil $C_{1-6}$; y

f) haloalquil $C_{1-6}$;

en donde el heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, heterocicloalquilo

en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquenilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un haloalcoxi $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de:

alcoxi $_6$, y $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

en donde el heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico; heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un haloalcoxi $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo,

biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_3CH_2$-, $CF_3$-, ciclopropilo, $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_3CH_2$-, $CF_3$-, ciclopropilo, $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un haloalcoxi $C_{1-6}$ seleccionado de $CHF_2O$-, $CH_2FO$-, $CF_3CH_2O$-, $CF_2HCH_2O$-, $CH_3CF_2CH_2O$- y $CH_3CFHCH_2O$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente

aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_2FO$-.

En otra forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_2HCH_2O$-.

En otra forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3CF_2CH_2O$-.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3CFHCH_2O$-.

En algunas formas de realización, cuando $CF_3CH_2O$-, el compuesto de fórmula (I) excluye compuestos para los cuales $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 2, en el primer par de $R^4$ y $R^5$, ambos son hidrógeno y, en el segundo par de $R^4$ y $R^5$, uno es hidrógeno y el otro es hidroxi, y $R^6$ es alquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización, cuando $CF_3CH_2O$-, el compuesto de fórmula (I) excluye compuestos para los cuales $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 2, en el primer par de $R^4$ y $R^5$, ambos son hidrógeno y, en el segundo par de $R^4$ y $R^5$, uno es hidrógeno y el otro es hidroxi, y $R^6$ es ter-butilo.

En algunas formas de realización, cuando $CF_3CH_2O$-, el compuesto de fórmula (I) excluye compuestos para los cuales $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 2, en el primer par de $R^4$ y $R^5$, ambos son hidrógeno y, en el segundo par de $R^4$ y $R^5$, ambos son hidrógeno, y $R^6$ es alquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización, cuando $CF_3CH_2O$-, el compuesto de fórmula (I) excluye compuestos para los cuales $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 3, en donde, en el primer y segundo par de $R^4$ y $R^5$, tanto $R^4$ como $R^5$ son hidrógeno y, el tercer par de $R^4$ y $R^5$, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido, y $R^6$ es

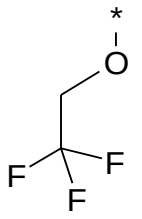
haloalquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización, cuando $CF_3CH_2O$-, el compuesto de fórmula (I) excluye compuestos para los cuales $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 3, en donde, en el primer par de $R^4$ y $R^5$, tanto $R^4$ como $R^5$ son hidrógeno, en el segundo par de $R^4$ y $R^5$, uno es hidrógeno y el otro es hidroxi y, el tercer par de $R^4$ y $R^5$, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido, y $R^6$ es haloalquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización, cuando $CF_3CH_2O$-, el compuesto de fórmula (I) excluye compuestos para los cuales $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 3, en donde, en el primer y segundo par de $R^4$ y $R^5$, tanto $R^4$ como $R^5$ son hidrógeno y, el tercer par de $R^4$ y $R^5$, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido, y $R^6$ es $CF_3$-.

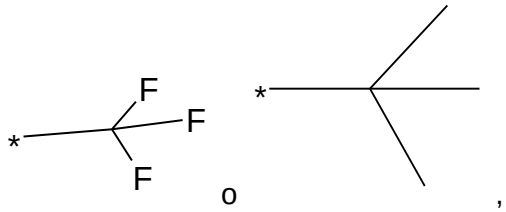
En algunas formas de realización, cuando $CF_3CH_2O$-, el compuesto de fórmula (I) excluye compuestos donde se aplica todo lo siguiente:

$R^1$ es




,

$R^6$ es:




,

n es 2 y $R^4$ y $R^5$ son (i) todos hidrógeno o (ii) dentro del primer par de $R^4$ y $R^5$, tanto $R^4$ como $R^5$ son hidrógeno y, dentro del segundo par de $R^4$ y $R^5$, uno es hidrógeno y el otro es hidroxi.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es

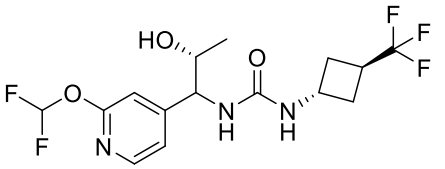
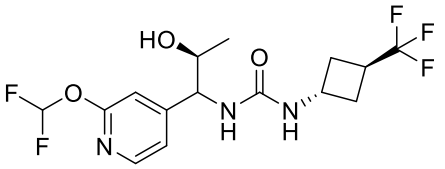
haloalcoxi $C_{1-6}$ y uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$ seleccionado de $CHF_2O$-, $CF_3CH_2O$-, $CF_2HCH_2O$-, $CH_3CF_2CH_2O$- y $CH_3CFHCH_2O$-, y uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el hidroxialquil $C_{1-6}$ es lineal.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el hidroxialquil $C_{1-6}$ es ramificado.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde los compuestos tienen la estructura:

| | | |
|---|---|---|
| 286 | 1-[(2R)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 287 | 1-[(2S)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, y $R^3$ es hidroxialquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, y $R^3$ es hidroxialquil $C_{1-6}$ seleccionado de $HOCH_2$-, $HOCH(CH_3)$-, $HOCH_2CH_2$-, $HOCH_2CH_2CH_2$- y $HOCH_2CH_2CH_2CH_2$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, y $R^3$ es $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, y $R^3$ es $HOCH(CH_3)$-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH(CH_3)$-, $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-, y n es 0, 1 o 2.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH(CH_3)$-, $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-, y n es 0.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH(CH_3)$-, $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH_2$-, n es 0, y $R^6$ se

selecciona de un cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, cuyo cicloalquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH_2$-, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y fenilo, cuyo cicloalquilo en puente o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH_2$-, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 7-10 miembros, cuyo cicloalquilo en puente está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH_2$-, n es 0, y $R^6$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH_2$-, n es 0, y $R^6$ es fenilo, cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH_2$- y n es 0, y $R^6$ se selecciona de biciclo[2.2.2]octanilo y fenilo, cuyo biciclo[2.2.2]octanilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH_2$- y n es 0, y $R^6$ se selecciona de biciclo[2.2.2]octanilo y fenilo, cuyo biciclo[2.2.2]octanilo o fenilo están

opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH_2$- y n es 0, y $R^6$ es biciclo[2.2.2]octanilo, cuyo biciclo[2.2.2]octanilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH_2$- y n es 0, y $R^6$ se selecciona de biciclo[2.2.2]octanilo y fenilo, cuyo biciclo[2.2.2]octanilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con un halógeno seleccionado de Cl-, F- y Br-.

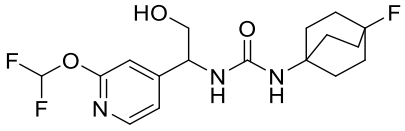
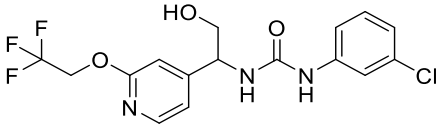
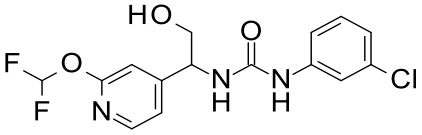
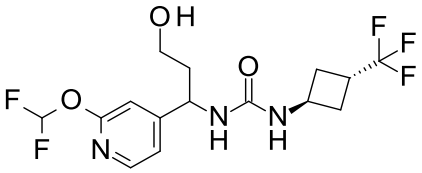
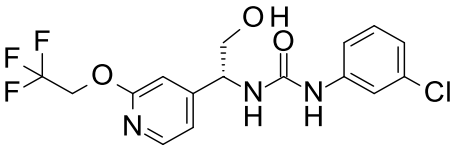
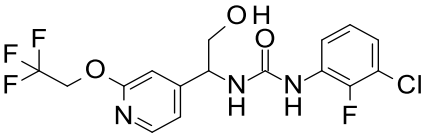
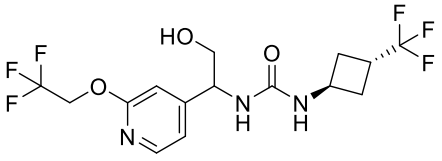
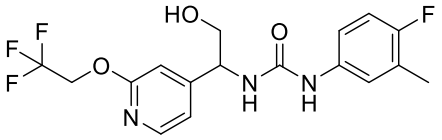
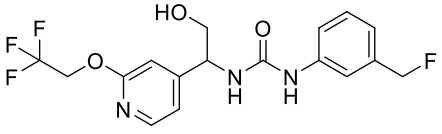
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH_2$- y n es 0, y $R^6$ se selecciona de biciclo[2.2.2]octanilo y fenilo, cuyo biciclo[2.2.2]octanilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con un haloalquil $C_{1-6}$ seleccionado de $(CH_3)_2CF$-, $CF_3CH_2$-, $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$- o $CHF_2$-.

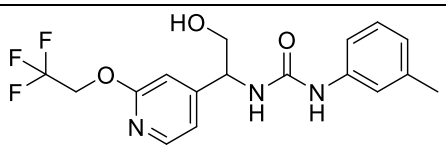
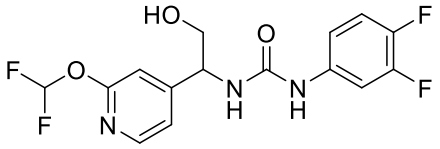
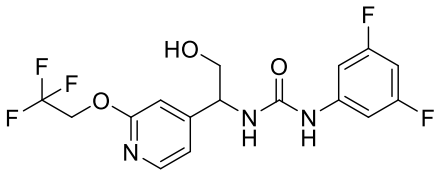
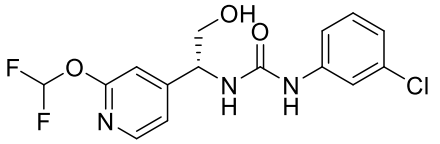
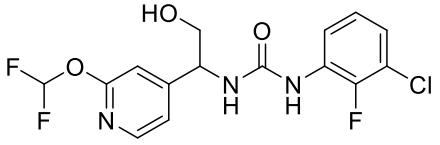
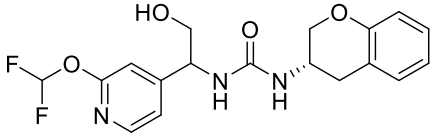
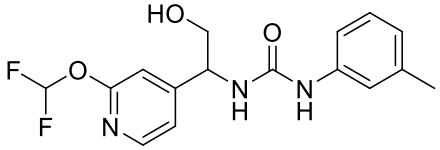
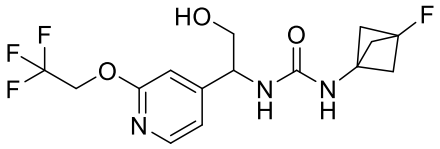
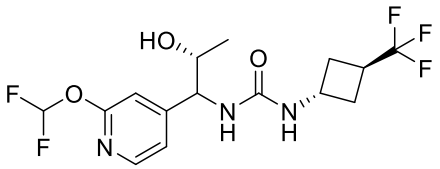
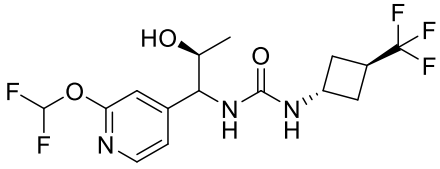
En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH_2$- y n es 0, y $R^6$ se selecciona de biciclo[2.2.2]octanilo y fenilo, cuyo biciclo[2.2.2]octanilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con un Cl-, F- o $CF_3$-.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH_2$- y n es 0, y $R^6$ se selecciona de biciclo[2.2.2]octanilo y fenilo no sustituido.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es hidroxialquil $C_{1-6}$, n, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se

describen en la presente, y los ejemplos no limitativos se seleccionan de:

| | | |
|---|---|---|
| 85 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 91 | 1-(3-clorofenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 97 | 1-(3-clorofenil)-3-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 117 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-3-hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 145 | 1-(3-clorofenil)-3-[(1R)-2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 150 | 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 185 | 1-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 205 | 1-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 232 | 1-[3-(fluorometil)fenil]-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 233 | 1-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]-3-(3-metilfenil)urea |  |
| 240 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(3,4-difluorofenil)urea |  |
| 256 | 1-(3,5-difluorofenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 263 | rel-1-(3-clorofenil)-3-[(1R)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 270 | 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 278 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-[(3S)-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il]urea |  |
| 280 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(3-metilfenil)urea |  |
| 283 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 286 | 1-[(2R)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 287 | 1-[(2S)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al cual están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, 2 o 3, y $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al cual están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros.

El cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros se puede formar con $R^4$ y $R^5$ de pares 1, 2 o 3. Los pares restantes de $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, y $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al cual están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 2, y el primer par de $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, y el segundo par de $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno.

En algunas formas de realización, el cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros formado no está sustituido.

En algunas formas de realización, el cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, en particular ciclopropilo, formado está sustituido con uno, dos, tres o cuatro, preferentemente uno o dos, sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, haloalquil $C_{1-6}$ e hidroxi.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, y $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, y $R^6$ se

selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, y $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros y un cicloalquilo de 4-10 miembros, y en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 2, y el primer par de $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, y el segundo par de $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 2, y el primer par de $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, y el segundo par de $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros y un cicloalquilo de 4-10 miembros, y en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de

halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, y $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, y $R^6$ se selecciona de un alquil $C_{1-6}$ y/o un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 2, el primer par de $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, y el segundo par de $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de un alquil $C_{1-6}$ y/o un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En las formas de realización anteriores, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$ seleccionado de $CHF_2O$-, $CF_3CH_2O$-, $CF_2HCH_2O$-, $CH_3CF_2CH_2O$- y $CH_3CFHCH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1 o 2, y $R^4$ y $R^5$ son como se describen en la presente, y $R^6$ se selecciona de un alquil $C_{1-6}$ y un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sus tituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1 o 2, $R^4$ y $R^5$ son como se describen en

la presente, y $R^6$ se selecciona de un alquil $C_{1-6}$ y un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros no sustituido.

En una forma de realización más preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1 o 2, $R^4$ y $R^5$ son como se describen en la presente, y $R^6$ es un alquil $C_{1-6}$ seleccionado de $CH_3$-, etilo, propilo, 2-propilo (isopropilo), n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y ter-butilo.

En una forma de realización más preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1 o 2, $R^4$ y $R^5$ son como se describen en la presente, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

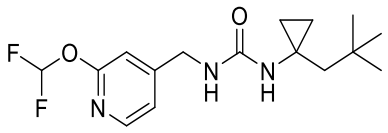
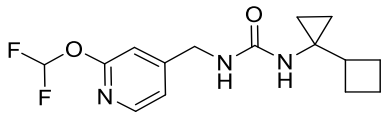
En una forma de realización más preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1 o 2, $R^4$ y $R^5$ son como se describen en la presente, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$- y $CF_3$-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1 o 2, $R^4$ y $R^5$ son como se describen en la presente, y $R^6$ es ter-butilo o ciclobutilo, cuyo ciclobutilo está opcionalmente sustituido como se describe en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1 o 2, $R^4$ y $R^5$ son como se describen en la presente, y $R^6$ es ter-butilo.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1 o 2, $R^4$ y $R^5$ son como se describen en la presente, y $R^6$ es ciclobutilo no sustituido.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$, preferentemente $CHF_2O$-, $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, n, $R^2$, $R^3$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y los ejemplos no limitativos se seleccionan de:

| | | |
|---|---|---|
| 44 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[1-(2,2-dimetilpropil)ciclopropil]urea |  |
| 50 | 1-(1-ciclobutilciclopropil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-.

En algunas formas de realización, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, el compuesto de fórmula (I) excluye compuestos para los cuales $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 2, en el primer par de $R^4$ y $R^5$, ambos son hidrógeno y, en el segundo par de $R^4$ y $R^5$, uno es hidrógeno y el otro es hidroxi, y $R^6$ es alquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, el compuesto de fórmula (I) excluye compuestos para los cuales $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 2, en el primer par de $R^4$ y $R^5$, ambos son hidrógeno y, en el segundo par de $R^4$ y $R^5$, uno es hidrógeno y el otro es hidroxi, y $R^6$ es ter-butilo.

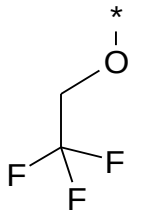
En algunas formas de realización, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, el compuesto de fórmula (I) excluye compuestos para los cuales $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 2, en el primer par de $R^4$ y $R^5$, ambos son hidrógeno y, en el segundo par de $R^4$ y $R^5$, ambos son hidrógeno, y $R^6$ es alquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, el compuesto de fórmula (I) excluye compuestos para los cuales $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 3, en donde, en el primer y segundo par de $R^4$ y $R^5$, tanto $R^4$ como $R^5$ son hidrógeno y, el tercer par de $R^4$ y $R^5$, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido, y $R^6$ es haloalquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, el compuesto de fórmula (I) excluye compuestos para los cuales $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 3, en donde, en el primer y segundo par de $R^4$ y $R^5$, tanto $R^4$ como $R^5$ son hidrógeno y, el tercer par de $R^4$ y $R^5$, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido, y $R^6$ es $CF_3$-.

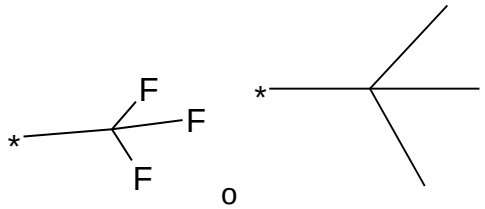
En algunas formas de realización, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, el compuesto de fórmula (I) excluye compuestos donde se aplica todo lo siguiente:

$R^1$ es




,

$R^6$ es:




o

,

n es 2 y $R^4$ y $R^5$ son (i) todos hidrógeno o (ii) dentro del primer par de $R^4$ y $R^5$, tanto $R^4$ como $R^5$ son hidrógeno y, dentro del segundo par de $R^4$ y $R^5$, uno es hidrógeno y el otro es hidroxi.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es

$CF_3CH_2O$-, uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y n es 0 o 1.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y n es 0.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, cuyo heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros y un cicloalquilo de 4-10 miembros, cuyo heterocicloalquilo, heteroarilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6

miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$, cuyo heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, hidroxi y haloalquil $C_{1-6}$ y siempre que $R^6$ no sea ter-butilo o $CF_3$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y fenilo, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquilo en puente y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y fenilo, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquilo en puente o fenilo están opcionalmente sustituidos con un halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y fenilo, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquilo en puente o fenilo están opcionalmente sustituidos con un halógeno, seleccionado de F-, Cl- o Br-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y fenilo, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado,

cicloalquilo en puente o fenilo están opcionalmente sustituidos con dos halógenos, seleccionados independientemente de F-, Cl- y Br-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros o fenilo, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquilo en puente y fenilo están opcionalmente sustituidos con un haloalquil $C_{1-6}$ seleccionado de $(CH_3)_2CF$-, $CF_3CH_2$-, $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$- y $CHF_2$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros o fenilo, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquilo en puente y fenilo están opcionalmente sustituidos con dos haloalquil $C_{1-6}$ seleccionados independientemente de $(CH_3)_2CF$-, $CF_3CH_2$-, $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$- y $CHF_2$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es $HOCH_2$-, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-

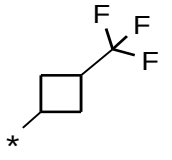
6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos haloalquil $C_{1-6}$ seleccionado independientemente de $(CH_3)_2CF$-, $CF_3CH_2$-, $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$- y $CHF_2$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

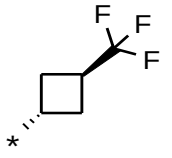
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es ciclobutilo, cuyo ciclobutilo está opcionalmente sustituido con un F- o $CF_3$-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ tiene la estructura:




.

En particular, $R^6$ tiene la estructura:




.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es ciclobutilo, cuyo ciclobutilo está opcionalmente sustituido con dos F- o $CF_3$- como se describe en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es ciclobutilo no sustituido.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$, n es 0, y $R^6$ es fenilo, cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$, n es 0, y $R^6$ es fenilo, cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$, n es 0, y $R^6$ es fenilo, cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$- y $CF_3$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-, n es 0, y $R^6$ es fenilo, cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos seleccionados independiente de F- y Cl-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es $HOCH_2$- o

$HOCH_2CH_2$-, n es 0, y $R^6$ es fenilo, cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos seleccionados independiente de F- y Cl-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es fenilo, cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos Cl-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es fenilo, cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con un Cl- y un F-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, cuyo cicloalquilo en puente está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros seleccionado de biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo y adamantina, cuyo biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo o adamantina están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-, n es 0, y $R^6$ es biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo y adamantina, cuyo biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo o adamantina están opcionalmente sustituidos con un F- o $CF_3$- como se describe en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-, n es 0, y $R^6$ es biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo y adamantina, cuyo biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo o adamantina están opcionalmente sustituidos con dos F- o $CF_3$- como se describe en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-, n es 0, y $R^6$ es biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo y adamantina, cuyo biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo o adamantina están opcionalmente sustituidos con dos F- o $CF_3$- como se describe en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-, n es 0, y $R^6$ es biciclo[1.1.1]pentanilo, cuyo biciclo[1.1.1]pentanilo está opcionalmente sustituido con dos F- o $CF_3$- como se describe en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$, y n es 1.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$, n es 1, y $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12

miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, cuyo heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, cuyo heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, cuyo heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, cuyo heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es

$CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

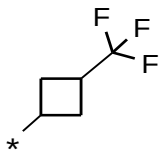
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos seleccionados independientemente de F-, Cl- y Br-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos haloalquil $C_{1-6}$ seleccionado independientemente de $(CH_3)_2CF$-, $CF_3CH_2$-, $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$- y $CHF_2$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrogeno, y $R^6$ se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F- y $CF_3$-.

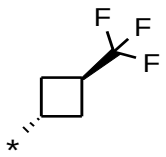
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrogeno, y $R^6$ se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo están sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F- o $CF_3$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ tiene la estructura:




.

En particular, $R^6$ tiene la estructura:




.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es ciclobutilo no sustituido.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es fenilo, cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es fenilo, cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos seleccionados independientemente de F-, Cl- y Br-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es fenilo, cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos seleccionados independientemente de F-, Cl- y Br-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es

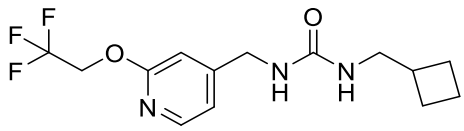
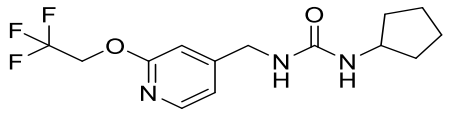
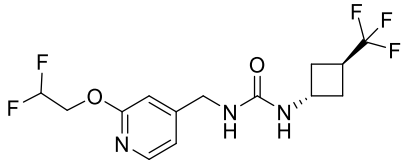
$CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es fenilo, cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos haloalquil $C_{1-6}$ seleccionado independientemente de $(CH_3)_2CF$-, $CF_3CH_2$-, $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$- y $CHF_2$-.

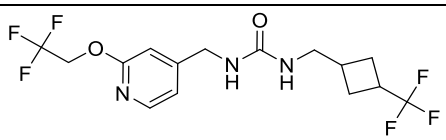
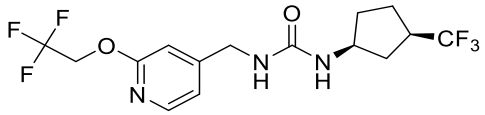
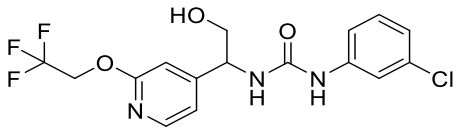
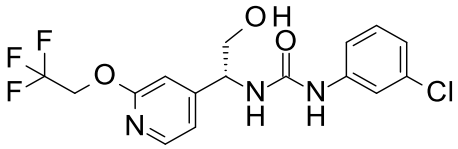
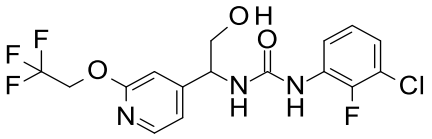
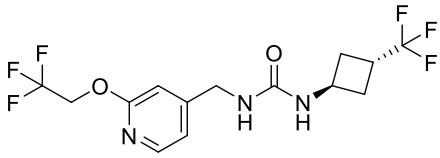
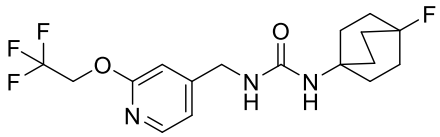
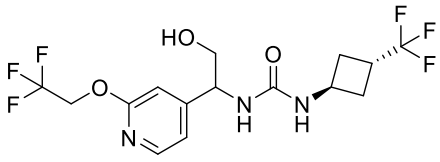
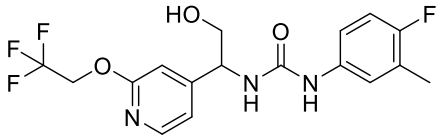
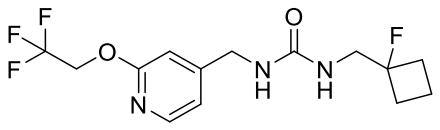
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es fenilo, cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F- y $CF_3$-.

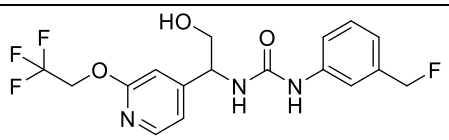
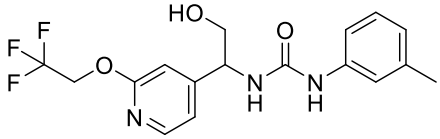
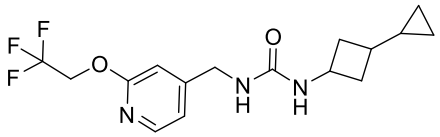
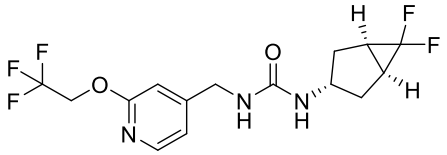
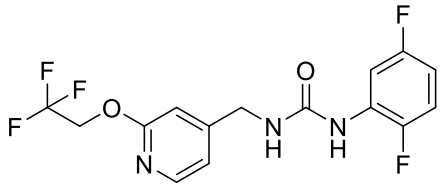
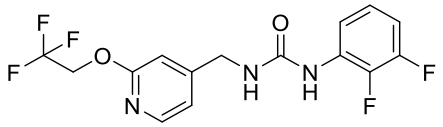
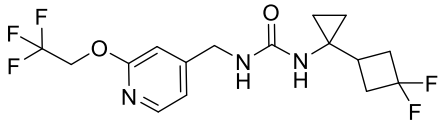
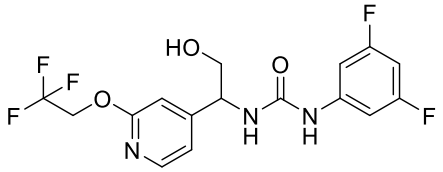
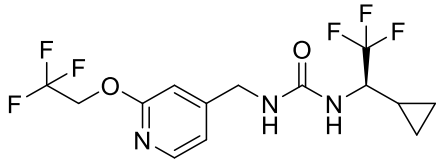
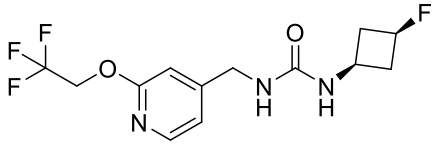
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es fenilo, cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos Cl-.

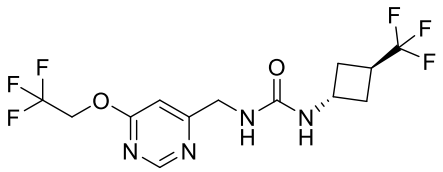
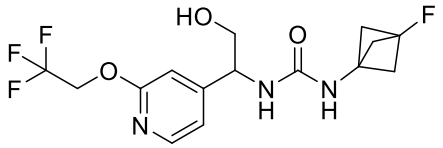
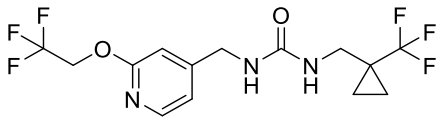
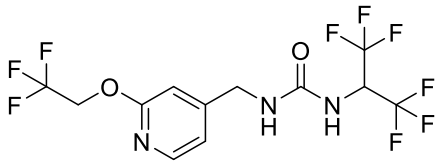
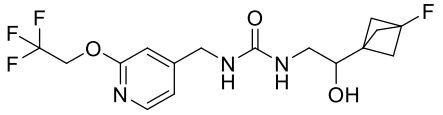
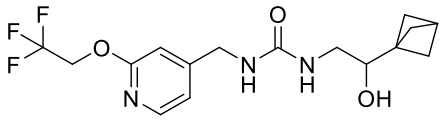
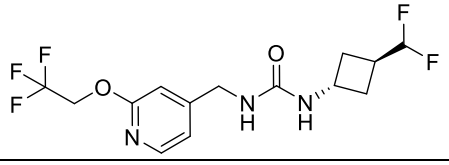
En algunas formas de realización, cuando $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, el sustituyente $R^6$ no es ter-butilo o $CF_3$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$, $R^3$, n, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y los ejemplos no limitativos se seleccionan de:

| | | |
|---|---|---|
| 21 | 1-(ciclobutilmetil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 43 | 1-ciclopentil-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 56 | 1-[[2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 71 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 79 | 1-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 92 | 1-(3-clorofenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 145 | 1-(3-clorofenil)-3-[(1R)-2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 150 | 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 179 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 180 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 185 | 1-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 205 | 1-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 210 | 1-[(1-fluorociclobutil)metil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 232 | 1-[3-(fluorometil)fenil]-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 233 | 1-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]-3-(3-metilfenil)urea |  |
| 235 | 1-(3-ciclopropilciclobutil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 238 | 1-[(1R,3s,5S)-6,6-difluoro-3-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 245 | 1-(2,5-difluorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 248 | 1-(2,3-difluorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 254 | 1-[1-(3,3-difluorociclobutil)ciclopropil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 256 | 1-(3,5-difluorofenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 257 | 1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 269 | 1-((1s,3s)-3-fluorociclobutil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 279 | 1-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 283 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 284 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]urea |  |
| 285 | 1-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 290 | 1-[2-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-hidroxietil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 292 | 1-[2-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-hidroxietil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 293 | 1-[(1r,3r)-3-(difluorometil)ciclobutil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3CF_2CH_2O$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3CF_2CH_2O$-, y $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es

$CH_3CF_2CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y n es 0.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3CF_2CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$, cuyo heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3CF_2CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3CF_2CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes de halógeno seleccionados independientemente de F-, Cl- y Br-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3CF_2CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos haloalquil $C_{1-6}$ seleccionado independientemente de $(CH_3)_2CF$-, $CF_3CH_2$-, $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$- y $CHF_2$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3CF_2CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F- y $CF_3$- como se describe en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de

fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3CF_2CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, que están sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F- o $CF_3$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3CF_2CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es ciclobutilo sustituido con un $CF_3$- como se describe en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3CF_2CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3CF_2CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes de halógeno seleccionados independientemente de F-, Cl- y Br-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3CF_2CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos haloalquil $C_{1-6}$ seleccionado independientemente de $(CH_3)_2CF$-, $CF_3CH_2$-, $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$- y $CHF_2$-.

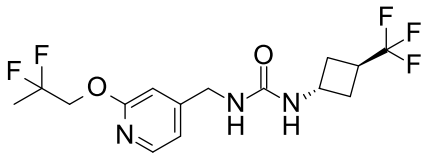
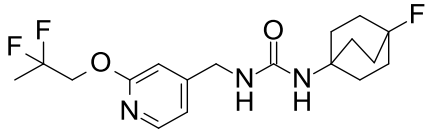
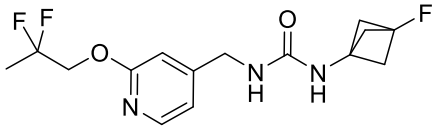
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3CF_2CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F- y $CF_3$- como se describe en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es

$CH_3CF_2CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros seleccionado de biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo y adamantina, cuyo biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo o adamantina opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F- y $CF_3$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3CF_2CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es biciclo[2.2.2]octanilo sustituido con un F- como se describe en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3CF_2CH_2O$-, $R^2$, $R^3$, n, $R^4$, y $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y los ejemplos no limitativos tienen las estructuras:

| | | |
|---|---|---|
| 121 | 1-[[2-(2,2-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 122 | 1-[[2-(2,2-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 201 | 1-[[2-(2,2-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea |  |

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3CFHCH_2O$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3CFHCH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno.

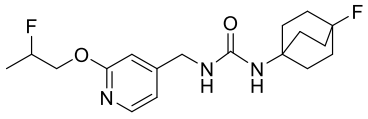
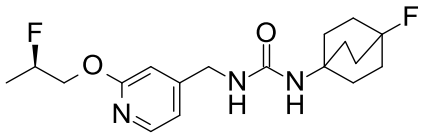
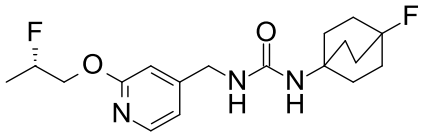
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de

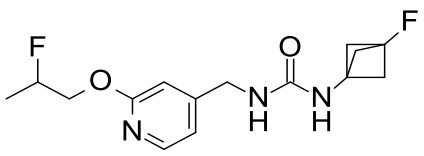
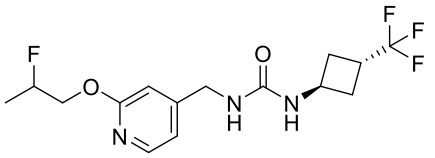
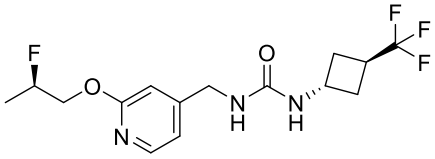
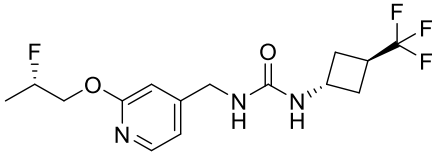
fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3CFHCH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y n es 0.

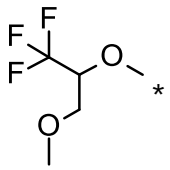
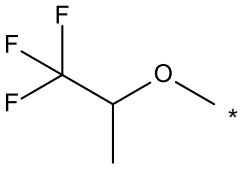
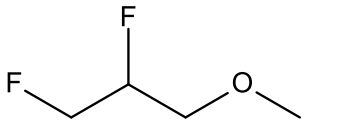
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3CFHCH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, cuyo heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

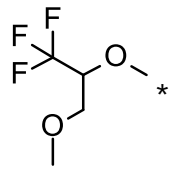
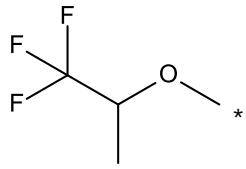
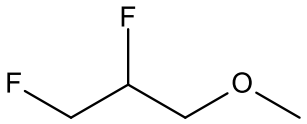
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3CFHCH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, cuyo cicloalquilo en puente está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_3CFHCH_2O$-, $R^2$, $R^3$, n, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y los ejemplos no limitativos se seleccionan de:

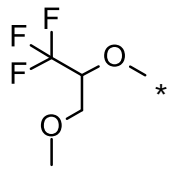
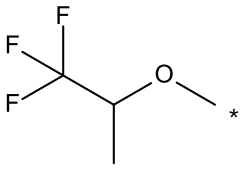
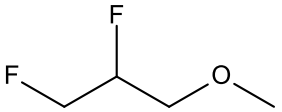
| | | |
|---|---|---|
| 88 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 151 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-[(2R)-2-fluoropropoxi]piridin-4-il]metil]urea |  |
| 156 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-[(2S)-2-fluoropropoxi]piridin-4-il]metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 160 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 183 | 1-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 199 | 1-[[2-[(2R)-2-fluoropropoxi]piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 202 | 1-[[2-[(2S)-2-fluoropropoxi]piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |

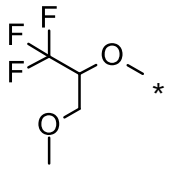
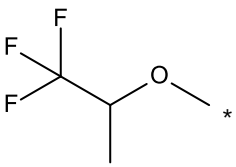
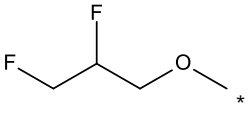
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de $CH_2FO$-,  ,  ; y  .

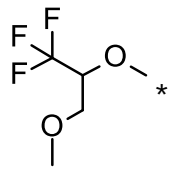
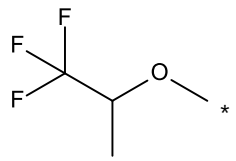
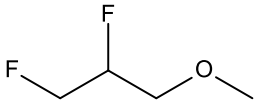
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de $CH_2FO$-,  ,  ; y  , y $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se

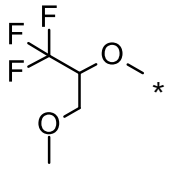
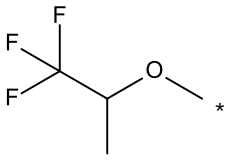
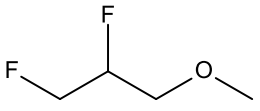
selecciona de $CH_2FO$-,  ,  y  y $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y n es 0.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_2FO$-,

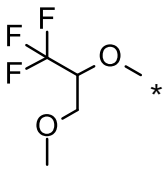
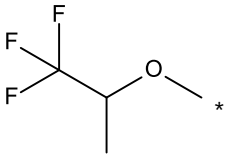
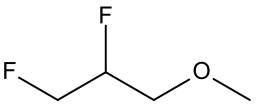
 ,  y  y $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, cuyo heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_2FO$-,  ,  y  y $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y fenilo, cuyo cicloalquilo en puente o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

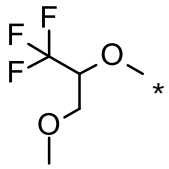
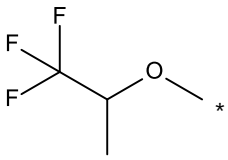
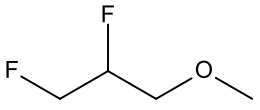
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_2FO$-,


, 
y  y $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y fenilo, cuyo cicloalquilo en puente o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos halógenos seleccionados independientemente de Cl-, F- y Br-.

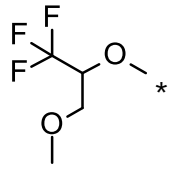
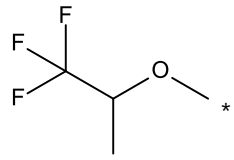
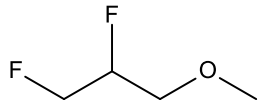
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_2FO$-,


, 
y  y $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y fenilo, cuyo cicloalquilo en puente o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos haloalquil $C_{1-6}$ seleccionados independientemente de $(CH_3)_2CF$-, $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$- y $CHF_2$-.

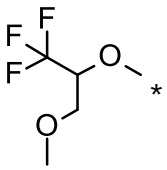
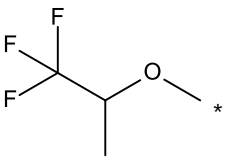
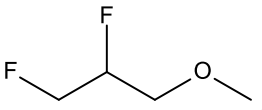
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_2FO$-,

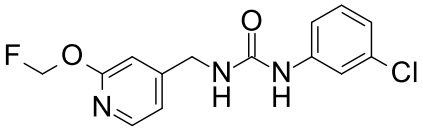
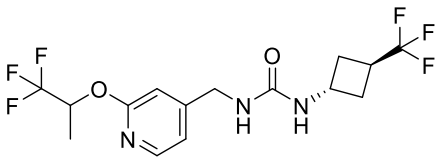
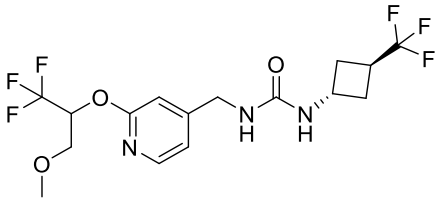
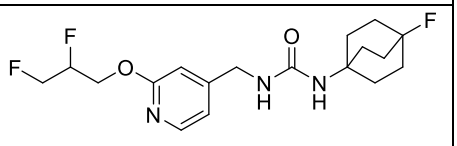
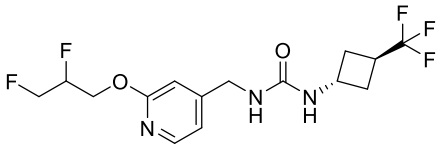

, 
y  y $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo y fenilo, cuyo biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos F- o $CF_3$- como se describe en la presente.

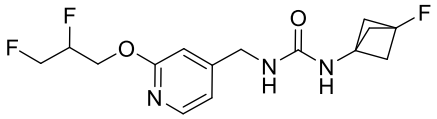
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_2FO$-,

 ,  y  y $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es fenilo opcionalmente sustituido con un Cl-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CH_2FO$-,

 ,  y  y $R^2$, $R^3$, n, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y los ejemplos no limitativos se seleccionan de:

| | | |
|---|---|---|
| 164 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 221 | 1-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]-3-[[2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 281 | 1-[[2-(1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-il)oxipiridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 213 | 1-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 214 | 1-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3- |  |

| | | |
|---|---|---|
| | (trifluorometil)ciclobutil]urea | |
| 216 | 1-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea |  |

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros y un cicloalquilo de 4-10 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, y $R^6$ se selecciona de:

alcoxi $_6$, y $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

d) fenilo;

e) alquil $C_{1-6}$; y

f) haloalquil $C_{1-6}$;

en donde el heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquenilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, y $R^6$ se selecciona de:

alcoxi $_6$, y $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un

heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

en donde el heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico; heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, y $R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo y $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es un $CHF_2O$-, y $R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo,

pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo y $CH_3O$-, ciano e hidroxilo.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, y $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$, y $R^6$ es como se describe en la presente.

En algunas formas de realización, $R^1$ es $CHF_2O$-, y uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$ seleccionado de $HOCH_2$-, $HOCH_2CH_2$-, $HOCH_2CH_2CH_2$- y $HOCH_2CH_2CH_2CH_2$-.

En algunas formas de realización preferidas, $R^1$ es $CHF_2O$-, y uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$ es $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$ como se describe en la presente, y n es 0, 1 o 2.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$ como se describe en la presente, y n es 0 o 1.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$ como se describe en la presente, y n es 0.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente

aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro hidroxialquil $C_{1-6}$ como se describe en la presente, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$, cuyo heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

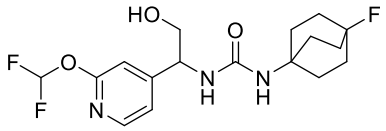
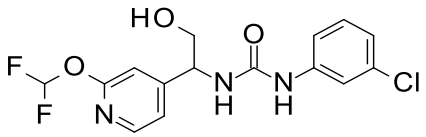
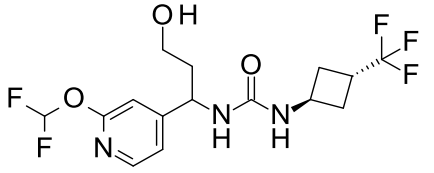
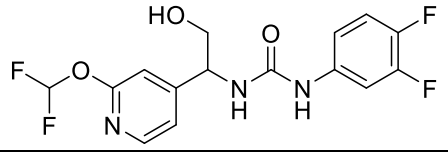
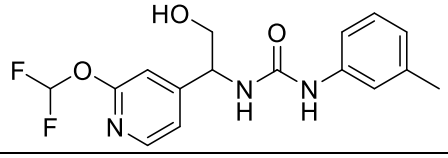
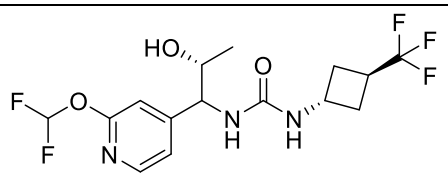
En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$- como se describió anteriormente, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático en donde un anillo comprende un átomo de O, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, fenilo, un alquil $C_{1-6}$, un haloalquil $C_{1-6}$ y un heteroarilo de 6 miembros, cuyo heterocicloalquilo, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquilo en puente, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

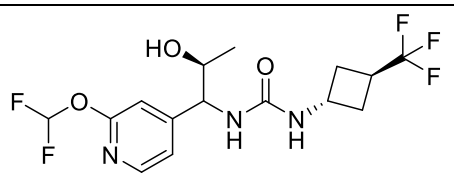
En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$- como se describió anteriormente, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático en donde un anillo comprende un átomo de O, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, fenilo, un alquil $C_{1-6}$, un haloalquil $C_{1-6}$ y un heteroarilo de 6 miembros, cuyo heterocicloalquilo, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquilo en puente, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo y $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención

proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno y el otro $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$- como se describió anteriormente, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático en donde un anillo comprende un átomo de O, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, fenilo, un alquil $C_{1-6}$, un haloalquil $C_{1-6}$ o un heteroarilo de 6 miembros, cuyo heterocicloalquilo, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquilo en puente, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituido con uno, dos o tres F-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$, $R^3$, n, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y los ejemplos no limitativos son:

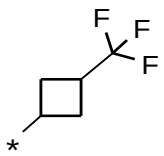
| | | |
|---|---|---|
| 85 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 97 | 1-(3-clorofenil)-3-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 117 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-3-hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 240 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(3,4-difluorofenil)urea |  |
| 280 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(3-metilfenil)urea |  |
| 286 | 1-[(2R)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 287 | 1-[(2S)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es como se describe en la presente y está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, etilo, $(CH_3)_2CF$-, $CF_3$-, $CH_3O$-, ter-butilo, CN-, ciclopropilo e hidroxi.

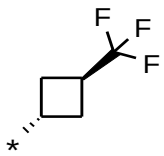
En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es como se describe en la presente, cuyo $R^6$ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres F- o $CF_3$-.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ tiene la estructura:



.

En particular, $R^6$ tiene la estructura:



.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención

proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y n es 1.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ es hidrógeno o alquil $C_{1-6}$ y $R^5$ es hidrógeno.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ es hidrógeno o alquil $C_{1-6}$, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$, cuyo heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ es alquil $C_{1-6}$, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$, cuyo heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ es alquil $C_{1-6}$, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo en puente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un

compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ es alquil $C_{1-6}$, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros o un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo en puente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ es alquil $C_{1-6}$, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ es alquil $C_{1-6}$, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyo ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización más preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ es $CH_3$-, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es ciclobutilo o ciclopentilo, cuyo ciclobutilo o ciclopentilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$, y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización más preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ es $CH_3$-, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es

ciclobutilo o ciclopentilo no sustituidos.

En una forma de realización más preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ es $CH_3$-, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es ciclobutilo o ciclopentilo, cuyo ciclobutilo o ciclopentilo están opcionalmente sustituidos con un $CH_3O$-, F- o $CF_3$-.

En una forma de realización más preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ es $CH_3$-, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es ciclobutilo o ciclopentilo, cuyo ciclobutilo o ciclopentilo están opcionalmente sustituidos con un F- o $CF_3$-.

En una forma de realización más preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ es $CH_3$-, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es ciclobutilo o ciclopentilo, cuyo ciclobutilo o ciclopentilo están opcionalmente sustituidos con un F- o $CF_3$-.

En una forma de realización más preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ es $CH_3$-, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es ciclobutilo no sustituido o ciclopentilo no sustituido.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ es $C_{1-6}$alquilo, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros o un cicloalquilo fusionado bicíclico de 7-10 miembros, cuyos cicloalquilo en puente o cicloalquilo fusionado están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxilalquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en

donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ es alquil $C_{1-6}$, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, y un cicloalquilo fusionado bicíclico de 7-10 miembros, cuyos cicloalquilo en puente o cicloalquilo fusionado se seleccionan de biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo y biciclo[3.1.0]hexanilo, y cuyos biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo o biciclo[3.1.0]hexanilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

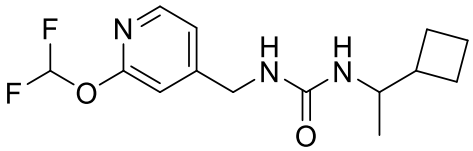
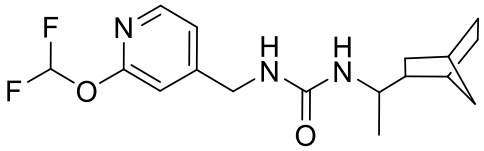
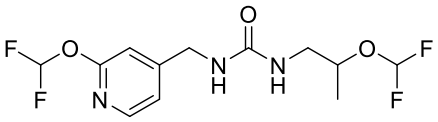
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ es $CH_3$-, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros o un cicloalquilo fusionado bicíclico de 7-10 miembros, cuyo cicloalquilo en puente o cicloalquilo fusionado se seleccionan de biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo y biciclo[3.1.0]hexanilo, y cuyos biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo o biciclo[3.1.0]hexanilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ es $CH_3$-, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros o un cicloalquilo fusionado bicíclico de 7-10 miembros, cuyo cicloalquilo en puente o cicloalquilo fusionado se seleccionan de biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo y biciclo[3.1.0]hexanilo, y cuyos biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo o biciclo[3.1.0]hexanilo no están sustituidos.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ es $CH_3$-, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es biciclo[2.2.1]heptanilo, cuyo biciclo[2.2.1]heptanilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ es $CH_3$-, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es biciclo[2.2.1]heptanilo no sustituido.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$, $R^3$, n, $R^4$ es $CH_3$-, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ son como se describe en el presente documento, y los ejemplos limitativos se seleccionan de:

| | | |
|---|---|---|
| 17 | 1-(1-ciclobutiletil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 24 | 1-[1-(2-biciclo[2.2.1]heptanil)etil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 268 | 1-[2-(difluorometoxi)propil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1 o 2, y $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, y $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros.

En algunas formas de realización, el cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros formado no está sustituido.

En algunas formas de realización, el cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5

miembros formado está sustituido con uno, dos, tres o cuatro, preferentemente uno o dos, sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, haloalquil $C_{1-6}$ e hidroxi.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, cuyos heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, y $R^6$ se selecciona de un alquil $C_{1-6}$ y un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres F-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con uno o dos $CF_3$- como se describe en la presente.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, y $R^6$ es un alquil $C_{1-6}$ o un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros como se describe en la presente.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, y $R^6$ es un alquil $C_{1-6}$ o un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyo ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo están opcionalmente sustituidos como se describe en la presente.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, y $R^6$ es ciclobutilo no sustituido.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, y $R^6$ es ter-butilo.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo, y $R^6$ es ter-butilo.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo, y $R^6$ es ciclobutilo no sustituido.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 2, el primer par de $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, y el segundo par de $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 2, el primer par de $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros y el segundo par de $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, cuyos heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 2, el primer par de $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros y el segundo par de $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ se seleccionan de un alquil $C_{1-6}$ y un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, haloalquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 2, el primer par de $R^4$ y $R^5$, junto con el uno átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros y el segundo par de $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres F-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 2, el primer par de $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros y el segundo par de $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con uno o dos $CF_3$- como se describe en la presente.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 2, el primer par de $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros y el segundo par de $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es alquil $C_{1-6}$ o un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros como se describe en la presente.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 2, el primer par de $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros y el segundo par de $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un alquil $C_{1-6}$o un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyos ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo están opcionalmente sustituidos como se describe en la presente.

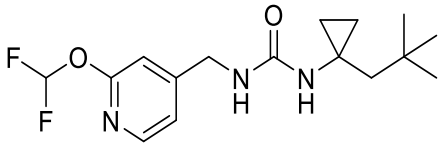
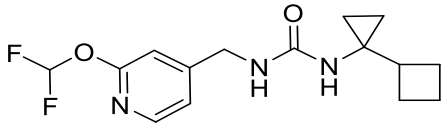
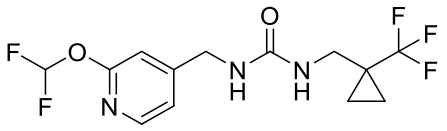
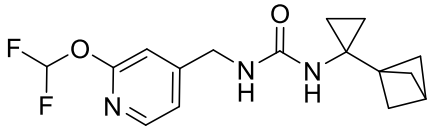
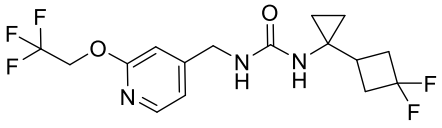
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 2, el primer par de $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros y el segundo par de $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es ciclobutilo no sustituido.

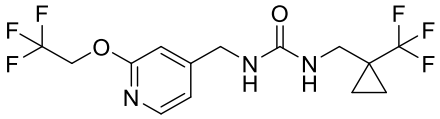
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 2, el primer par de $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros y el segundo par de $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es ter-butilo.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 2, el primer par de $R^4$ y $R^5$, junto con el uno átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros y el segundo par de $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es ter-butilo.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 2, el primer par de $R^4$ y $R^5$, junto con el uno átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros y el segundo par de $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es ciclobutilo no sustituido.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, n es 1 o 2, $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, o son hidrógeno como se describe en la presente, n, $R^2$, $R^3$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y los ejemplos no limitativos se seleccionan de:

| | | |
|---|---|---|
| 44 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[1-(2,2-dimetilpropil)ciclopropil]urea |  |
| 50 | 1-(1-ciclobutilciclopropil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 229 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]urea |  |
| 246 | 1-[1-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)ciclopropil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 254 | 1-[1-(3,3-difluorociclobutil)ciclopropil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4- |  |

| | | |
|---|---|---|
| | il]metil]urea | |
| 284 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]urea |  |

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1 o 2, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, cuyos cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo en puente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, haloalquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, cuyos cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo en puente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, haloalquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, alquil $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$ y un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, cuyos cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo en puente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros y un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, cuyos cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo en puente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, cuyo cicloalquilo en puente está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de biciclo[2.2.1]heptanilo, ter-butilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, $(CH_3)_2CF$-, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyos biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes

seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de biciclo[2.2.1]heptanilo, ter-butilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, $(CH_3)_2CF$-, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyos biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cuyos biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización más preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyos ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma más de realización más preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyos ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo no están sustituidos.

En una forma más de realización más preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ se

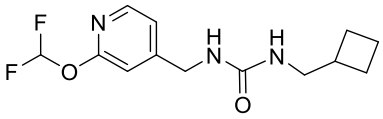
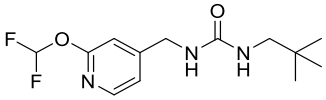
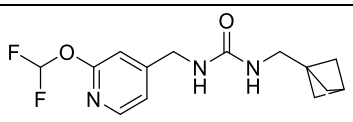
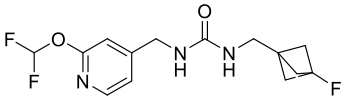
selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyos ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con un $CH_3O$-, F- o $CF_3$-.

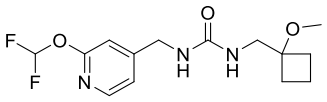
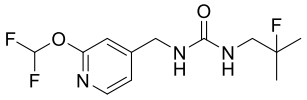
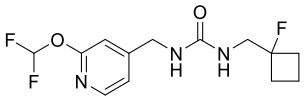
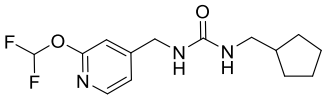
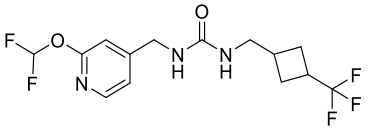
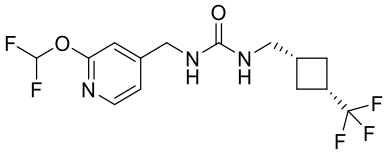
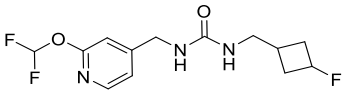
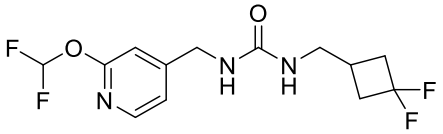
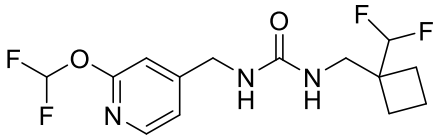
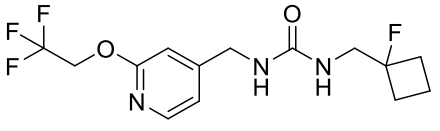
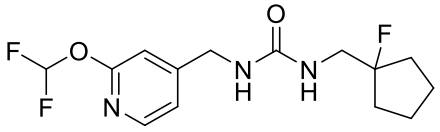
En una forma más de realización más preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyos ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con un F- o $CF_3$-.

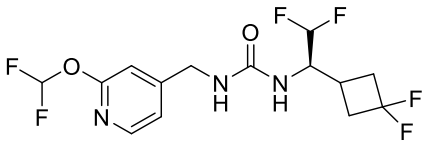
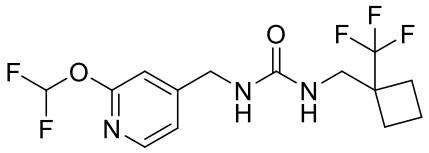
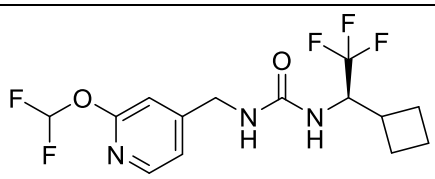
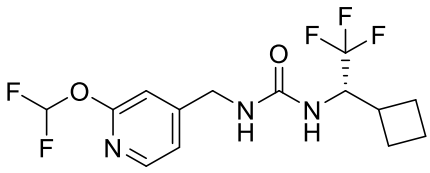
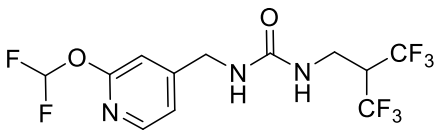
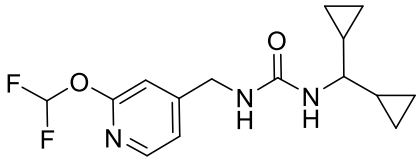
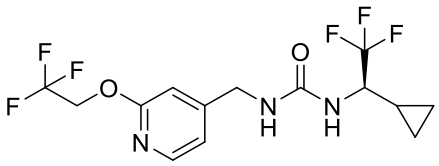
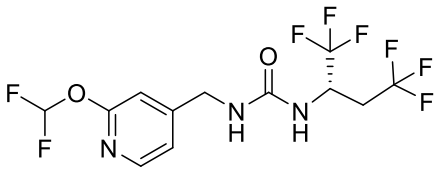
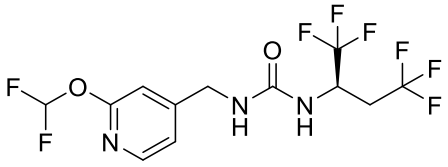
En una forma más de realización más preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyos ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con un F- o $CF_3$-.

En una forma más de realización más preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo no sustituidos.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, $R^2$, $R^3$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y los ejemplos no limitativos se seleccionan de:

| | | |
|---|---|---|
| 13 | 1-(ciclobutilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 29 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,2-dimetilpropil)urea |  |
| 31 | 1-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 32 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 38 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1-metoxiciclobutil)metil]urea |  |
| 39 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-fluoro-2-metilpropil)urea |  |
| 40 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1-fluorociclobutil)metil]urea |  |
| 46 | 1-(ciclopentilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 62 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 87 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(1r,3r)-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 89 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3-fluorociclobutil)metil]urea |  |
| 181 | 1-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 191 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(difluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 210 | 1-[(1-fluorociclobutil)metil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 227 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1-fluorociclopentil)metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 230 | 1-[(1R)-1-(3,3-difluorociclobutil)-2,2-difluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 237 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 241 | 1-[(1R)-1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 242 | 1-[(1S)-1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 252 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil]urea |  |
| 253 | 1-(diciclopropilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 257 | 1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 273 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2S)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea |  |
| 294 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2R)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea |  |

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un

compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ es hidroxi, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, cuyos heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, haloalquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ es hidroxi, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es alquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización más preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ es hidroxi, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es alquil $C_{1-6}$ seleccionado de $CH_3$-, etilo, propilo, 2-propilo (isopropilo), n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y ter-butilo.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ es hidroxi, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es ter-butilo.

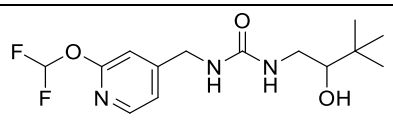
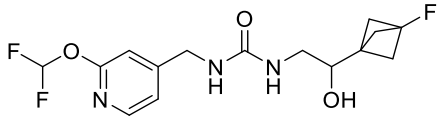
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ es hidroxi, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, cuyos heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, haloalquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

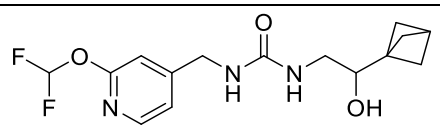
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ es hidroxi, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ se

selecciona de heterocicloalquilo bicíclico fusionado de borde a borde que comprende un anillo alifático y un anillo aromático en donde un anillo comprende un átomo de O, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, fenilo, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo fusionado de 7-10 miembros, ter-butilo, $(CH_3)_2CF$-, un heteroarilo de 6 miembros, en donde el heterocicloalquilo bicíclico, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquilo en puente, fenilo, cicloalquilo fusionado o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, haloalquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

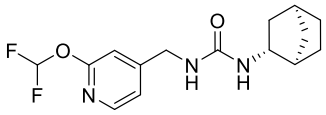
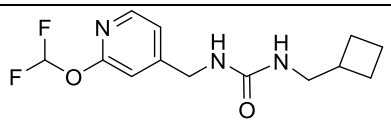
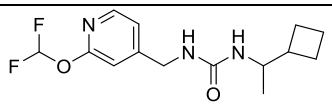
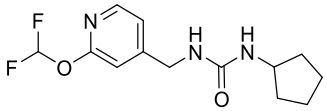
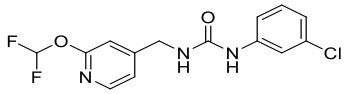
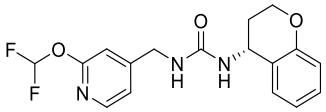
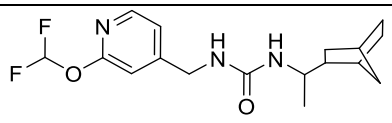
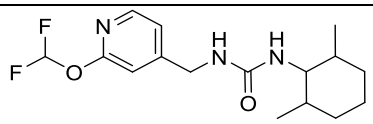
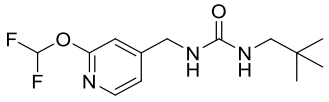
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ es hidroxi, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de heterocicloalquilo bicíclico fusionado de borde a borde que comprende un anillo alifático y un anillo aromático en donde un anillo comprende un átomo de O, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, fenilo, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo fusionado de 7-10 miembros y un heteroarilo de 6 miembros, en donde el heterocicloalquilo bicíclico, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquilo en puente, fenilo, cicloalquilo fusionado o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, haloalquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$. Los ejemplos se describen en esta solicitud.

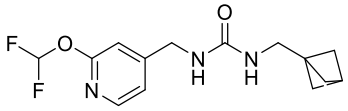
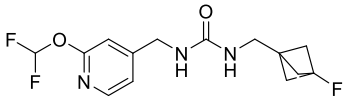
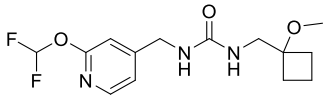
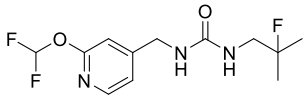
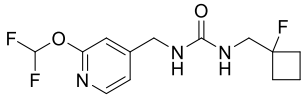
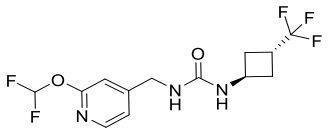
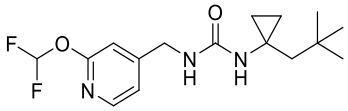
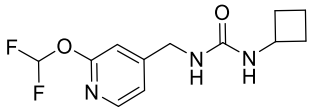
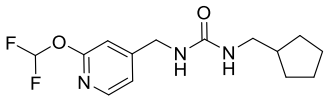
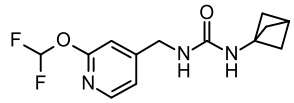
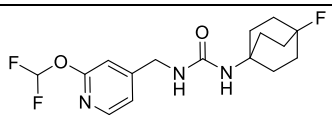
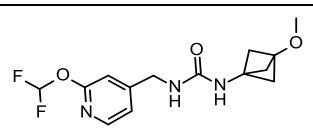
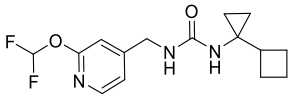
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, n es 1, $R^4$ es hidroxilo y $R^5$ es hidrógeno, $R^2$, $R^3$ y $R^6$ se describen en la presente, y el ejemplo no limitativo:

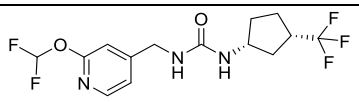
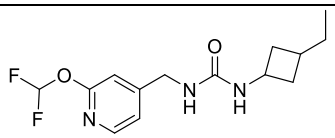
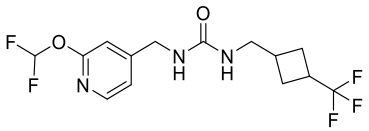
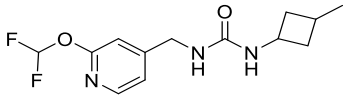
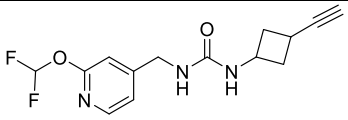
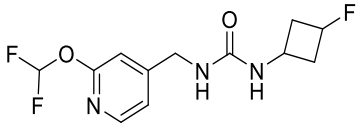
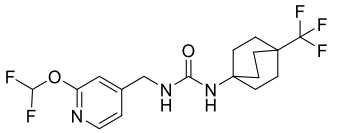
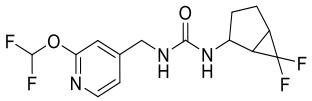
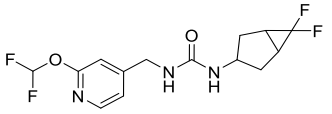
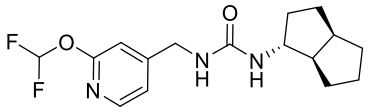
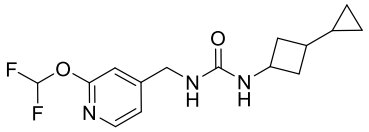
| | | |
|---|---|---|
| 95 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)urea |  |
| 289 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[2-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-hidroxietil]urea |  |

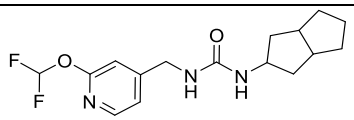
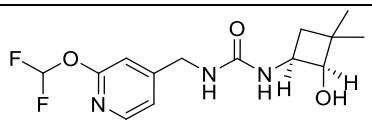
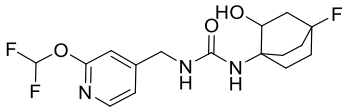
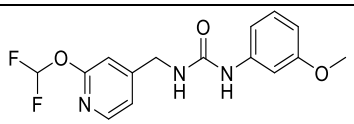
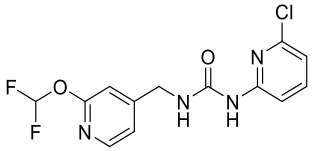
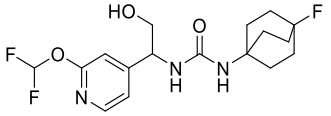
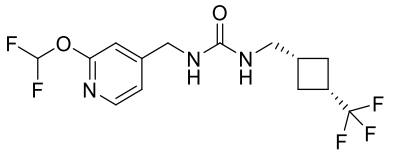
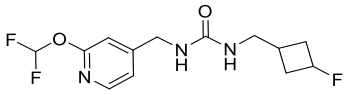
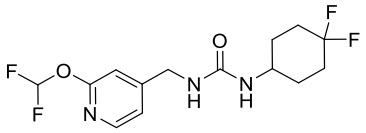
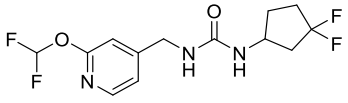
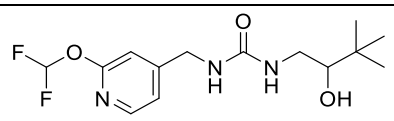
| | | |
|---|---|---|
| 291 | 1-[2-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-hidroxietil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

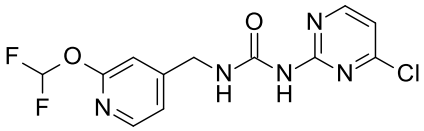
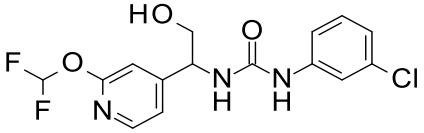
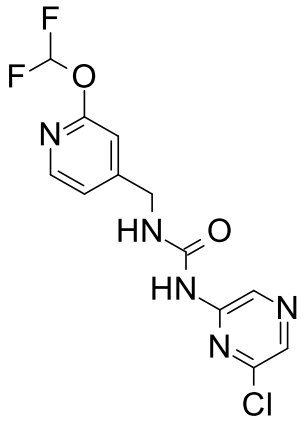
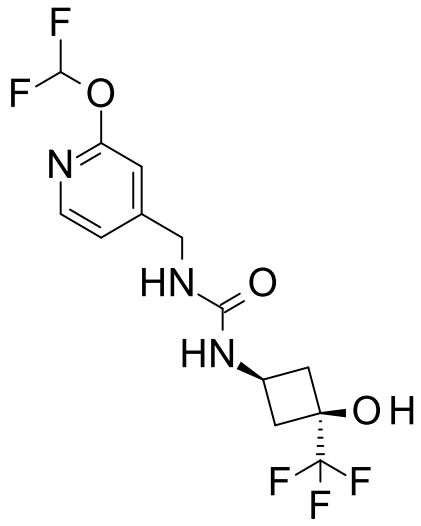
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$, $R^3$, n, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y los ejemplos limitativos se seleccionan de:

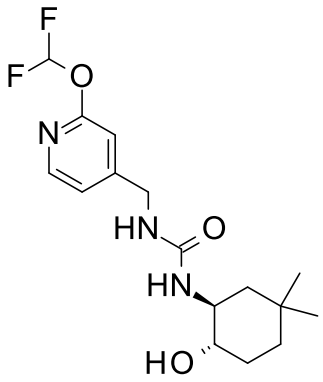
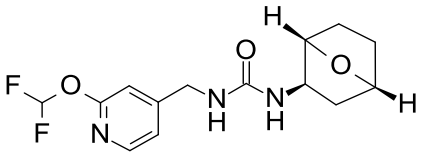
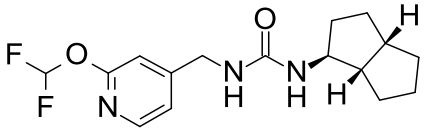
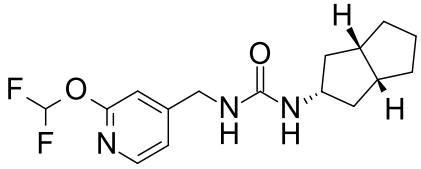
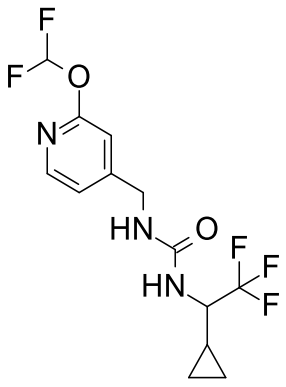
| | | |
|---|---|---|
| 12 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 13 | 1-(ciclobutilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 17 | 1-(1-ciclobutiletil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 20 | 1-ciclopentil-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 22 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 23 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(4R)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]urea |  |
| 24 | 1-[1-(2-biciclo[2.2.1]heptanil)etil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 25 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,6-dimetilciclohexil)urea |  |
| 29 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,2-dimetilpropil)urea |  |

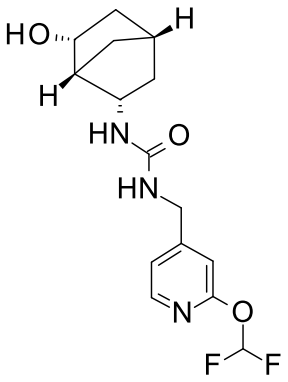
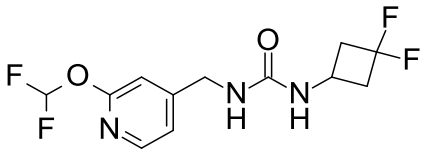
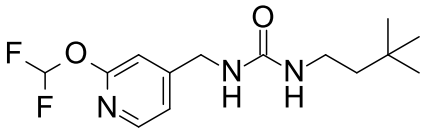
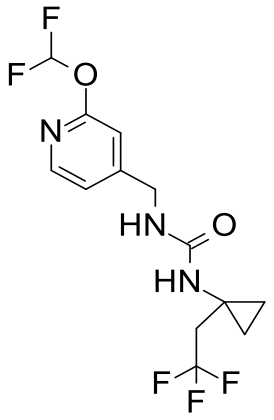
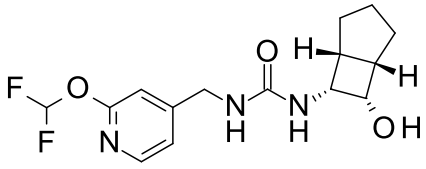
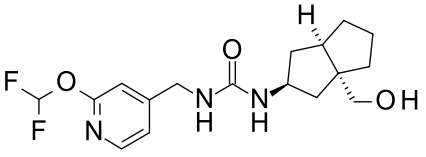
| | | |
|---|---|---|
| 31 | 1-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 32 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]urea |  |
| 38 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1-metoxiciclobutil)metil]urea |  |
| 39 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-fluoro-2-metilpropil)urea |  |
| 40 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1-fluorociclobutil)metil]urea |  |
| 42 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 44 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[1-(2,2-dimetilpropil)ciclopropil]urea |  |
| 45 | 1-ciclobutil-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 46 | 1-(ciclopentilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 47 | 1-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 48 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 49 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metoxi-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea |  |
| 50 | 1-(1-ciclobutilciclopropil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

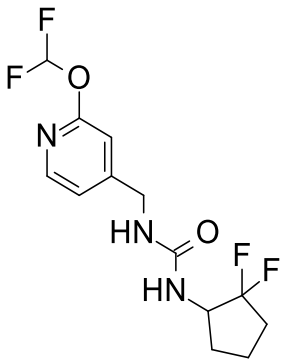
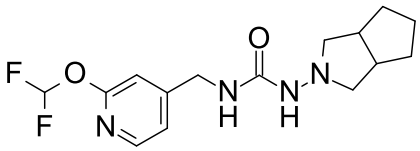
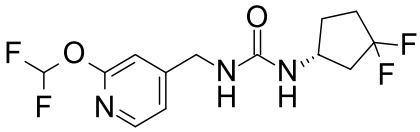
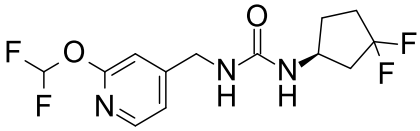
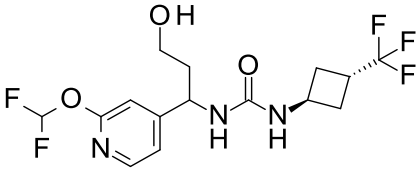
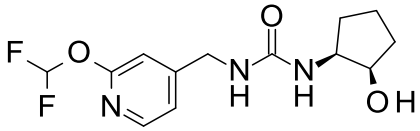
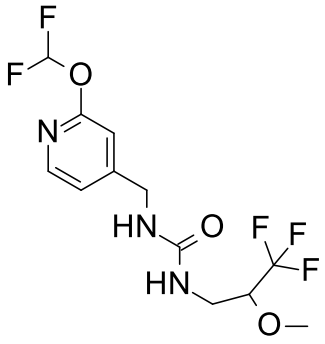
| | | |
|---|---|---|
| 59 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 60 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-etilciclobutil)urea |  |
| 62 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 65 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metilciclobutil)urea |  |
| 66 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-etinilciclobutil)urea |  |
| 67 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-fluorociclobutil)urea |  |
| 68 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[4-(trifluorometil)-1-biciclo[2.2.2]octanil]urea |  |
| 73 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5R)-6,6-difluoro-2-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |
| 74 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S)-6,6-difluoro-3-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |
| 76 | 1-[(1R,3aR,6aR)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-1-il]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 77 | 1-(3-ciclopropilciclobutil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

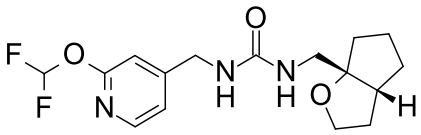
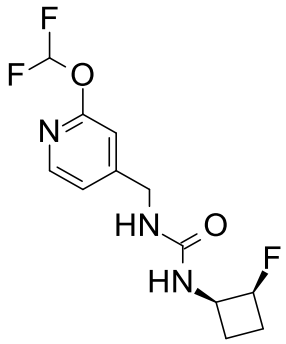
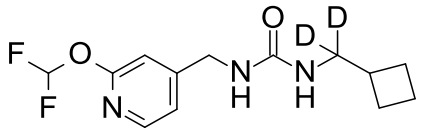
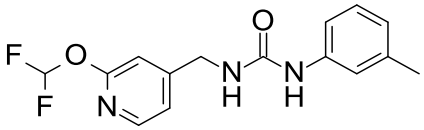
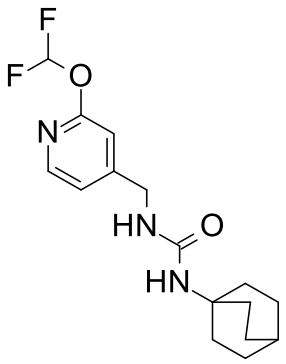
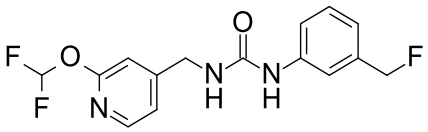
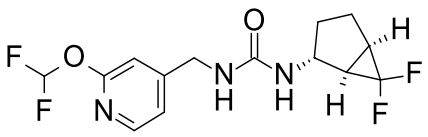
| | | |
|---|---|---|
| 78 | 1-(1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 81 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S)-2-hidroxi-3,3-dimetilciclobutil]urea |  |
| 82 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-2-hidroxi-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 83 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metoxifenil)urea |  |
| 84 | 1-(6-cloropiridin-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 85 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 87 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(1r,3r)-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 89 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3-fluorociclobutil)metil]urea |  |
| 90 | 1-(4,4-difluorociclohexil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 93 | 1-(3,3-difluorociclopentil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 95 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)urea |  |

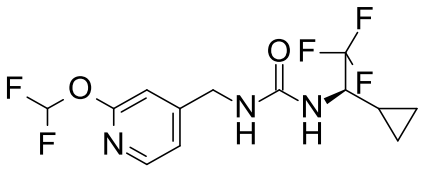
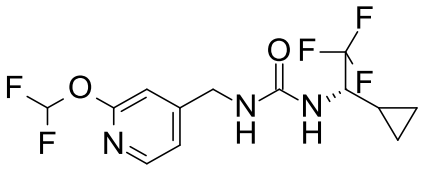
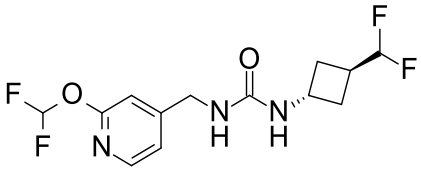
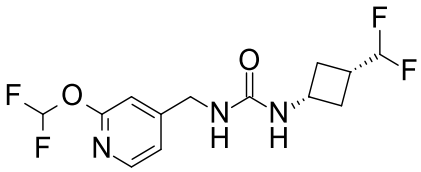
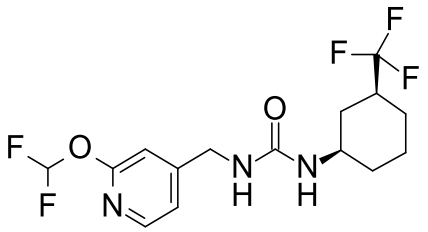
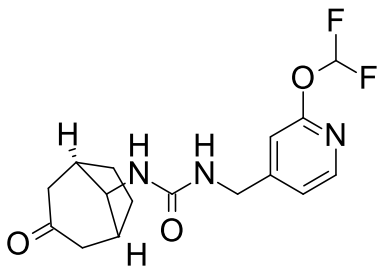
| | | |
|---|---|---|
| 96 | 1-(4-cloropirimidin-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 97 | 1-(3-clorofenil)-3-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 98 | 1-(6-cloropirazin-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 100 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |

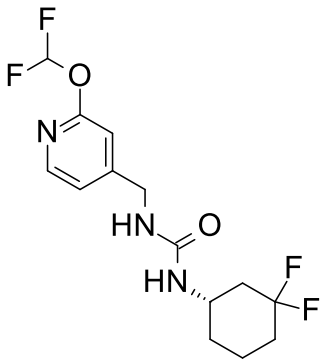
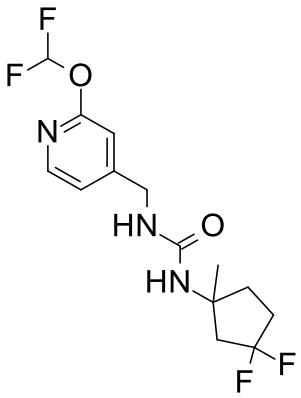
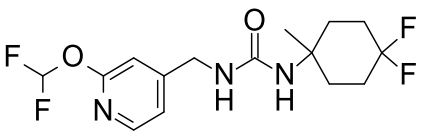
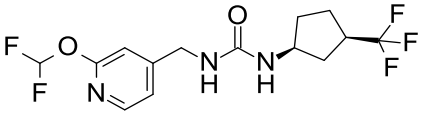
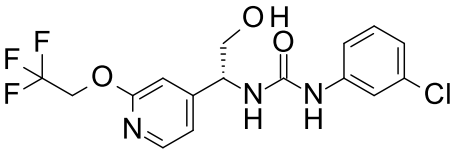
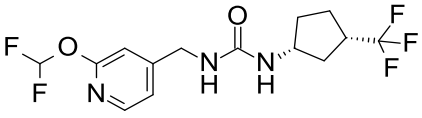
| | | |
|---|---|---|
| 101 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R)-2-hidroxi-5,5-dimetilciclohexil]urea |  |
| 102 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S,4S)-7-oxabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]urea |  |
| 103 | 1-[(1S,3aS,6aS)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-1-il]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 105 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3aR,6aS)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-2-il]urea |  |
| 106 | 1-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

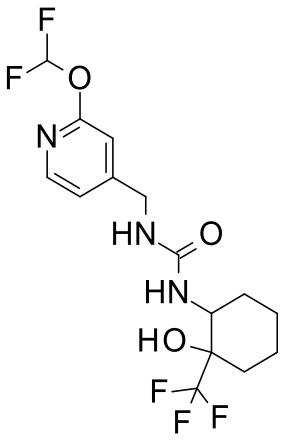
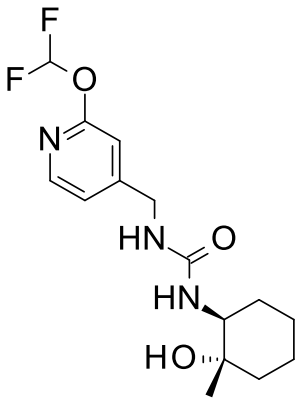
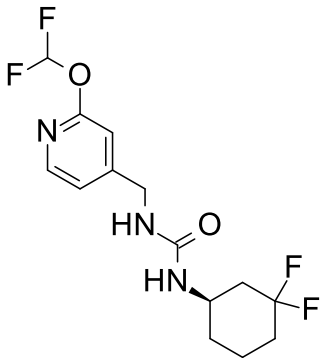
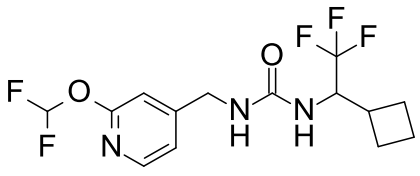
| | | |
|---|---|---|
| 107 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S,4S,6R)-6-hidroxi-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 108 | 1-(3,3-difluorociclobutil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 109 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,3-dimetilbutil)urea |  |
| 110 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)ciclopropil]urea |  |
| 111 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S,6S,7R)-7-hidroxi-6-biciclo[3.2.0]heptanil]urea |  |
| 112 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(2R,3aS,6aS)-6a-(hidroximetil)-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-pentalen-2-il]urea |  |

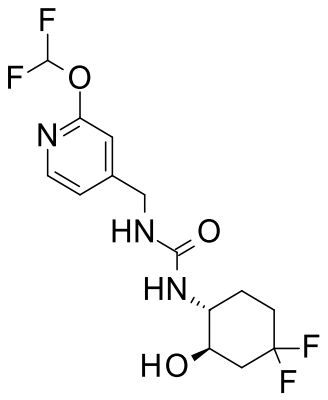
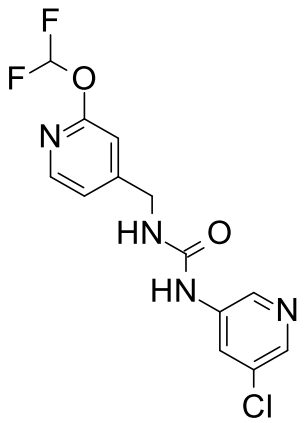
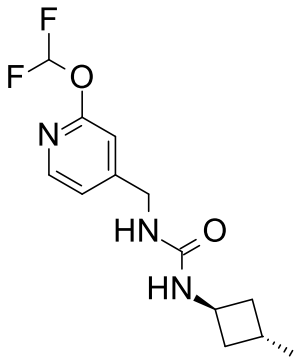
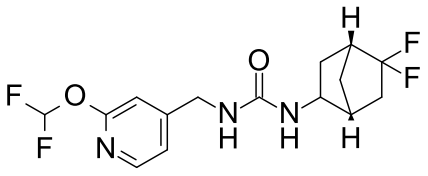
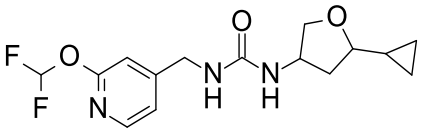
| | | |
|---|---|---|
| 113 | 1-(2,2-difluorociclopentil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 114 | 1-(3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 115 | 1-[(1R)-3,3-difluorociclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 116 | 1-[(1S)-3,3-difluorociclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 117 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-3-hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 118 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]urea |  |
| 119 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)urea |  |

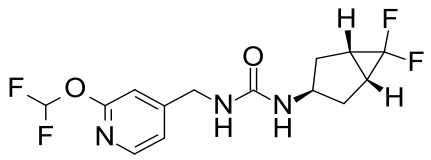
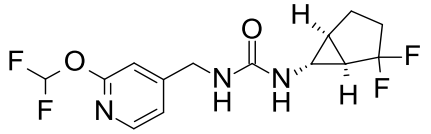
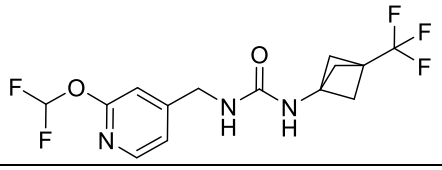
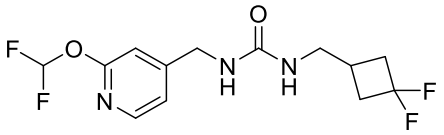
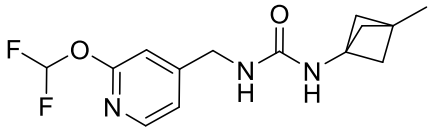
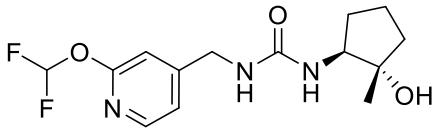
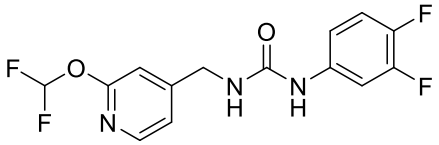
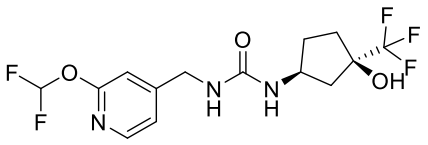
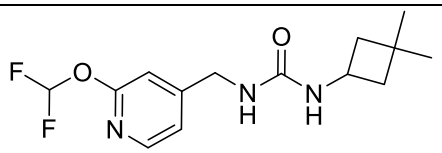
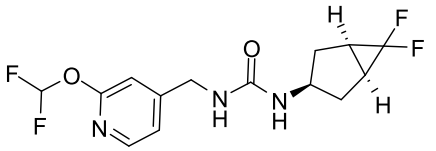
| | | |
|---|---|---|
| 120 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[rac-(3aR,6aR)-2,3,3a,4,5,6-hexahidrociclopenta[b]furan-6a-il]metil]urea |  |
| 123 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S)-2-fluorociclobutil]urea |  |
| 125 | 1-[ciclobutil(dideuterio)metil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 126 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metilfenil)urea |  |
| 131 | 1-(1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 132 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(fluorometil)fenil]urea |  |
| 133 | 1-[(1R,2R,5R)-6,6-difluoro-2-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

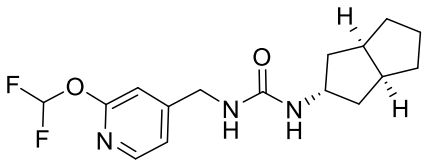
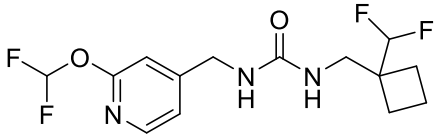
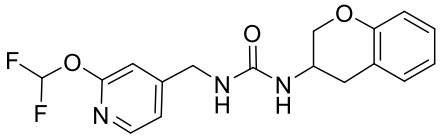
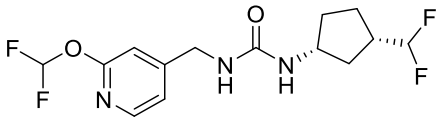
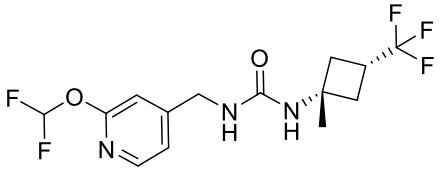
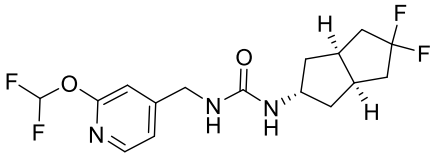
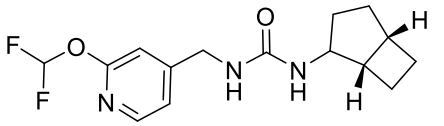
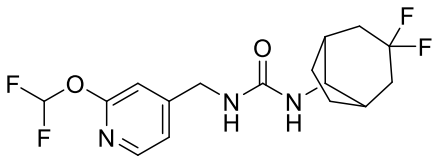
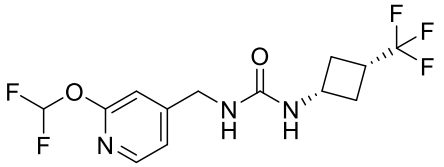
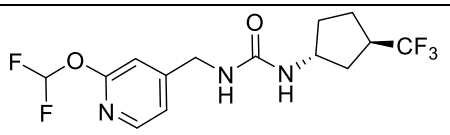
| | | |
|---|---|---|
| 134 | 1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 135 | 1-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 136 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(difluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 137 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1s,3s)-3-(difluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 138 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexil]urea |  |
| 139 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S)-3-oxo-8-biciclo[3.2.1]octanil]urea |  |

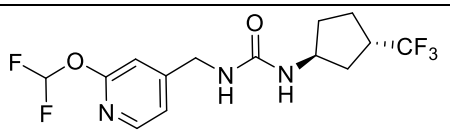
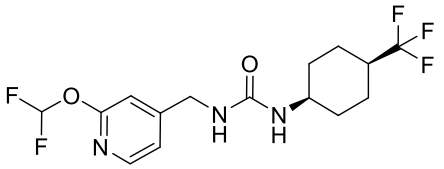
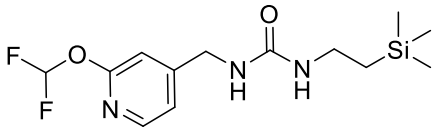
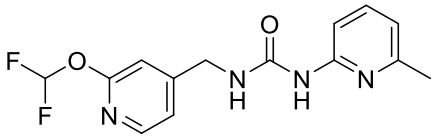
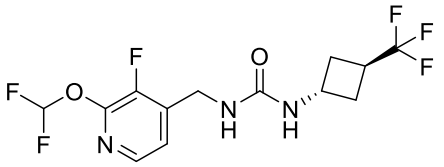
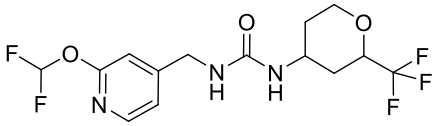
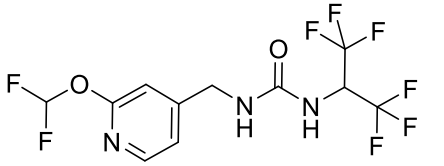
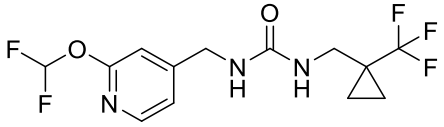
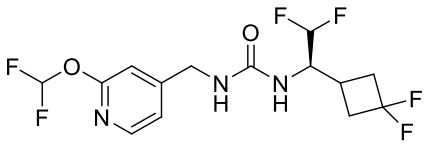
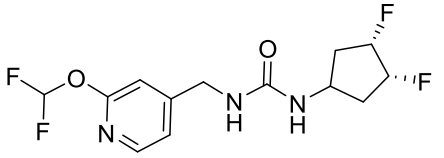
| | | |
|---|---|---|
| 140 | 1-[(1S)-3,3-difluorociclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 142 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)urea |  |
| 143 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4,4-difluoro-1-metilciclohexil)urea |  |
| 144 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,3R)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 145 | 1-(3-clorofenil)-3-[(1R)-2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 146 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |

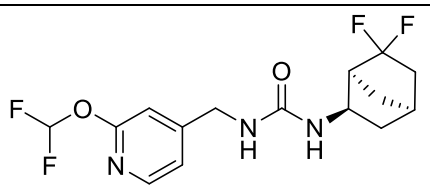
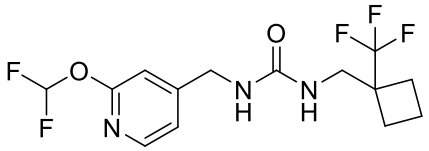
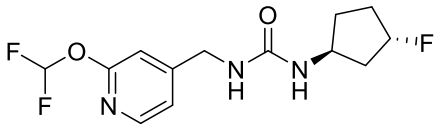
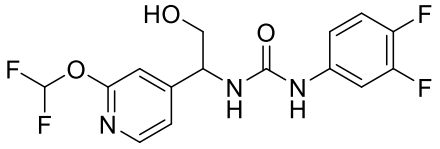
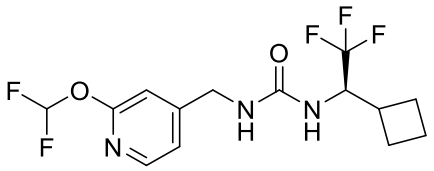
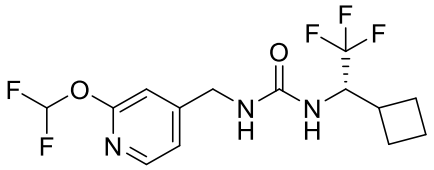
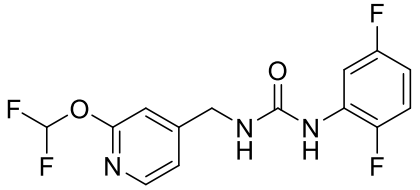
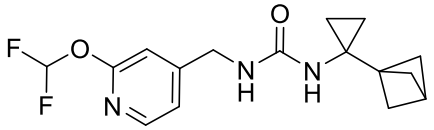
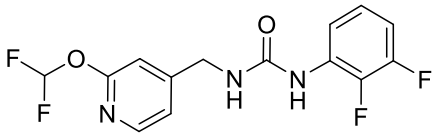
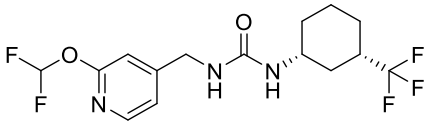
| | | |
|---|---|---|
| 147 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[2-hidroxi-2-(trifluorometil)ciclohexil]urea |  |
| 148 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R)-2-hidroxi-2-metilciclohexil]urea |  |
| 149 | 1-[(1R)-3,3-difluorociclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 152 | 1-(1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

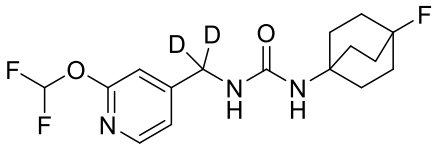
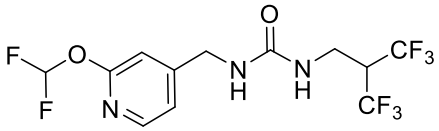
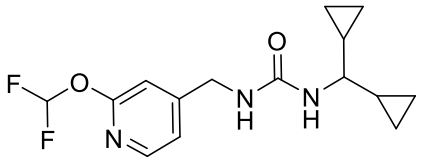
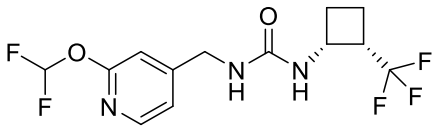
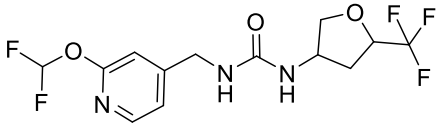
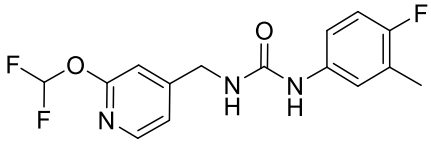
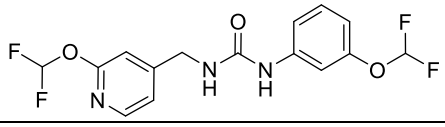
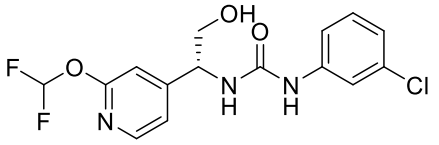
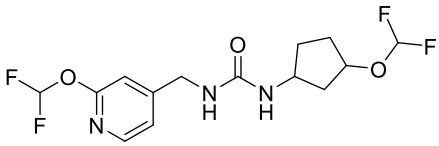
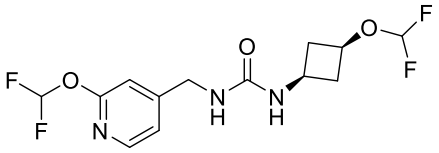
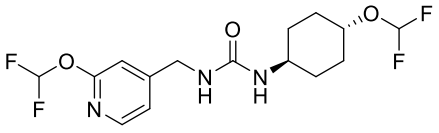
| | | |
|---|---|---|
| 154 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R)-4,4-difluoro-2-hidroxiciclohexil]urea |  |
| 161 | 1-(5-cloropiridin-3-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 163 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-((1r,3r)-3-metilciclobutil)urea |  |
| 165 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,4R)-5,5-difluoro-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 166 | 1-(5-ciclopropiloxolan-3-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

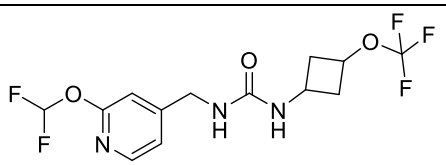
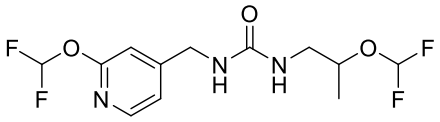
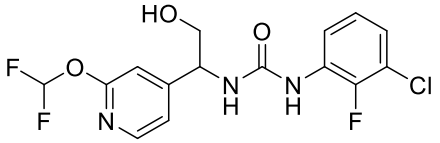
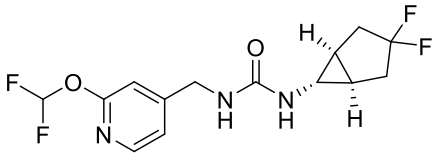
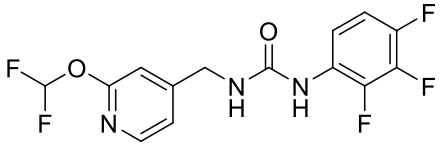
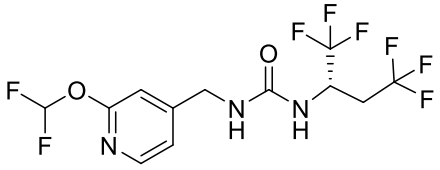
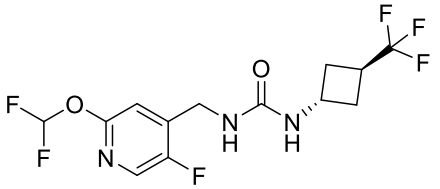
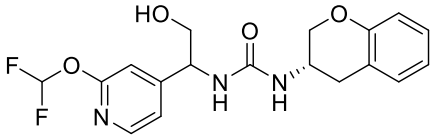
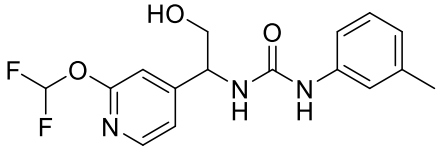
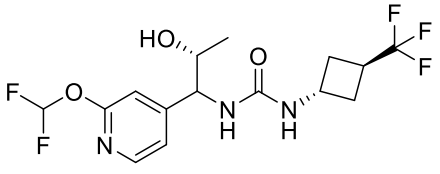
| | | |
|---|---|---|
| 169 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S)-6,6-difluoro-3-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |
| 170 | 1-[(1R,5S,6R)-2,2-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 178 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]urea |  |
| 181 | 1-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 182 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea |  |
| 184 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,2S)-2-hidroxi-2-metilciclopentil]urea |  |
| 186 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,4-difluorofenil)urea |  |
| 187 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 188 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,3-dimetilciclobutil)urea |  |
| 189 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1R,3r,5S)-6,6-difluoro-3-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |

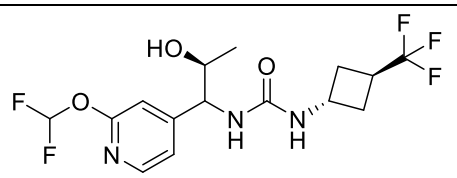
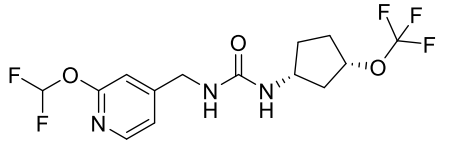
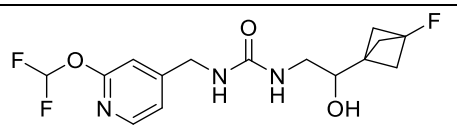
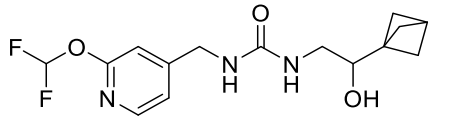
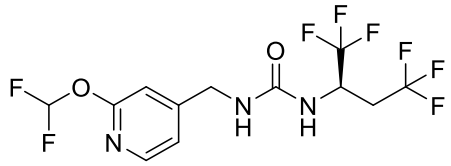
| | | |
|---|---|---|
| 190 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2s,3aR,6aS)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-2-il]urea |  |
| 191 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(difluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 192 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)urea |  |
| 193 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-(difluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 194 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-1-metil-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 195 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2r,3aR,6aS)-5,5-difluoro-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pentalen-2-il]urea |  |
| 196 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5R)-2-biciclo[3.2.0]heptanil]urea |  |
| 197 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S)-3,3-difluoro-8-biciclo[3.2.1]octanil]urea |  |
| 198 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1s,3s)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 206 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1R,3R)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 207 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 211 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1s,4s)-4-(trifluorometil)ciclohexil]urea |  |
| 212 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-trimetilsililetil)urea |  |
| 218 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(6-metilpiridin-2-il)urea |  |
| 219 | 1-[[2-(difluorometoxi)-3-fluoropiridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 226 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[2-(trifluorometil)oxan-4-il]urea |  |
| 228 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)urea |  |
| 229 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]urea |  |
| 230 | 1-[(1R)-1-(3,3-difluorociclobutil)-2,2-difluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 234 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(3R,4S)-3,4-difluorociclopentil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 236 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S,4S)-6,6-difluoro-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 237 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 239 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,3S)-3-fluorociclopentil]urea |  |
| 240 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(3,4-difluorofenil)urea |  |
| 241 | 1-[(1R)-1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 242 | 1-[(1S)-1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 244 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,5-difluorofenil)urea |  |
| 246 | 1-[1-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)ciclopropil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 247 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,3-difluorofenil)urea |  |
| 250 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 251 | 1-[dideuterio-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 252 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil]urea |  |
| 253 | 1-(diciclopropilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 255 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S)-2-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 258 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[5-(trifluorometil)oxolan-3-il]urea |  |
| 261 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-3-metilfenil)urea |  |
| 262 | 1-[3-(difluorometoxi)fenil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 263 | rel-1-(3-clorofenil)-3-[(1R)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 264 | 1-[3-(difluorometoxi)ciclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 265 | 1-[(1s,3s)-3-(difluorometoxi)ciclobutil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 266 | 1-[(1r,4r)-4-(difluorometoxi)ciclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 267 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]urea |  |
| 268 | 1-[2-(difluorometoxi)propil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 270 | 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 271 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S,6R)-3,3-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |
| 272 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,3,4-trifluorofenil)urea |  |
| 273 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2S)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea |  |
| 277 | 1-[[2-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 278 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-[(3S)-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il]urea |  |
| 280 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(3-metilfenil)urea |  |
| 286 | 1-[(2R)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 287 | 1-[(2S)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 288 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1R,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]urea |  |
| 289 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[2-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-hidroxietil]urea |  |
| 291 | 1-[2-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-hidroxietil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 294 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2R)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea |  |

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, y $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y n es 1.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, cuyos heterocicloalquilo, heteroarilo,

cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, cuyos heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxi alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos seleccionados independientemente de F-, Cl- y Br.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con uno o dos haloalquil $C_{1-6}$ seleccionados independientemente de $(CH_3)_2CF$-, $CF_3CH_2$-, $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$- y $CHF_2$-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en

donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo que están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F- y $CF_3$-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyos ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos F-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con dos F-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyos ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con un F-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyos ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con un $CF_3$-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es ciclobutilo o ciclopentilo, cuyos ciclobutilo o ciclopentilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos F-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es ciclobutilo o ciclopentilo,

cuyos ciclobutilo o ciclopentilo están opcionalmente sustituidos con dos F-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es ciclobutilo o ciclopentilo, cuyos ciclobutilo o ciclopentilo están opcionalmente sustituidos con un F-.

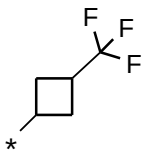
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es ciclobutilo opcionalmente sustituido con uno o dos F-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es ciclobutilo opcionalmente sustituido con dos F-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es ciclobutilo opcionalmente sustituido con un F-.

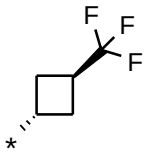
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es ciclobutilo opcionalmente sustituido con un $CF_3$-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ tiene la estructura:




.

En particular, $R^6$ tiene la estructura:




.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyos ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo no están sustituidos.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es ciclobutilo o ciclopentilo, cuyos ciclobutilo o ciclopentilo no están sustituidos.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es ciclobutilo no sustituido.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es ciclopentilo no sustituido.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es ciclohexilo no sustituido.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es ciclopentilo opcionalmente sustituido con uno o dos F-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es ciclopentilo opcionalmente sustituido con dos F-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es ciclopentilo opcionalmente sustituido con un F-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es ciclopentilo opcionalmente sustituido con un $CF_3$-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es ciclohexilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F- o $CF_3$-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es ciclohexilo opcionalmente sustituido con uno o dos F-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es ciclohexilo opcionalmente sustituido con un F-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es ciclohexilo opcionalmente sustituido con un $CF_3$-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyos ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo no están sustituidos.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, y $R^6$ es ciclobutilo o ciclopentilo, cuyos ciclobutilo o ciclopentilo no están sustituidos.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, y $R^6$ es ciclobutilo no sustituido.

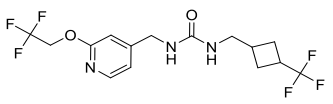
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, y $R^6$ es ciclopentilo no sustituido.

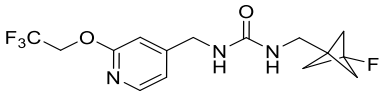
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, y $R^6$ es ciclopentilo no sustituido.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, y $R^6$ es ciclohexilo no sustituido.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, en donde $R^4$ y $R^5$ son como se describen en la presente, preferentemente ambos son hidrógeno.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$-, $R^2$, $R^3$, n, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y un ejemplo no limitativo tiene la estructura:

| | | |
|---|---|---|
| 71 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 75 | 1-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, uno o ambos $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, fenilo, un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, alquil $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$ y un heteroarilo de 6 miembros, cuyos heterocicloalquilo fusionado, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquilo en puente, fenilo, cicloalquilo fusionado o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, fenilo, un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, alquil $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$ y un heteroarilo de 6 miembros, cuyos heterocicloalquilo fusionado, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquilo en puente, fenilo, cicloalquilo fusionado, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en

donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, fenilo, un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos y heteroarilo de 6 miembros, cuyos heterocicloalquilo fusionado, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquilo en puente, fenilo, cicloalquilo fusionado, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos y heteroarilo de 6 miembros, cuyos heterocicloalquilo fusionado, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, fenilo, un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, alquil $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$ y heteroarilo de 6 miembros, cuyos heterocicloalquilo fusionado, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquilo en puente, fenilo, cicloalquilo fusionado, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-,

$(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo y $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, fenilo, un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos y heteroarilo de 6 miembros, cuyos heterocicloalquilo fusionado, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquilo en puente, fenilo, cicloalquilo fusionado, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo y $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos y heteroarilo de 6 miembros, cuyos heterocicloalquilo fusionado, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo y $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos

anillos alifáticos y heteroarilo de 6 miembros, cuyos heterocicloalquilo fusionado, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo y $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos y heteroarilo de 6 miembros, cuyos heterocicloalquilo fusionado, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo y $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos y heteroarilo de 6 miembros, cuyos heterocicloalquilo fusionado, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con dos sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo y $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, un cicloalquilo

monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, y heteroarilo de 6 miembros, cuyo heterocicloalquilo fusionado, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con F-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos y heteroarilo de 6 miembros, cuyo heterocicloalquilo fusionado, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, fenilo o heteroarilo no están sustituidos.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclopentilo, fenilo, dihidrocromenilo, ter-butilo, ciclohexilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, octahidropentalenilo, pirimidinilo, piridinilo y pirazinilo, cuyos biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclopentilo, fenilo, dihidrocromenilo, ciclohexilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, ciclopentilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, octahidropentalenilo, pirimidinilo, piridinilo o pirazinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

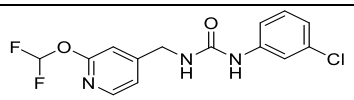
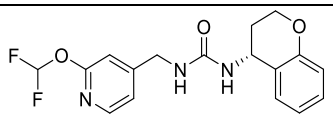
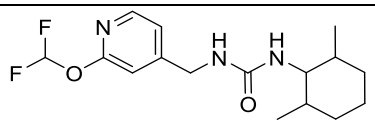
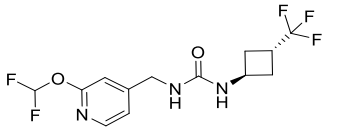
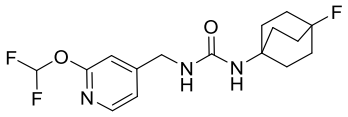
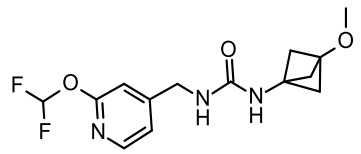
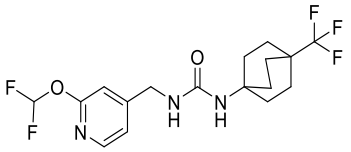
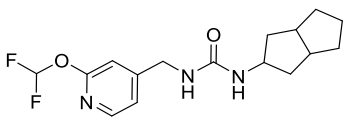
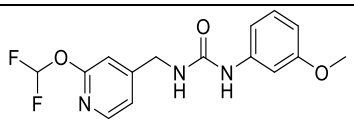
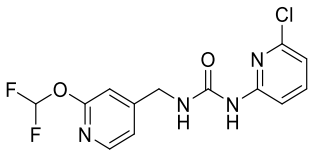
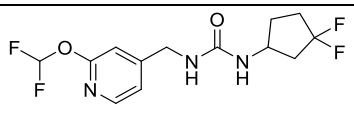
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclopentilo, fenilo, dihidrocromenilo, ter-butilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, octahidropentalenilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, cuyos biciclo[2.2.1]heptanilo,

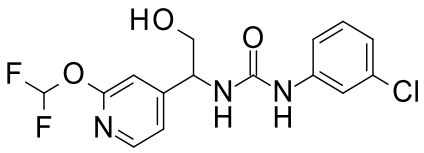
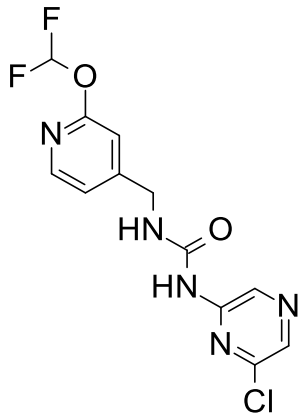
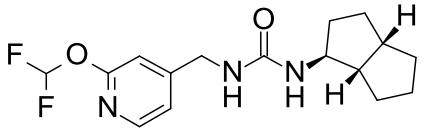
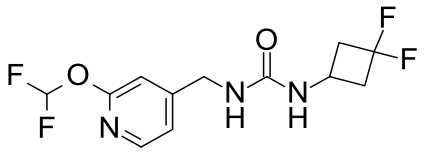
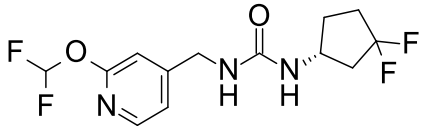
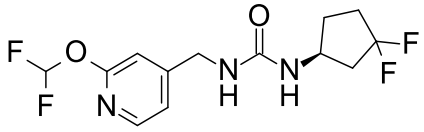
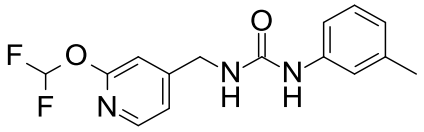
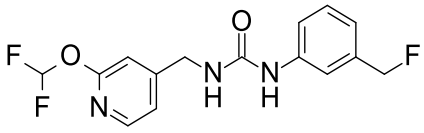
ciclopentilo, fenilo, dihidrocromenilo, ciclohexilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, ciclopentilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, octahidropentalenilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo y $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

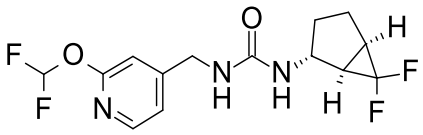
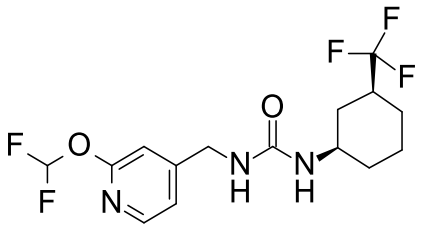
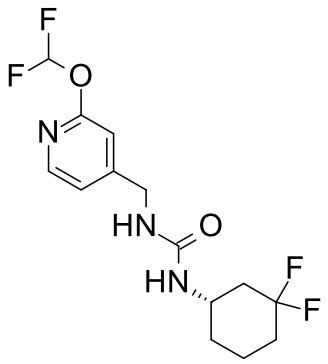
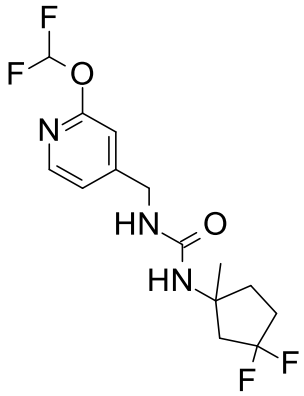
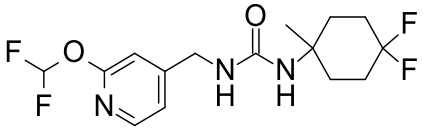
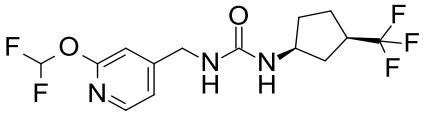
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclopentilo, fenilo, dihidrocromenilo, ter-butilo, ciclohexilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, octahidropentalenilo, pirimidinilo, pirazinilo y pirimidinilo, cuyos biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclopentilo, fenilo, dihidrocromenilo, ciclohexilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, ciclopentilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, octahidropentalenilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, hidroxi y haloalquil $C_{1-6}$.

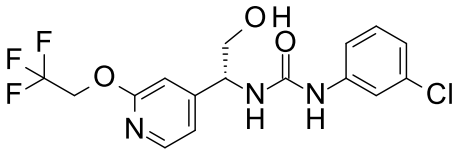
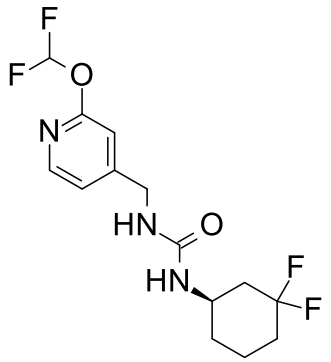
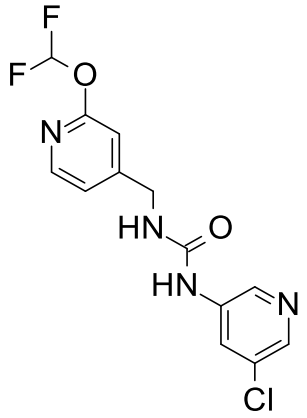
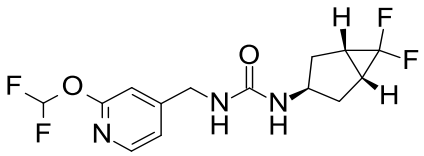
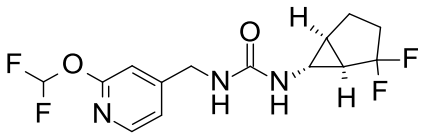
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es hidrógeno, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclopentilo, fenilo, dihidrocromenilo, ciclohexilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, octahidropentalenilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, cuyos biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclopentilo, fenilo, dihidrocromenilo, ciclohexilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, ciclopentilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, octahidropentalenilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo y $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$, $R^3$, n es 0, y $R^6$ son como se describen en la presente, y los ejemplos no limitativos se seleccionan de:

| | | |
|---|---|---|
| 22 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 23 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(4R)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]urea |  |
| 25 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,6-dimetilciclohexil)urea |  |
| 42 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 48 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 49 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metoxi-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea |  |
| 68 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[4-(trifluorometil)-1-biciclo[2.2.2]octanil]urea |  |
| 78 | 1-(1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 83 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metoxifenil)urea |  |
| 84 | 1-(6-cloropiridin-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 93 | 1-(3,3-difluorociclopentil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 97 | 1-(3-clorofenil)-3-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 98 | 1-(6-cloropirazin-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 103 | 1-[(1S,3aS,6aS)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-1-il]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 108 | 1-(3,3-difluorociclobutil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 115 | 1-[(1R)-3,3-difluorociclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 116 | 1-[(1S)-3,3-difluorociclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 126 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metilfenil)urea |  |
| 132 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(fluorometil)fenil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 133 | 1-[(1R,2R,5R)-6,6-difluoro-2-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 138 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexil]urea |  |
| 140 | 1-[(1S)-3,3-difluorociclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 142 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)urea |  |
| 143 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4,4-difluoro-1-metilciclohexil)urea |  |
| 144 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,3R)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 145 | 1-(3-clorofenil)-3-[(1R)-2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 149 | 1-[(1R)-3,3-difluorociclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 161 | 1-(5-cloropiridin-3-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 169 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S)-6,6-difluoro-3-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |
| 170 | 1-[(1R,5S,6R)-2,2-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es hidrógeno, y n es 1.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un

compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ se selecciona de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi, y $R^5$ es hidrógeno.

En algunas formas de realización preferidas, $R^4$ y $R^5$ son ambos hidrógeno.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ se selecciona de hidrógeno, hidroxi, alquil $C_{1-6}$ y un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, y $R^5$ es hidrógeno.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ se selecciona de hidrógeno, hidroxi, alquil $C_{1-6}$ y un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; cuyos cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo en puente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, haloalquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ se selecciona de hidrógeno, hidroxi, alquil $C_{1-6}$ y un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, cuyos cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo en puente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_3CH_2$-, $(CH_3)_2CF$-, $CF_3$-, $CH_3O$-, ter-butilo, CN-, ciclopropilo e hidroxi.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ se selecciona de hidrógeno, hidroxi, alquil $C_{1-6}$ y un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ se

selecciona de un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, y un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, cuyos cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo en puente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ se selecciona de hidrógeno, hidroxi, alquil $C_{1-6}$ y un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros y un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, cuyos cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo en puente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo y $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ se selecciona de hidrógeno, hidroxi, alquil $C_{1-6}$ y un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, cuyos cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo en puente no están sustituidos.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ se selecciona de hidrógeno, hidroxi, alquil $C_{1-6}$ y un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros y un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, cuyos cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo en puente no están sustituidos.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ se selecciona de hidrógeno, hidroxi,

$CH_3$- y ciclopropilo, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de biciclo[2.2.1]heptanilo, ter-butilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, $(CH_3)_2CF$-, $CF_3$- y ciclopentilo, cuyos biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentanilo o ciclopentilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, haloalquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ se selecciona de hidrógeno, hidroxi, $CH_3$- y ciclopropilo, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, $(CH_3)_2CF$- y $CF_3$-, cuyos ciclobutilo o biciclo[1.1.1]pentanilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, haloalquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ se selecciona de hidrógeno, hidroxi, $CH_3$- y ciclopropilo, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, $(CH_3)_2CF$-, $CF_3$- y ciclopentilo, cuyos biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentanilo o ciclopentilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ se selecciona de hidrógeno, hidroxi, $CH_3$- y ciclopropilo, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de biciclo[2.2.1]heptanilo, ter-butilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, $(CH_3)_2CF$-, $CF_3$- y ciclopentilo, cuyos biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentanilo o ciclopentilo no están sustituidos.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ se selecciona de hidrógeno, hidroxi, $CH_3$- y ciclopropilo, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclobutilo,

biciclo[1.1.1]pentanilo, $(CH_3)_2CF$-, $CF_3$- y ciclopentilo, cuyos biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentanilo o ciclopentilo no están sustituidos.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ se selecciona de hidrógeno, hidroxi, $CH_3$- y ciclopropilo, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de biciclo[2.2.1]heptanilo, ter-butilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, $(CH_3)_2CF$-, $CF_3$- y ciclopentilo, cuyos biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentanilo o ciclopentilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_3CH_2$-, $(CH_3)_2CF$-, $CF_3$-, $CH_3O$-, ter-butilo, CN-, ciclopropilo e hidroxi.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ se selecciona de hidrógeno, hidroxi, $CH_3$- y ciclopropilo, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, $(CH_3)_2CF$-, $CF_3$- y ciclopentilo, cuyos biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentanilo o ciclopentilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_3CH_2$-, $(CH_3)_2CF$-, $CF_3$-, $CH_3O$-, ter-butilo, CN-, ciclopropilo e hidroxi.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ se selecciona de hidrógeno, $CH_3$- y ciclopropilo, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es ciclobutilo o ciclopentilo, cuyos ciclobutilo o ciclopentilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ se selecciona de hidrógeno, $CH_3$-, y ciclopropilo, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es ciclobutilo o ciclopentilo, cuyos ciclobutilo o ciclopentilo no están sustituidos.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un

compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ se selecciona de hidrógeno, $CH_3$-, y ciclopropilo, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es ciclobutilo o ciclopentilo, cuyos ciclobutilo o ciclopentilo están sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ se selecciona de hidrógeno, $CH_3$- y ciclopropilo, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es ciclobutilo o ciclopentilo, cuyos ciclobutilo o ciclopentilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos halógenos seleccionados de F-, Cl- y Br-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ se selecciona de hidrógeno, $CH_3$- y ciclopropilo, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es ciclobutilo o ciclopentilo, cuyos ciclobutilo o ciclopentilo están opcionalmente sustituidos con un haloalquil $C_{1-6}$ seleccionado de $(CH_3)_2CF$-, $CF_3CH_2$-, $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$- y $CHF_2$-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ se selecciona de hidrógeno, $CH_3$- y ciclopropilo, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es ciclobutilo o ciclopentilo, cuyos ciclobutilo o ciclopentilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos F- o $CF_3$-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ se selecciona de hidrógeno, $CH_3$- y ciclopropilo, $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de biciclo[2.2.1]heptanilo, ter-butilo) ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, $(CH_3)_2CF$-, $CF_3$- y ciclopentilo, cuyos biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentanilo o ciclopentilo, están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de F-, $CH_3O$-, $(CH_3)_2CF$- o $CF_3$-.

En algunas formas de realización preferidas, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en

donde $R^4$ es cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, y este cicloalquilo o ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, haloalquil $C_{1-6}$ e hidroxi, en particular, el cicloalquilo o ciclopropilo no está sustituido como se describe en la presente, y $R^5$ es hidrógeno.

En algunas formas de realización preferidas, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^4$ es cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, y este cicloalquilo o ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, haloalquil $C_{1-6}$ e hidroxi, en particular, el cicloalquilo o ciclopropilo no está sustituido como se describe en la presente, y $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es como se describe en la presente.

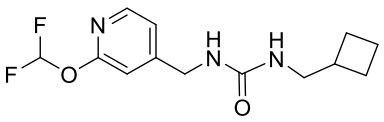
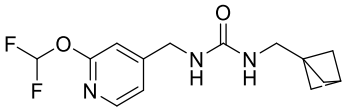
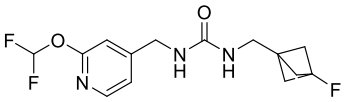
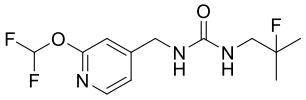
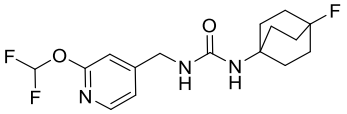
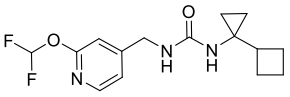
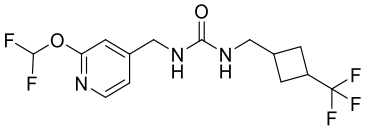
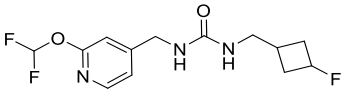
En algunas formas de realización preferidas, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^4$ es cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, y este cicloalquilo o ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, haloalquil $C_{1-6}$ e hidroxi, en particular, el cicloalquilo o ciclopropilo no está sustituido como se describe en la presente, y $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es haloalquil $C_{1-6}$.

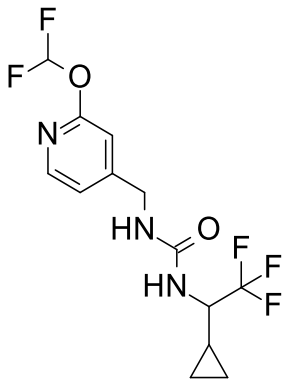
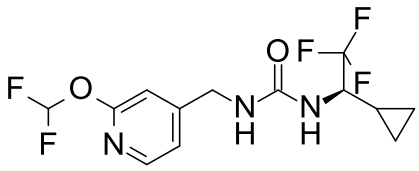
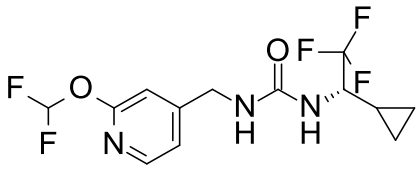
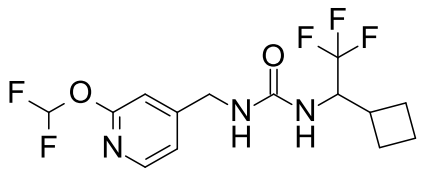
En algunas formas de realización preferidas, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^4$ es cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, y este cicloalquilo o ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, haloalquil $C_{1-6}$ e hidroxi, en particular, el cicloalquilo o ciclopropilo no está sustituido como se describe en la presente, y $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es $CF_3$-.

En algunas formas de realización preferidas, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^4$ y $R^5$ junto el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, como se describe en la presente.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en

donde $R^1$ es $CHF_2O$-, n es 1, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describe en la presente, y los ejemplos no limitativos se seleccionan de:

| | | |
|---|---|---|
| 13 | 1-(ciclobutilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 31 | 1-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 32 | 1-[[2-(difluoometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]urea |  |
| 39 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-fluoro-2-metilpropil)urea |  |
| 48 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 50 | 1-(1-ciclobutilciclopropil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 62 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 89 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3-fluorociclobutil)metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 106 | 1-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 134 | 1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 135 | 1-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 152 | 1-(1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y n es 0 o 1.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, fenilo, un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, haloalquil $C_{1-6}$ y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, cuyos cicloalquilo en

puente, cicloalquilo monocíclico saturado, fenilo, heterocicloalquilo fusionado o cicloalquilo fusionado están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$, y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, fenilo, un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, haloalquil $C_{1-6}$ y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, cuyos cicloalquilo en puente, cicloalquilo monocíclico saturado, fenilo, heterocicloalquilo fusionado o cicloalquilo fusionado están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, fenilo, un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, haloalquil $C_{1-6}$ y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, cuyos cicloalquilo en puente, cicloalquilo monocíclico saturado, fenilo, heterocicloalquilo fusionado o cicloalquilo fusionado están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, fenilo, un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo

comprende un átomo de O, haloalquil $C_{1-6}$, y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, cuyos cicloalquilo en puente, cicloalquilo monocíclico saturado, fenilo, heterocicloalquilo fusionado, o cicloalquilo fusionado están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres halógenos.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, fenilo, un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, haloalquil $C_{1-6}$, y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, cuyos cicloalquilo en puente, cicloalquilo monocíclico saturado, fenilo, heterocicloalquilo fusionado, o cicloalquilo fusionado están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres halógenos seleccionados de F-, Cl- o Br-.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, fenilo, un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, haloalquil $C_{1-6}$, y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, cuyos cicloalquilo en puente, cicloalquilo monocíclico saturado, fenilo, heterocicloalquilo fusionado, o cicloalquilo fusionado están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, fenilo, un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, haloalquil $C_{1-6}$ y un cicloalquilo fusionado de borde a borde

bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, cuyos cicloalquilo en puente, heterocicloalquilo, cicloalquilo monocíclico saturado, fenilo, heterocicloalquilo fusionado o cicloalquilo fusionado están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres haloalquil $C_{1-6}$ seleccionados de $(CH_3)_2CF$-, $CF_3CH_2$-, $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$- o $CHF_2$.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y n es 0 o 1, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, fenilo, un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, haloalquil $C_{1-6}$ y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, cuyos cicloalquilo en puente, cicloalquilo monocíclico saturado, fenilo, heterocicloalquilo fusionado o cicloalquilo fusionado están opcionalmente sustituidos con dos F-.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y n es 0 o 1, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, fenilo, un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, haloalquil $C_{1-6}$, y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, cuyos cicloalquilo en puente, cicloalquilo monocíclico saturado, fenilo, heterocicloalquilo fusionado, o cicloalquilo fusionado están opcionalmente sustituidos con un F-.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y n es 0 o 1, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, fenilo, un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, haloalquil $C_{1-6}$, y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, cuyos cicloalquilo en

puente, cicloalquilo monocíclico saturado, fenilo, heterocicloalquilo fusionado, o cicloalquilo fusionado están opcionalmente sustituidos con un $CF_3$-.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyos ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de F-, $CF_3$- y ciclopropilo.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyos ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo no están sustituidos.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es ciclobutilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de F- o $CF_3$-.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es ciclobutilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F- o $CF_3$-.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es ciclopentilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de F- o $CF_3$-.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente

aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es ciclopentilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F- o $CF_3$-.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es ciclohexilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de F- o $CF_3$-.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es ciclohexilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F- o $CF_3$-.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y n es 0 o 1, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un $CF_3$-.

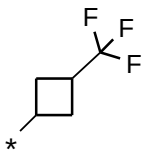
En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y n es 0 o 1, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, cuyo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos F-.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y n es 0 o 1, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionados de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyos ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos F-.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención

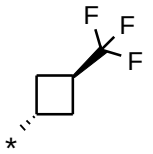
proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y n es 0 o 1, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionados de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyos ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con un $CF_3$-.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ tiene la estructura:




.

En particular, $R^6$ tiene la estructura:




.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es ciclobutilo no sustituido.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de F- o $CF_3$-.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente

aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O que no está sustituido.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 7-10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de F- o $CF_3$-.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 7-10 miembros que no está sustituido.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos que están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de F- o $CF_3$-.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros seleccionado de biciclo[3.1.0]hexanilo, octahidropentalenilo, biciclo[3.2.0]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo, biciclo[3.2.2]octanilo y hexahidropentalenilo que están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de F- o $CF_3$-.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros seleccionado de biciclo[3.1.0]hexanilo, octahidropentalenilo, biciclo[3.2.0]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo,

biciclo[3.2.2]octanilo y hexahidropentalenilo que están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de F- o $CF_3$-.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros como se describe en la presente.

En algunas formas de realización particularmente preferidas, $R^6$ está opcionalmente sustituido con dos F-.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, y $R^6$ es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, $CH_3$-, F- y $CF_3$-.

En algunas formas de realización particularmente preferidas, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^4$ es cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, y este cicloalquilo o ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, haloalquil $C_{1-6}$ e hidroxi, en particular, el cicloalquilo o ciclopropilo no está sustituido como se describe en la presente, y $R^5$ es hidrógeno.

En algunas formas de realización particularmente preferidas, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^4$ es cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, y este cicloalquilo o ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, haloalquil $C_{1-6}$ e hidroxi, en particular, el cicloalquilo o ciclopropilo no está sustituido como se describe en la presente, y $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es como se describe en la presente.

En algunas formas de realización particularmente preferidas, la presente invención

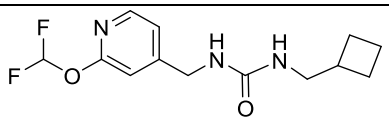
proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^4$ es cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, y este cicloalquilo o ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, haloalquil $C_{1-6}$ e hidroxi, en particular, el cicloalquilo o ciclopropilo no está sustituido como se describe en la presente, y $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es haloalquil $C_{1-6}$.

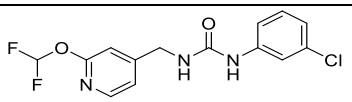
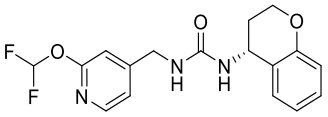
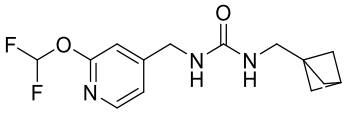
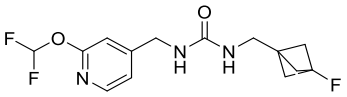
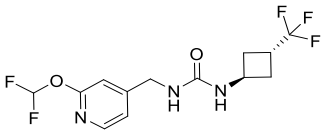
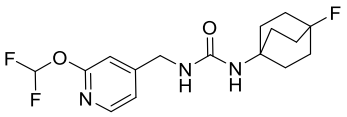
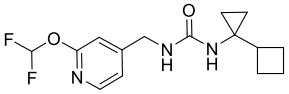
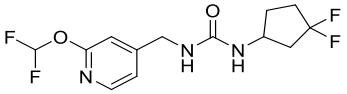
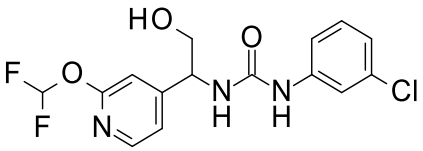
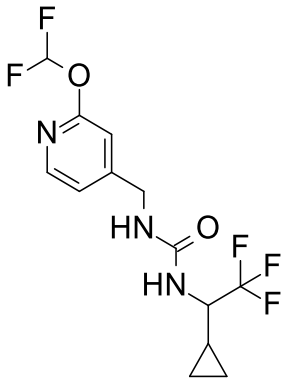
En algunas formas de realización particularmente preferidas, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^4$ es cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, y este cicloalquilo o ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, haloalquil $C_{1-6}$ e hidroxi, en particular, el cicloalquilo o ciclopropilo no está sustituido como se describe en la presente, y $R^5$ es hidrógeno, y $R^6$ es $CF_3$-.

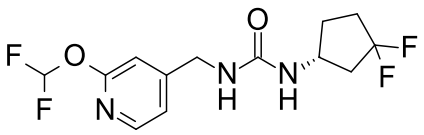
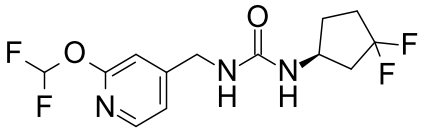
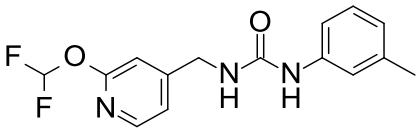
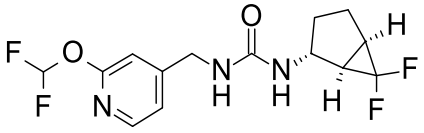
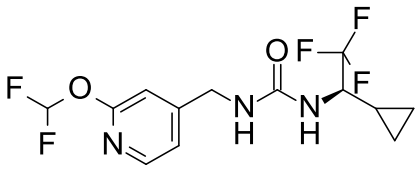
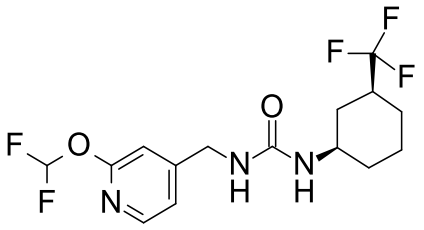
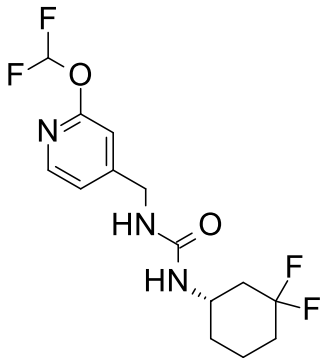
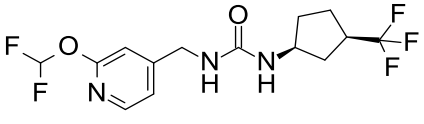
En algunas formas de realización particularmente preferidas, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$, $R^2$ y $R^3$ son como se describen en la presente, $R^4$ y $R^5$ son (i) ambos hidrógeno, o (ii) uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro se selecciona de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros e hidroxi, y $R^6$ es como se describe en la presente.

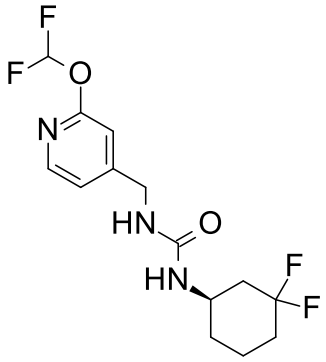
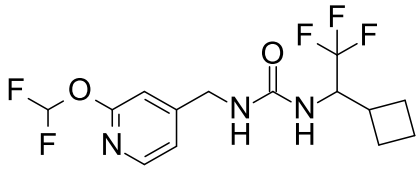
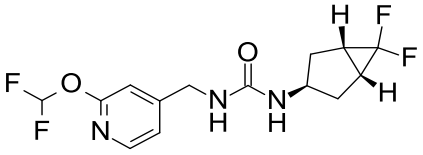
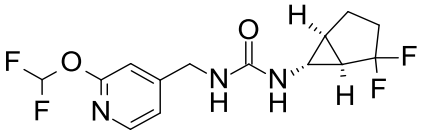
En algunas formas de realización particularmente preferidas, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$, $R^2$ y $R^3$ son como se describen en la presente, $R^4$ y $R^5$ son ambos hidrógeno, y $R^6$ es como se describe en la presente.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, n es 0 o 1, $R^2$, $R^3$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y los ejemplos no limitativos se seleccionan de:

| | | |
|---|---|---|
| 13 | 1-(ciclobutilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 22 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 23 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(4R)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]urea |  |
| 31 | 1-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 32 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]urea |  |
| 42 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 48 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 50 | 1-(1-ciclobutilciclopropil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 93 | 1-(3,3-difluorociclopentil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 97 | 1-(3-clorofenil)-3-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 106 | 1-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 115 | 1-[(1R)-3,3-difluorociclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 116 | 1-[(1S)-3,3-difluorociclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 126 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metilfenil)urea |  |
| 133 | 1-[(1R,2R,5R)-6,6-difluoro-2-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 134 | 1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 138 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexil]urea |  |
| 140 | 1-[(1S)-3,3-difluorociclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 144 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,3R)-3- |  |

| | | |
|---|---|---|
| | (trifluorometil)ciclopentil]urea | |
| 149 | 1-[(1R)-3,3-difluorociclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 152 | 1-(1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 169 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S)-6,6-difluoro-3-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |
| 170 | 1-[(1R,5S,6R)-2,2-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^2$ y $R^3$ son ambos hidrógeno.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidrógeno o hidroxialquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidrógeno o hidroxialquil $C_{1-6}$ seleccionado de $HOCH_2$-, $HOCH_2CH_2$-, $HOCH_2CH_2CH_2$- y $HOCH_2CH_2CH_2CH_2$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidrógeno, $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$ y uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$ seleccionado de $CHF_2O$-, $CH_2FO$-, $CF_3CH_2O$-, $CF_2HCH_2O$-, $CH_3CF_2CH_2O$- y $CH_3CFHCH_2O$-, y uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, y $R^3$ es hidroxialquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, y $R^3$ es hidroxialquil $C_{1-6}$ seleccionado de $HOCH_2$-, $HOCH_2CH_2$-, $HOCH_2CH_2CH_2$- y $HOCH_2CH_2CH_2CH_2$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, y $R^3$ es $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es

$CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, y $R^3$ es $HOCH_2$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, y $R^3$ es $HOCH_2CH_2$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-, y n es 0 o 1.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-, y n es 0 o 1.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-, n es 0, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-, n es 0, y $R^6$ se

selecciona de un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros y fenilo, cuyos cicloalquilo en puente, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, cuyo cicloalquilo en puente está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH_2$- $HOCH_2CH_2$-, n es 0, y $R^6$ se selecciona de biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo y adamantina, cuyos biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo y adamantina están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-, n es 0, y $R^6$ es fenilo, cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi o haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-, n es 0, y $R^6$ se selecciona de biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, adamantina y fenilo, cuyos biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, adamantina o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es

$CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$- y n es 0, y $R^6$ se selecciona de biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, adamantina y fenilo, cuyos biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, adamantina o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, halógeno y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-, n es 0, y $R^6$ se selecciona de biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, adamantina y fenilo, cuyos biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, adamantina o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, Cl-, F-, Br- y $CF_3$-.

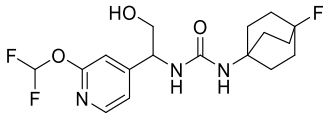
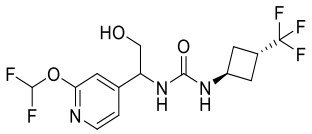
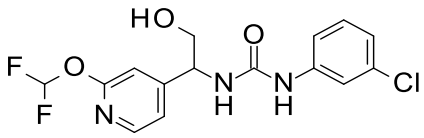
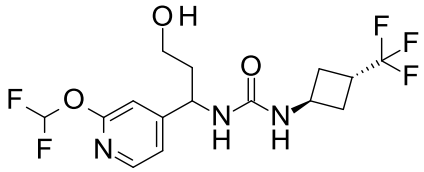
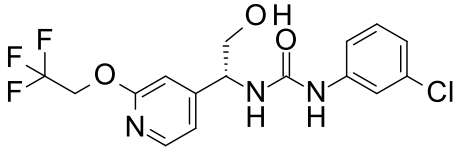
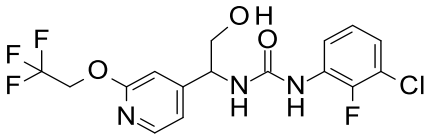
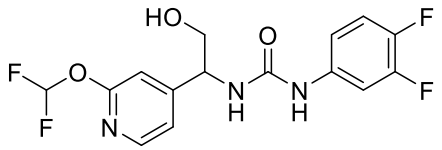
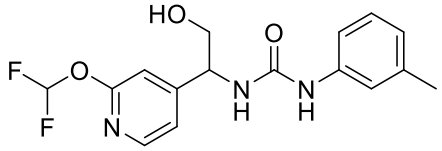
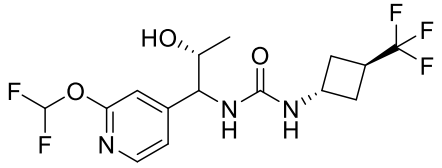
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-, n es 0, y $R^6$ es fenilo, cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con dos halógenos seleccionados de Cl-, F- o Br-.

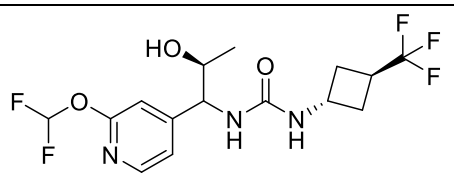
En una forma de realización particularmente preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-, n es 0, y $R^6$ se selecciona de biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, adamantina y fenilo, cuyos biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, adamantina o fenilo están opcionalmente sustituidos con un Cl-, F- y $CF_3$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-, n es 0, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; cuyos ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con un Cl-, F- y $CF_3$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es

haloalcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ es hidrógeno, $R^3$ es hidroxialquil $C_{1-6}$, n y $R^6$ es como se describe en la presente, y los ejemplos no limitativos se seleccionan de:

| | | |
|---|---|---|
| 85 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 91 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 97 | 1-(3-clorofenil)-3-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 117 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-3-hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 145 | 1-(3-clorofenil)-3-[(1R)-2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 150 | 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 240 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(3,4-difluorofenil)urea |  |
| 280 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(3-metilfenil)urea |  |
| 286 | 1-[(2R)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 287 | 1-[(2S)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |

En las formas de realización que aparecen a continuación, "cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros formado" significa un cicloalquilo no sustituido o un cicloalquilo que está sustituido como se describe en la presente. En particular, el cicloalquilo no está sustituido.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde, $R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo con la estructura:



.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo como se describió anteriormente, y n es 0 o 1.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo como se describió anteriormente, y n es 0 o 1.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde, $R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo como se describió

anteriormente, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxilo como se describe en la presente, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde, $R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo como se describió anteriormente, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxilo como se describe en la presente, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde, $R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo como se describió anteriormente, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxilo como se describe en la presente, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos F-.

En algunas formas de realización particularmente preferidas, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$, $R^2$ y $R^3$ son como se describen en la presente, $R^4$ y $R^5$ son (i) ambos hidrógeno, o (ii) uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro se selecciona de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros e hidroxilo como

se describe en la presente, y $R^6$ es como se describe en la presente.

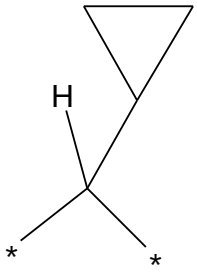
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde en donde $R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, y $R^1$, $R^2$, $R^4$, $R^5$, n y $R^6$ son como se describen en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidrógeno o un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidrógeno o un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidrógeno o ciclopropilo.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidrógeno o ciclopropilo unido a la molécula de la siguiente manera:




.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^2$ es

hidrógeno y $R^3$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo, y n es 0 o 1.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^2$ es hidrógeno y $R^3$ es un cicloalquilo monocíclico saturado, y n es 0 o 1.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^2$ es hidrógeno y $R^3$ es ciclopropilo como se describió anteriormente, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxilo como se describen en la presente, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, hidroxi y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^2$ es hidrógeno y $R^3$ es ciclopropilo como se describió anteriormente, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquil $C_{1-6}$como se describen en la presente, y $R^6$ se selecciona de un cicloalquilo de 4-10 miembros y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, hidroxi y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^2$ es hidrógeno y $R^3$ es ciclopropilo como se describió anteriormente, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, y alquil $C_{1-6}$, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, haloalquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^2$ es hidrógeno, y $R^3$ es ciclopropilo como se describió anteriormente, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, y alquil $C_{1-6}$ como se describe en la presente, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyo cicloalquilo no está sustituido.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^2$ es hidrógeno y $R^3$ es ciclopropilo como se describió anteriormente, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquil $C_{1-6}$como se describe en la presente, y $R^6$ es haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^2$ es hidrógeno, y $R^3$ es ciclopropilo como se describió anteriormente, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquil $C_{1-6}$, y $R^6$, haloalquil $C_{1-6}$, se selecciona de $(CH_3)_2FC$-, $CF_3CH_2$-, $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$- y $CHF_2$-.

En las formas de realización anteriores, "cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros formado" significa un cicloalquilo sustituido o un cicloalquilo que está sustituido como se describe en la presente. En particular, el cicloalquilo no está sustituido.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^2$ es hidrógeno y $R^3$ es ciclopropilo como se describió anteriormente, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquil $C_{1-6}$, y $R^6$, haloalquil $C_{1-6}$, es $CF_3$- como se describe en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 0, 1, 2 o 3.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 0, 1 o 2.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 0 o 1.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 0.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros, cuyos heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$; $R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$, o $R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros; $R^4$ y $R^5$ seleccionados independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi, o $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros; y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, cuyos heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, haloalquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, y n es 2.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 2 y $R^1$ es un heteroarilo de 5 miembros como se describe en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de

fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 2, $R^1$ es un heteroarilo de 5 miembros, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, ambos pares de $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo de 4-10 miembros, cuyo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 2, $R^1$ es un heteroarilo de 5 miembros, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, ambos pares de $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un grupo cicloalquenilo monocíclico de 6 miembros no sustituido con un enlace doble no aromático.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 2, $R^1$ es un heteroarilo de 5 miembros, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, ambos pares de $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un grupo cicloalquenilo monocíclico de 6 miembros no sustituido, cuyo grupo cicloalquenilo se selecciona de ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 2, $R^1$ es pirazolilo no sustituido, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, ambos pares de $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un grupo ciclohexenilo no sustituido con un enlace doble no aromático.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 2, $R^1$ es un haloalcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, el primer par de $R^4$ y $R^5$ son ambos hidrógeno y en el segundo par de $R^4$ y $R^5$, uno es hidrógeno y el otro es hidroxi, y $R^6$ es alquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 2, $R^1$ es un $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde n es 2, $R^1$ es un haloalcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, el primer par de $R^4$ y $R^5$ son ambos hidrógeno y en el segundo par de $R^4$ y $R^5$, uno es hidrógeno y el otro es hidroxi, y $R^6$ es alquil $C_{1-6}$ seleccionado de $CH_3$-, etilo, propilo, 2-propilo (isopropilo), n-butilo, sec-butilo y ter-butilo.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de

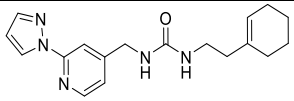
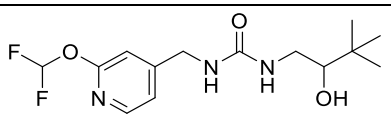
fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 2, $R^1$ es un $CHF_2O$-, heteroarilo, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde n es 2, $R^1$ es un haloalcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, el primer par de $R^4$ y $R^5$ son ambos hidrógeno y en el segundo par de $R^4$ y $R^5$, uno es hidrógeno y el otro es hidroxi, y $R^6$ es ter-butilo.

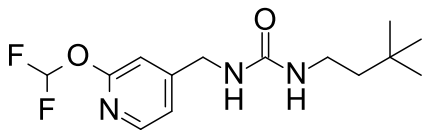
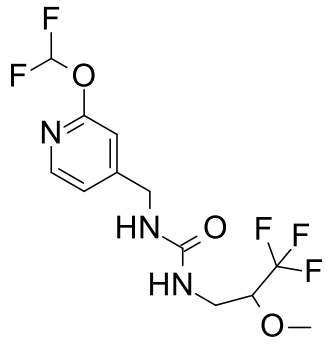
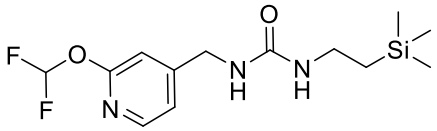
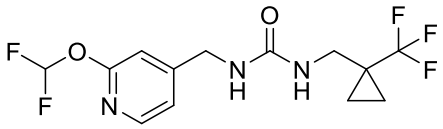
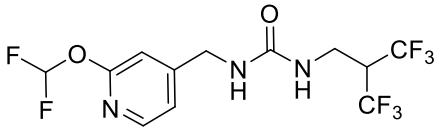
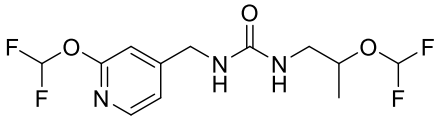
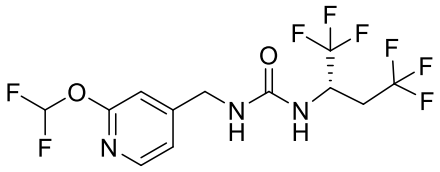
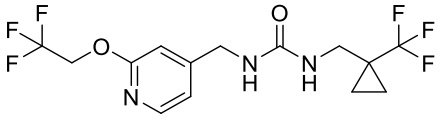
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 2, $R^1$ es un $CHF_2O$-, heteroarilo, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde n es 2, $R^1$ es un haloalcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es ter-butilo.

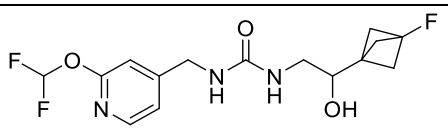
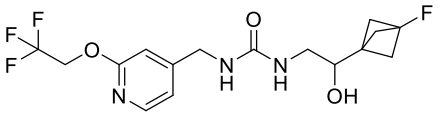
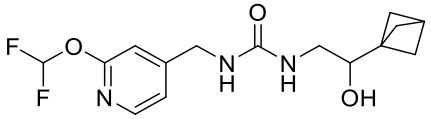
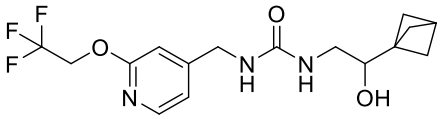
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 2, $R^1$ es un $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 2, $R^1$ es un haloalcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, el primer par de $R^4$ y $R^5$ son ambos hidrógeno y en el segundo par de $R^4$ y $R^5$, uno es hidrógeno y el otro es alcoxi $C_{1-6}$ como se describen en la presente, y $R^6$ es haloalquil $C_{1-6}$ como se describe en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 2, $R^1$ es un $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde n es 2, $R^1$ es un haloalcoxi $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, el primer par de $R^4$ y $R^5$ son ambos hidrógeno y en el segundo par de $R^4$ y $R^5$, uno es hidrógeno y el otro es $CH_3O$- y $R^6$ es $CF_3$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 2, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y los ejemplos no limitativos tienen la estructura:

| | | |
|---|---|---|
| 10 | 1-[2-(ciclohexen-1-il)etil]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| 95 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 109 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,3-dimetilbutil)urea |  |
| 119 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)urea |  |
| 212 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-trimetilsililetil)urea |  |
| 229 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]urea |  |
| 252 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil]urea |  |
| 268 | 1-[2-(difluorometoxi)propil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 273 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2S)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea |  |
| 284 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 289 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[2-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-hidroxietil]urea |  |
| 290 | 1-[2-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-hidroxietil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 291 | 1-[2-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-hidroxietil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 292 | 1-[2-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-hidroxietil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros, cuyos heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$; $R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$, o $R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros; $R^4$ y $R^5$ seleccionados independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi, o $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico

saturado de 3-5 miembros; $R^6$ es un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$, cuyos heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxi $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y n es 1.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$ se selecciona de haloalcoxi $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$ y un heteroarilo de 5 miembros, cuyo heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describe en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$ se selecciona de haloalcoxi $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$ y un heteroarilo de 5 miembros, cuyo heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describe en la presente, y $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$ se selecciona de haloalcoxi $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros, cuyo heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es alquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$ se selecciona de haloalcoxi $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros, cuyo heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es alquil $C_{1-6}$ seleccionado de $CH_3$-, etilo, propilo, 2-propilo (isopropilo), n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y ter-butilo.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$ se selecciona de haloalcoxi $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$, y heteroarilo de 5 miembros, cuyo heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es $CH_3$-.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$ se selecciona de haloalcoxi $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros, cuyo heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es alquil $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, cuyos cicloalquilo monocíclico saturado o en puente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, hidroxi y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$ se selecciona de haloalcoxi $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros, cuyo heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es alquil $C_{1-6}$, y $R^6$ se selecciona de un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado o en puente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, ciclopropilo, $CF_3$- y $CH_3O$-.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$ o heteroarilo de 5 miembros, cuyo heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es $CH_3$-, y $R^6$ se selecciona de un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, cuyo cicloalquilo monocíclico saturado o cicloalquilo en puente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de F-, $CF_3$- y $CH_3O$-.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$ se selecciona de $CF_3CH_2O$-, $CHF_2O$- e imidazolilo, cuyo imidazolilo está opcionalmente sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, uno de $R^4$ y $R^5$ es

hidrógeno y el otro es $CH_3$-, y $R^6$ se selecciona de ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ter-butilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, $(CH_3)_2CF$- y ciclopentilo, cuyos ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo y ciclopentilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de Cl-, F-, $CH_3$-, ciclopropilo, $CF_3$- y $CH_3O$-.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$ se selecciona de $CF_3CH_2O$-, $CHF_2O$- e imidazolilo, cuyo imidazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos $CF_3$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es $CH_3$-, y $R^6$ se selecciona de ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ter-butilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, $(CH_3)_2CF$- y ciclopentilo, cuyos ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo y ciclopentilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de Cl-, F-, $CH_3$-, ciclopropilo, $CF_3$- y $CH_3O$-.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$ se selecciona de $CF_3CH_2O$-, $CHF_2O$- e imidazolilo, cuyo imidazolilo está opcionalmente sustituido con un $CF_3$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es $CH_3$-, y $R^6$ se selecciona de ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ter-butilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, $(CH_3)_2CF$- y ciclopentilo, cuyos ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo y ciclopentilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de Cl-, F-, $CH_3$-, ciclopropilo, $CF_3$- y $CH_3O$-.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$ se selecciona de $CF_3CH_2O$-, $CHF_2O$- e imidazolilo, cuyo imidazolilo está opcionalmente sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es $CH_3$-, y $R^6$ se selecciona de ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ter-butilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, $(CH_3)_2CF$- o ciclopentilo, cuyos ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo y ciclopentilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de $CF_3$- y $CH_3O$-.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$ se selecciona de $CF_3CH_2O$-, $CHF_2O$- e imidazolilo, cuyo imidazolilo está opcionalmente

sustituido con uno o dos $CF_3$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es $CH_3$-, y $R^6$ se selecciona de ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ter-butilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, $(CH_3)_2CF$- y ciclopentilo, cuyos ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo o ciclopentilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de F-, $CF_3$- y $CH_3O$-.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$ se selecciona de $CF_3CH_2O$-, $CHF_2O$- e imidazolilo, cuyo imidazolilo está opcionalmente sustituido con un $CF_3$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es $CH_3$-, y $R^6$ se selecciona de ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ter-butilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, $(CH_3)_2CF$- y ciclopentilo, cuyos ciclobutilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo o ciclopentilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de F-, $CF_3$- y $CH_3O$-.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$ se selecciona de $CF_3CH_2O$-, $CHF_2O$- e imidazolilo, cuyo imidazolilo está opcionalmente sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es $CH_3$-, y $R^6$ es ciclobutilo, cuyo ciclobutilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de F-, $CF_3$- y $CH_3O$-.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$ se selecciona de $CF_3CH_2O$-, $CHF_2O$- e imidazolilo, cuyo imidazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos $CF_3$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es $CH_3$-, y $R^6$ es ciclobutilo, cuyo ciclobutilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de F-, $CF_3$- y $CH_3O$-.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$ se selecciona de $CF_3CH_2O$-, $CHF_2O$- e imidazolilo, cuyo imidazolilo está opcionalmente sustituido con un $CF_3$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es $CH_3$-, y $R^6$ es ciclobutilo, cuyo ciclobutilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de F-, $CF_3$- y $CH_3O$-.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$ se selecciona de $CF_3CH_2O$-, $CHF_2HO$- e imidazolilo, cuyo imidazolilo está sustituido con un $CF_3$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es $CH_3$-, y $R^6$ es ciclobutilo no sustituido.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$ se selecciona de $CF_3CH_2O$-, $CHF_2O$- e imidazolilo, cuyo imidazolilo está sustituido con un $CF_3$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es $CH_3$-, y $R^6$ es ciclobutilo no sustituido.

En una forma de realización preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es ciclobutilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de F-, $CF_3$- y $CH_3O$-.

En una forma de realización preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es ciclobutilo no sustituido.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, $R^4$ es hidrógeno, $R^5$ es un alquil $C_{1-6}$, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros o un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros como se describen en la presente.

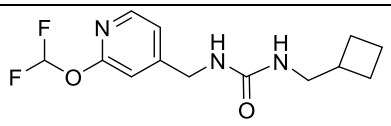
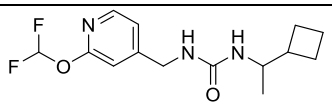
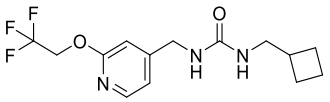
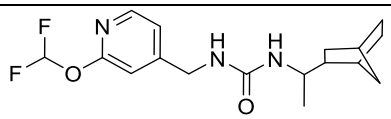
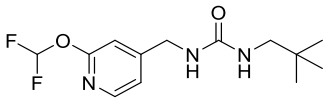
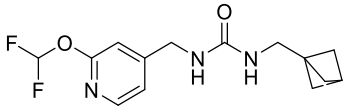
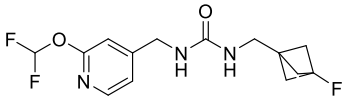
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, $R^4$ es hidrógeno, $R^5$ es $CH_3$-, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros no sustituido o un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros no sustituido como se describen en la presente.

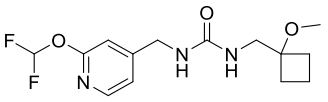
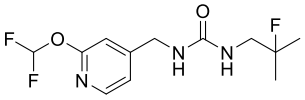
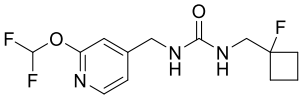
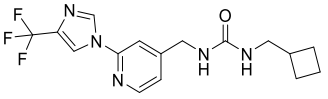
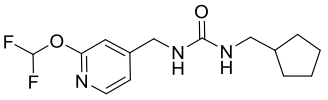
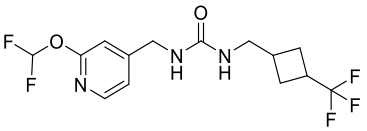
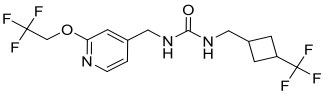
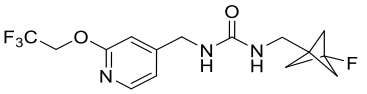
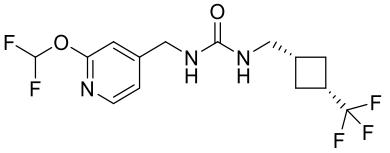
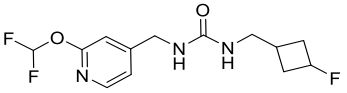
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, $R^4$ es hidrógeno, $R^5$ es $CH_3$-, y $R^6$ es un ciclobutilo no sustituido o un

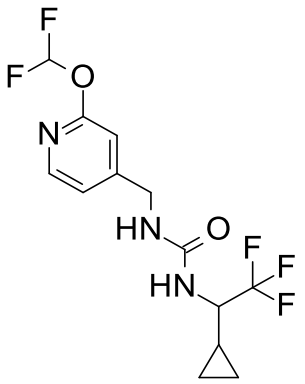
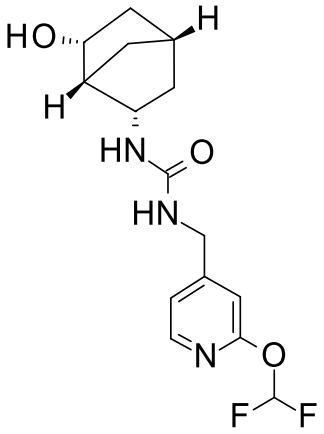
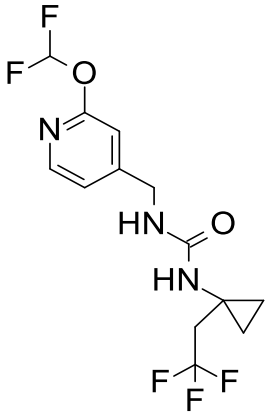
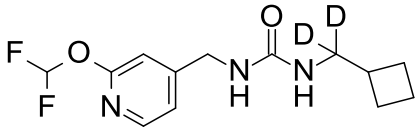
biciclo[2.2.1]heptanilo no sustituido como se describen en la presente.

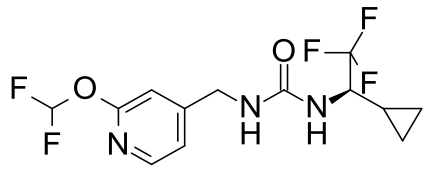
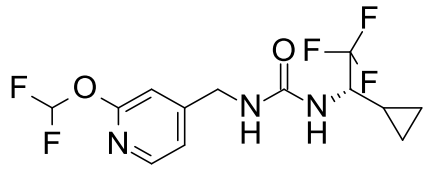
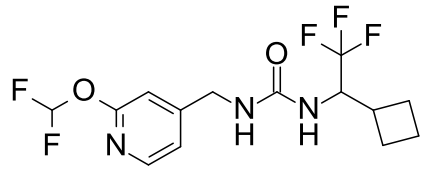
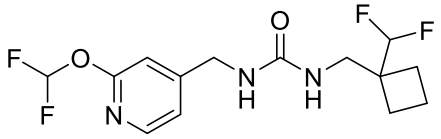
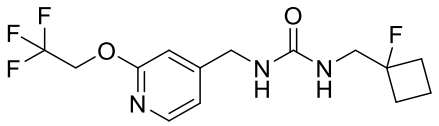
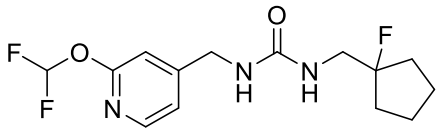
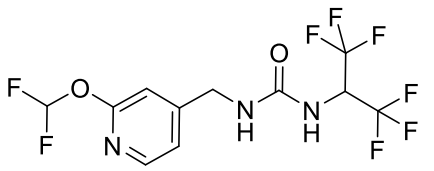
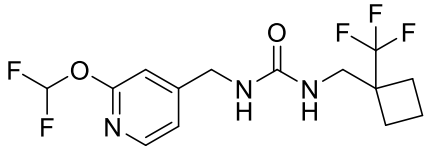
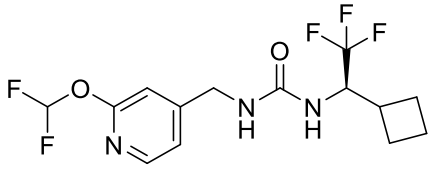
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$ se selecciona de $CF_3CH_2O$-, $CHF_2O$- e imidazolilo, cuyo imidazolilo está opcionalmente sustituido como se describe en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es ciclopropilo como se describe en la presente, y $R^6$ es alquil $C_{1-6}$ como se describe en la presente, en particular ter-butilo.

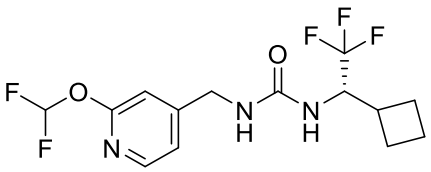
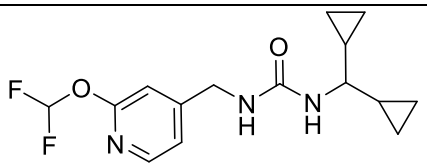
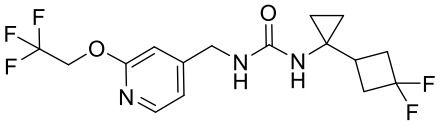
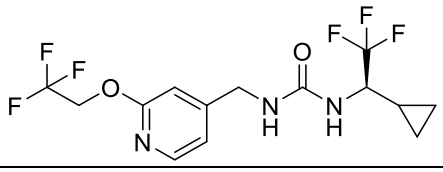
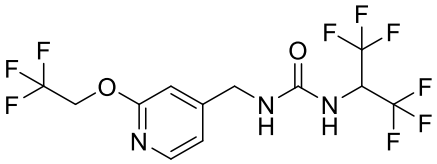
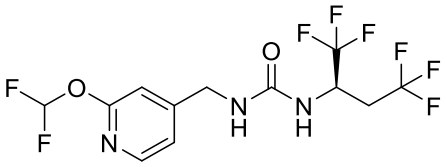
En una forma de realización preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y los ejemplos no limitativos se seleccionan de:

| | | |
|---|---|---|
| 13 | 1-(ciclobutilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 17 | 1-(1-ciclobutiletil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 21 | 1-(ciclobutilmetil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 24 | 1-[1-(2-biciclo[2.2.1]heptanil)etil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 29 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,2-dimetilpropil)urea |  |
| 31 | 1-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 32 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 38 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1-metoxiciclobutil)metil]urea |  |
| 39 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-fluoro-2-metilpropil)urea |  |
| 40 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1-fluorociclobutil)metil]urea |  |
| 41 | 1-(ciclobutilmetil)-3-[[2-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]piridin-4-il]metil]urea |  |
| 46 | 1-(ciclopentilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 62 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 71 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 75 | 1-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 87 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(1r,3r)-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 89 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3-fluorociclobutil)metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 106 | 1-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 107 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S,4S,6R)-6-hidroxi-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 110 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)ciclopropil]urea |  |
| 125 | 1-[ciclobutil(dideuterio)metil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 134 | 1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 135 | 1-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 152 | 1-(1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 191 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(difluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 210 | 1-[(1-fluorociclobutil)metil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 227 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1-fluorociclopentil)metil]urea |  |
| 228 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)urea |  |
| 237 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 241 | 1-[(1R)-1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 242 | 1-[(1S)-1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 253 | 1-(diciclopropilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 254 | 1-[1-(3,3-difluorociclobutil)ciclopropil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 257 | 1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 285 | 1-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 294 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2R)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea |  |

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 0.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros, cuyos heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$; $R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo monocíclico

saturado de 3-5 miembros, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$, o $R^2$ y $R^3$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros; $R^4$ y $R^5$ seleccionados independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi, o $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros; $R^6$ es un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$, cuyos heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxi $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y n es 0.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde n es 0, $R^1$ se selecciona de heteroarilo de 5 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, cuyos heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde n es 0, $R^1$ se selecciona de heteroarilo de 5 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, cuyos heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ seleccionado de $CH_3$-, etilo, propilo, 2-propilo (isopropilo), n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y ter-butilo.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde n es 0, $R^1$ se selecciona de heteroarilo de 5 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, cuyos heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un haloalquil $C_{1-6}$ seleccionado de $(CH_3)_2CF$-, $CF_3CH_2$-, $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$- y $CHF_2$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de

fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 0, $R^1$ se selecciona de heteroarilo de 5 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, cuyos heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un $CF_3$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 0, $R^1$ es un heteroarilo de 5 miembros, como se describe en la presente, opcionalmente sustituido con un $CF_3$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 0, $R^1$ se selecciona de heteroarilo de 5 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, cuyos heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo no están sustituidos.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde n es 0, $R^1$ se selecciona de heteroarilo de 5 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, cuyos heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$ como se describe en la presente, y uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 0, $R^1$ se selecciona de heteroarilo de 5 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, cuyos heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$ como se describe en la presente, y uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$ seleccionado de $HOCH_2$-, $HOCH_2CH_2$-, $HOCH_2CH_2CH_2$- y $HOCH_2CH_2CH_2CH_2$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de

fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde n es 0, $R^1$ se selecciona de heteroarilo de 5 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil C1-6, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, y cianoalcoxi $C_{1-6}$, cuyos heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$ como se describen en la presente, y uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es $HOCH_2$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde n es 0, $R^1$ se selecciona de heteroarilo de 5 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, cuyos heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$ como se describen en la presente, uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es $HOCH_2$-, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros o fenilo, cuyos cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres halógeno o haloalquil $C_{1-6}$.

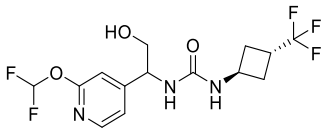
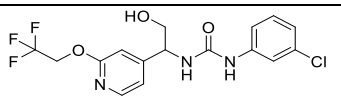
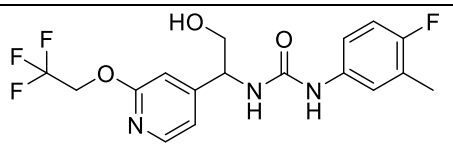
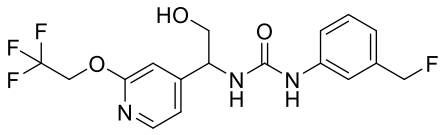
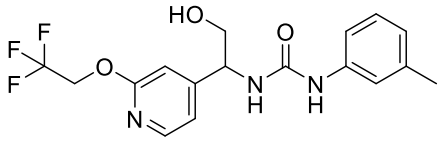
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde n es 0, $R^1$ se selecciona de heteroarilo de 5 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil C1-6, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, cuyos heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$ como se describen en la presente, uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es $HOCH_2$-, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros o fenilo, cuyos cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres F-, Cl- o $CF_3$-.

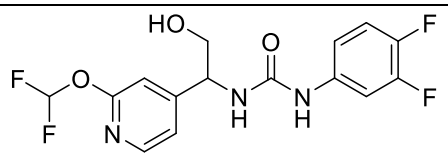
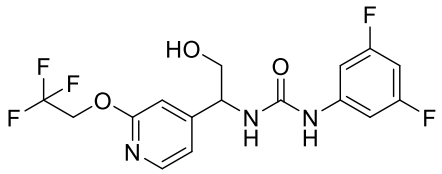
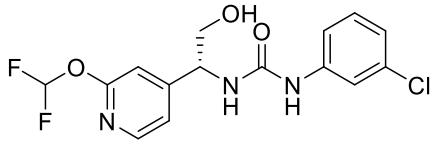
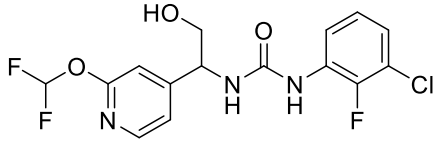
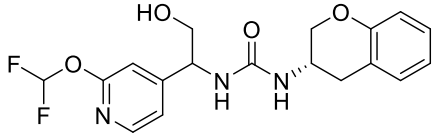
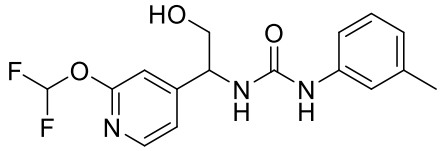
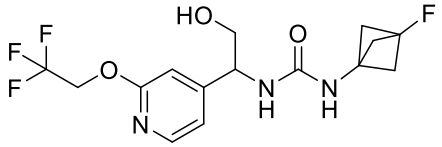
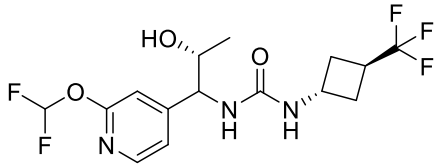
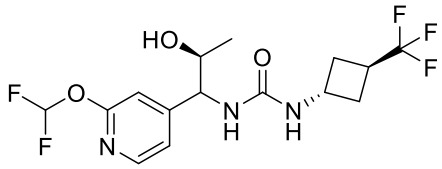
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde n es 0, $R^1$ se selecciona de heteroarilo de 5 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil C1-6, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, cuyos heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$ como se describen en la presente, uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es $HOCH_2$-, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros o fenilo, cuyos cicloalquilo o fenilo están

opcionalmente sustituidos con uno o dos F-, Cl- o $CF_3$-

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde n es 0, $R^1$ se selecciona de heteroarilo de 5 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, cuyos heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$ como se describen en la presente, uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es $HOCH_2$-, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros o fenilo, cuyos cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno F-, Cl- o $CF_3$-.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 0, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y los ejemplos no limitativos se seleccionan de:

| | | |
|---|---|---|
| 91 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-[3-(trifluorometil)ciclobutil] urea |  |
| 92 | 1-(3-clorofenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 205 | 1-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 232 | 1-[3-(fluorometil)fenil]-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 233 | 1-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]-3-(3-metilfenil)urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 240 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(3,4-difluorofenil)urea |  |
| 256 | 1-(3,5-difluorofenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 263 | rel-1-(3-clorofenil)-3-[(1R)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 270 | 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 278 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-[(3S)-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il]urea |  |
| 280 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(3-metilfenil)urea |  |
| 283 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 286 | 1-[(2R)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 287 | 1-[(2S)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^2$ y $R^3$ son ambos hidrógeno.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde n es 0, $R^1$ se selecciona de heteroarilo de 5 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, cuyos heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$ como se describen en la presente, y $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde n es 0, $R^1$ se selecciona de heteroarilo de 5 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, cuyos heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$ como se describen en la presente, y $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde n es 0, $R^1$ se selecciona de heteroarilo de 5 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, cuyos heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$ como se describen en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde de 7-10 miembros bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático en donde un anillo comprende un átomo de O, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, fenilo, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, y un heteroarilo de 6 miembros, cuyos heterocicloalquilo fusionado, cicloalquilo monocíclico saturado, fenilo, cicloalquilo en puente o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo, y $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde n es 0, $R^1$ se selecciona de heteroarilo de 5 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un

heterocicloalquilo de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$, cuyos heterocicloalquilo, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$ como se describen en la presente, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático en donde un anillo comprende un átomo de O, un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, y un heteroarilo de 6 miembros, cuyos heterocicloalquilo fusionado, cicloalquilo monocíclico saturado, fenilo, cicloalquilo en puente o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo, y $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 0, $R^1$ se selecciona de pirazinilo no sustituido, ciano, $CHF_2O$-, $CH_3O$-, oxetanilo no sustituido, imidazolilo sustituido con un $CF_3$-, oxazolilo no sustituido, Br-, $CH_3CF_2$-, $CHF_2$-, $CF_3$-, $CF_3CH_2O$-, ciclopropilmetoxilo no sustituido, ciclobutilmetoxilo no sustituido, $CH_3F_2CO$-, $CH_3F_2C$-, cianometoxi y $CF_3CH_2$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de ciclopentilo, fenilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexilo, fenilo, dihidrocromenilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, octahidropentalenilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, cuyos ciclopentilo, fenilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexilo, fenilo, dihidrocromenilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, octahidropentalenilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo, y $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 0, $R^1$ se selecciona de pirazolilo no sustituido, ciano, $CHF_2O$-, $CH_3O$-, oxetanilo no sustituido, imidazolilo sustituido con un $CF_3$-, oxazolilo no sustituido, Br-, $CH_3CF_2$-, $CHF_2$-, $CF_3$-, $CF_3CH_2O$-, ciclopropilmetoxilo no sustituido, ciclobutilmetoxilo no sustituido, $CH_3F_2CO$-, $CH_3F_2C$-, cianometoxi y $CF_3CH_2$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de ciclopentilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexilo, fenilo, dihidrocromenilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, octahidropentalenilo, pirazinilo, pirimidinilo y

piridinilo, cuyos ciclopentilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexilo, fenilo, dihidrocromenilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, octahidropentalenilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo, y $CH_3O$-, ciano e hidroxilo.

En una forma de realización preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde n es 0, $R^1$ se selecciona de pirazolilo no sustituido y $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyos ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres seleccionados independientemente de F- o $CF_3$-.

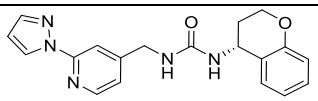
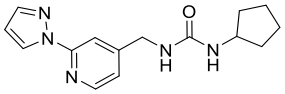
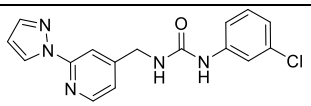
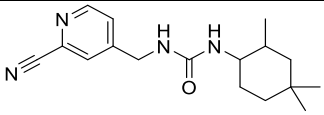
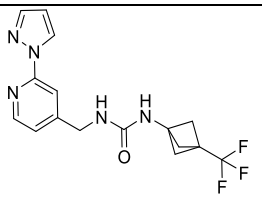
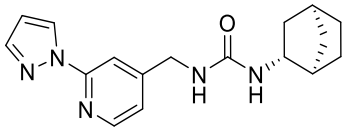
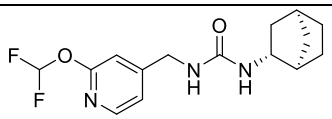
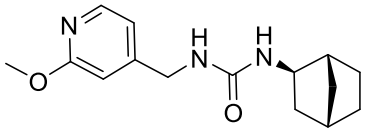
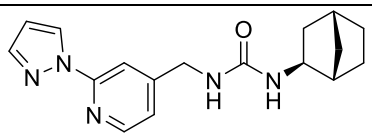
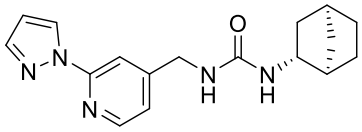
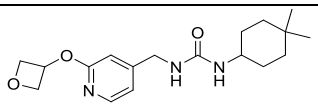
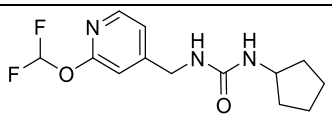
En una forma de realización preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 0, $R^1$ es pirazolilo no sustituido o $CF_2HO$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y $R^6$ es ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cuyos ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos F- o $CF_3$-.

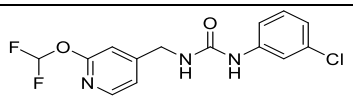
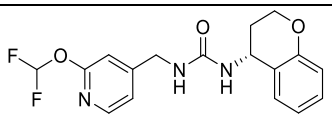
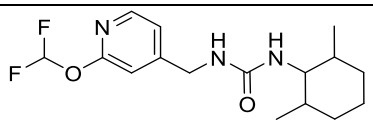
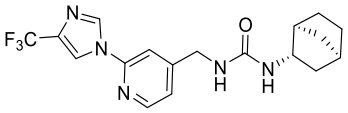
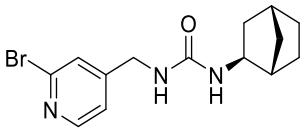
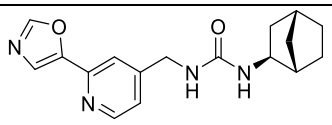
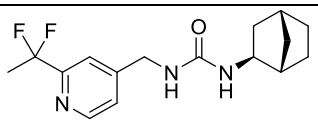
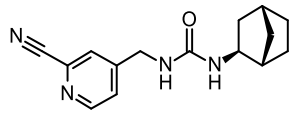
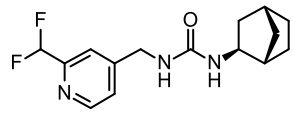
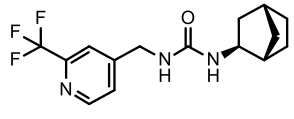
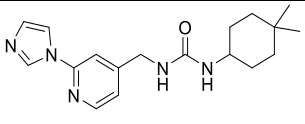
En una forma de realización particularmente preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 0, $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y $R^6$ es ciclobutilo no sustituido.

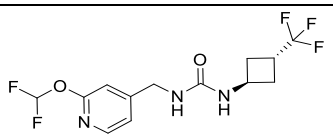
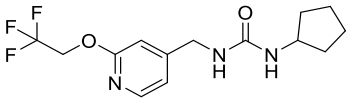
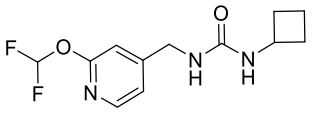
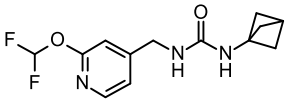
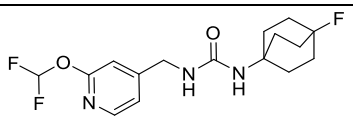
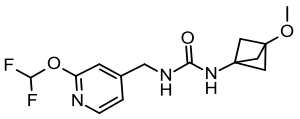
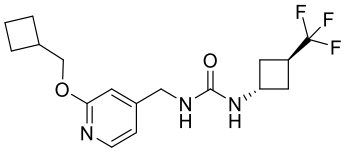
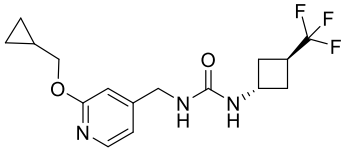
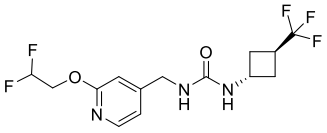
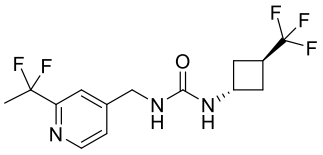
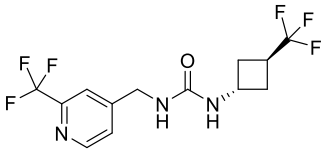
En una forma de realización particularmente preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 0, $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y $R^6$ es ciclobutilo, cuyo ciclobutilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres F- o $CF_3$-.

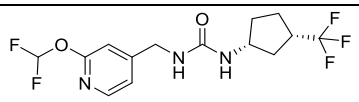
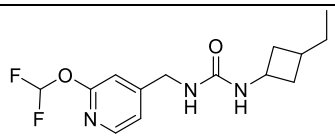
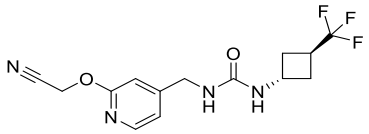
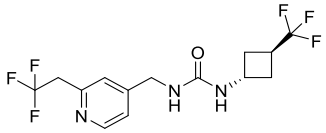
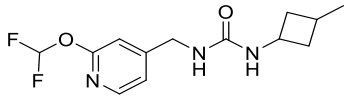
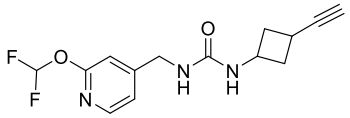
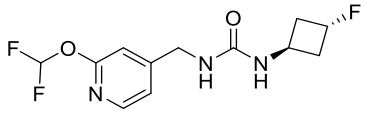
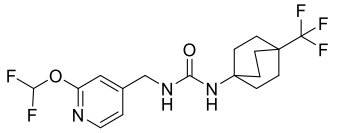
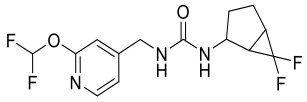
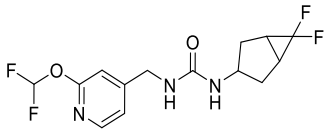
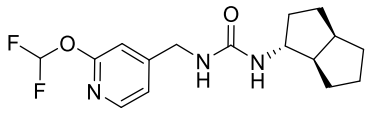
En una forma de realización particularmente preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 0, $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y $R^6$ es ciclobutilo, cuyo ciclobutilo está opcionalmente sustituido con uno o dos F- o $CF_3$-.

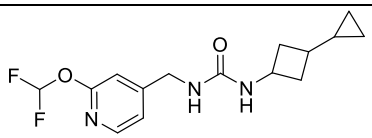
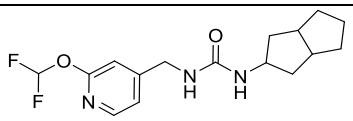
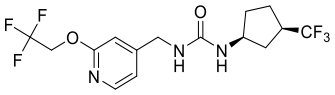
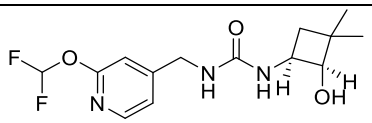
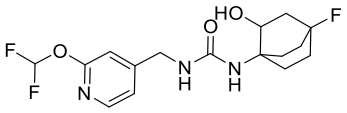
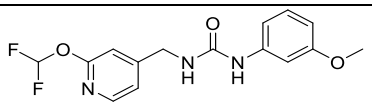
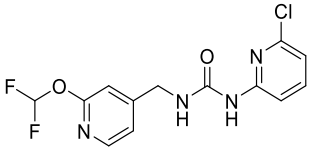
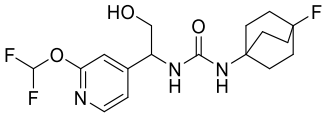
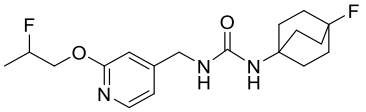
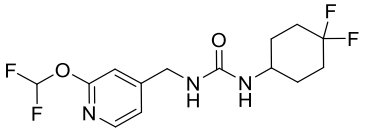
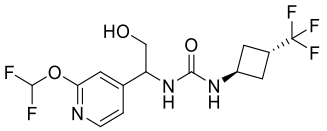
En una forma de realización preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato en donde n es 0, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, y los ejemplos no limitativos se seleccionan de:

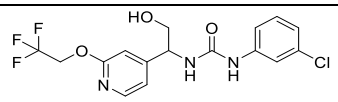
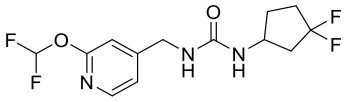
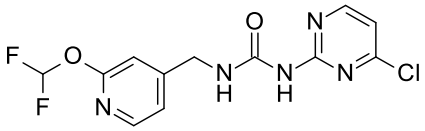
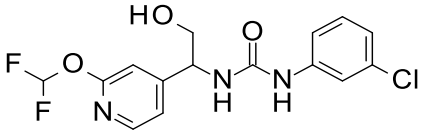
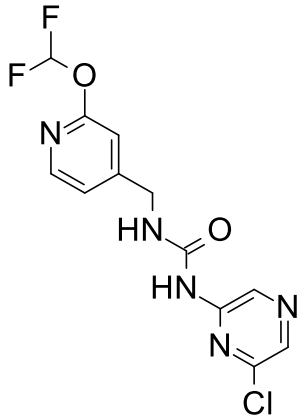
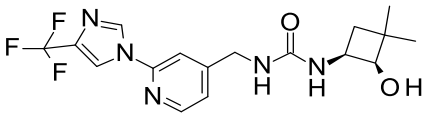
| | | |
|---|---|---|
| 1 | 1-[(4R)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| 2 | 1-ciclopentil-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| 4 | 1-(3-clorofenil)-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| 5 | 1-[(2-cianopiridin-4-il)metil]-3-(2,4,4-trimetilciclohexil)urea |  |
| 6 | 1-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]-3-[3-(trifluorometil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]urea |  |
| 7 | 1-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 12 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 14 | 1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 15 | 1-[(1S,2S,4R)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| 16 | 1-[(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| 18 | 1-(4,4-dimetilciclohexil)-3-[[2-(oxetan-3-iloxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 20 | 1-ciclopentil-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

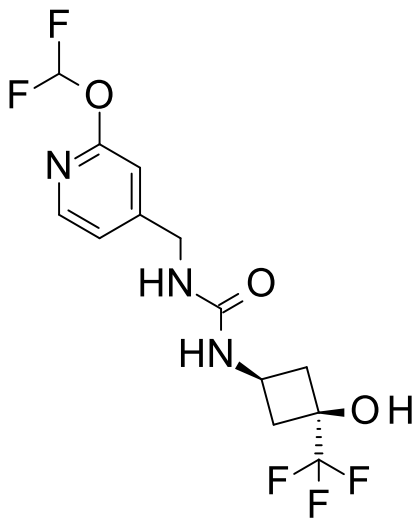
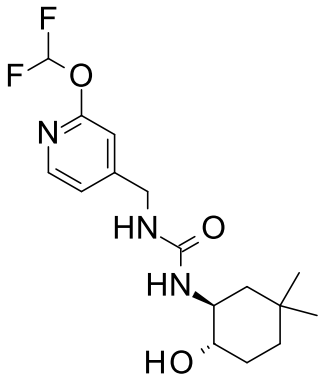
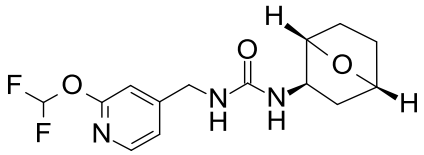
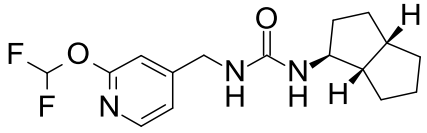
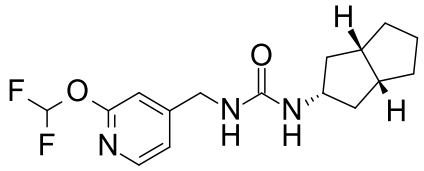
| | | |
|---|---|---|
| 22 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 23 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(4R)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]urea |  |
| 25 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,6-dimetilciclohexil)urea |  |
| 26 | 1-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[[2-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]piridin-4-il]metil]urea |  |
| 27 | 1-[(2-bromopiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 28 | 1-[[2-(1,3-oxazol-5-il)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 33 | 1-[[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 34 | 1-[(2-cianopiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 35 | 1-[[2-(difluorometil)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 36 | 1-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 37 | 1-(4,4-dimetilciclohexil)-3-[(2-imidazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |

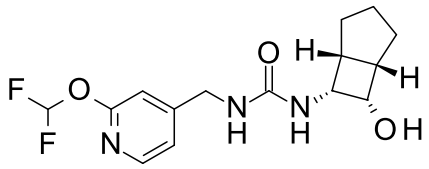
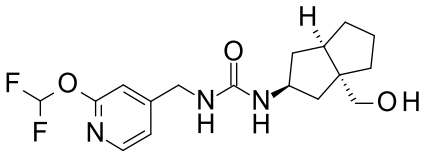
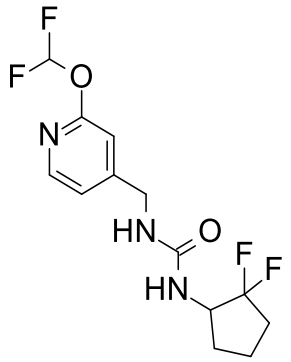
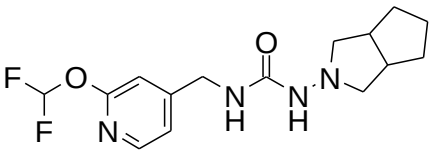
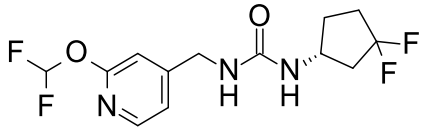
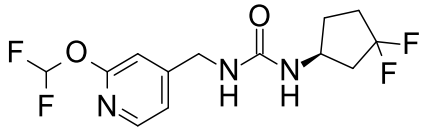
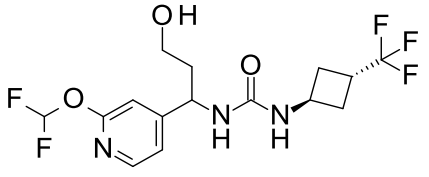
| | | |
|---|---|---|
| 42 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 43 | 1-ciclopentil-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 45 | 1-ciclobutil-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 47 | 1-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 48 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 49 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metoxi-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea |  |
| 54 | 1-[[2-(ciclobutilmetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 55 | 1-[[2-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 56 | 1-[[2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 57 | 1-[[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 58 | 1-[3-(trifluorometil)ciclobutil]-3-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]metil]urea |  |

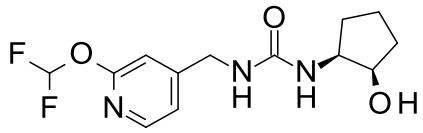
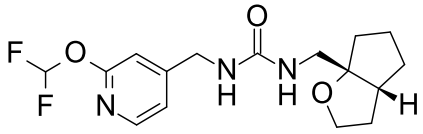
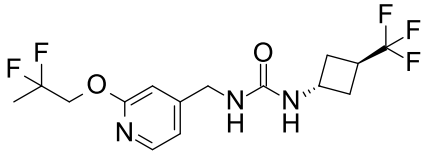
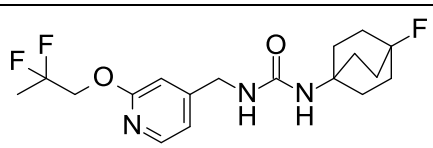
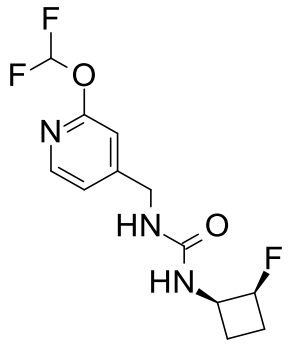
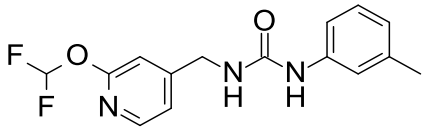
| | | |
|---|---|---|
| 59 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 60 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-etilciclobutil)urea |  |
| 63 | 1-[[2-(cianometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 64 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 65 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metilciclobutil)urea |  |
| 66 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-etinilciclobutil)urea |  |
| 67 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-((1*r*,3*r*)-3-fluorociclobutil)urea |  |
| 68 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[4-(trifluorometil)-1-biciclo[2.2.2]octanil]urea |  |
| 73 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5R)-6,6-difluoro-2-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |
| 74 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S)-6,6-difluoro-3-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |
| 76 | 1-[(1R,3aR,6aR)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-1-il]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

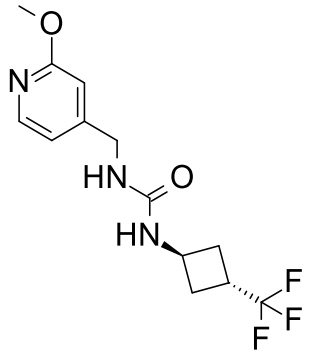
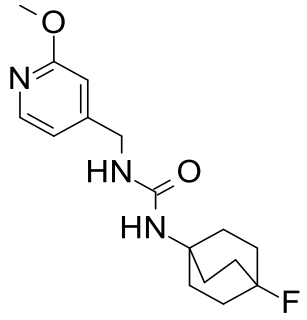
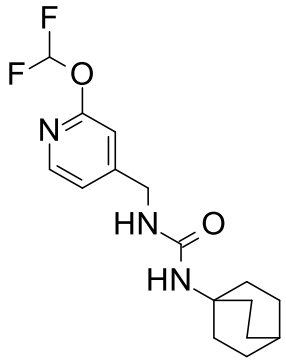
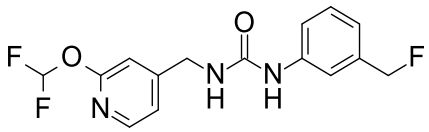
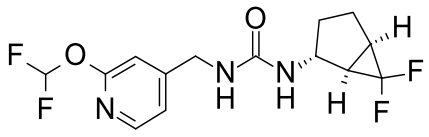
| | | |
|---|---|---|
| 77 | 1-(3-ciclopropilciclobutil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 78 | 1-(1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 79 | 1-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 81 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S)-2-hidroxi-3,3-dimetilciclobutil]urea |  |
| 82 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-2-hidroxi-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 83 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metoxifenil)urea |  |
| 84 | 1-(6-cloropiridin-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 85 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 88 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 90 | 1-(4,4-difluorociclohexil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 91 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-[3-(trifluorometil)ciclobutil] urea |  |

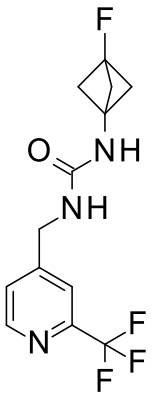
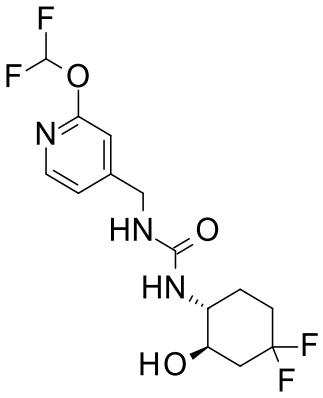
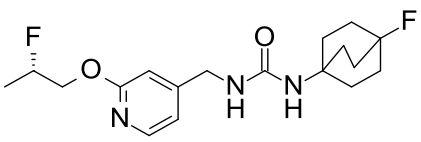
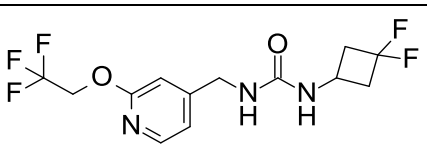
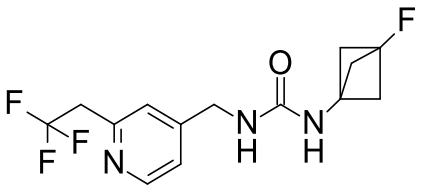
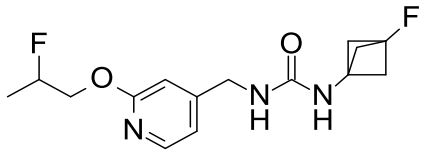
| | | |
|---|---|---|
| 92 | 1-(3-clorofenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 93 | 1-(3,3-difluorociclopentil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 96 | 1-(4-cloropirimidin-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 97 | 1-(3-clorofenil)-3-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 98 | 1-(6-cloropirazin-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 99 | 1-[rac-(1R,2S)-2-hidroxi-3,3-dimetilciclobutil]-3-[[2-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]piridin-4-il]metil]urea |  |

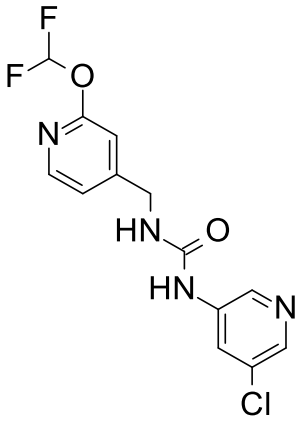
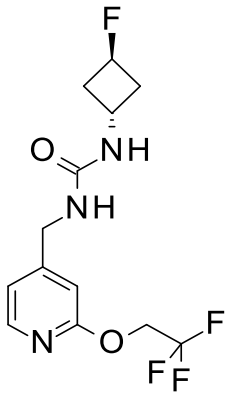
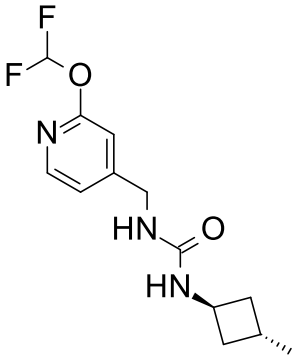
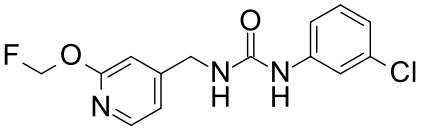
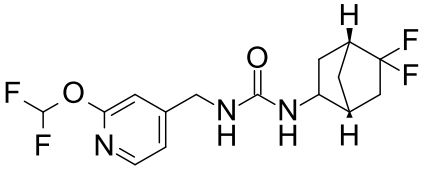
| | | |
|---|---|---|
| 100 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 101 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R)-2-hidroxi-5,5-dimetilciclohexil]urea |  |
| 102 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S,4S)-7-oxabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]urea |  |
| 103 | 1-[(1S,3aS,6aS)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-1-il]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 105 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3aR,6aS)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-2-il]urea |  |

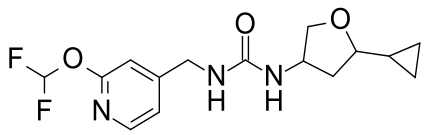
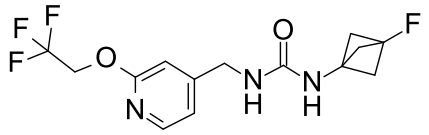
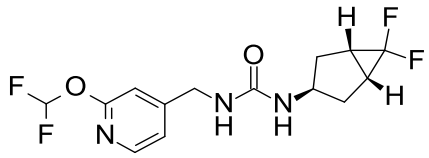
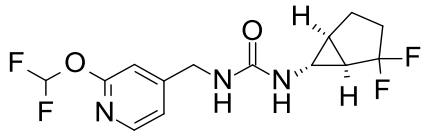
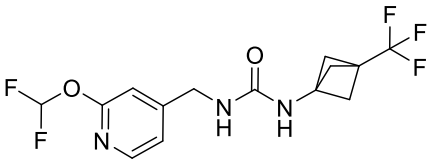
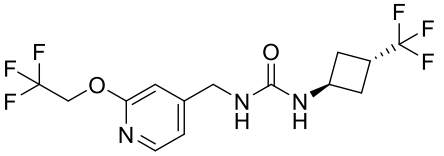
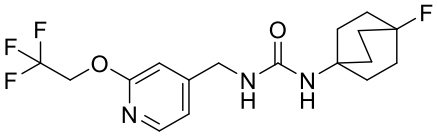
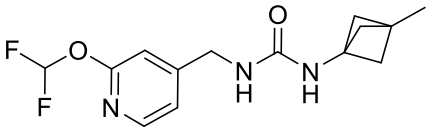
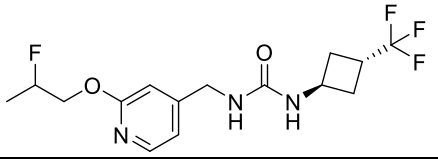
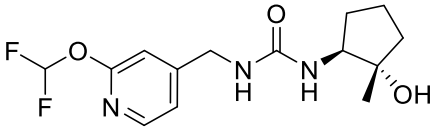
| | | |
|---|---|---|
| 111 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S,6S,7R)-7-hidroxi-6-biciclo[3.2.0]heptanil]urea |  |
| 112 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(2R,3aS,6aS)-6a-(hidroximetil)-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-pentalen-2-il]urea |  |
| 113 | 1-(2,2-difluorociclopentil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 114 | 1-(3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 115 | 1-[(1R)-3,3-difluorociclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 116 | 1-[(1S)-3,3-difluorociclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 117 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-3-hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |

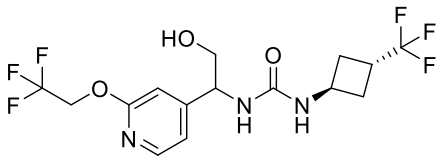
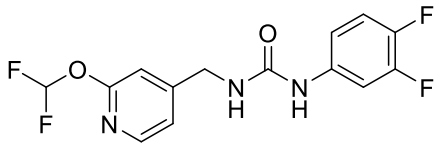
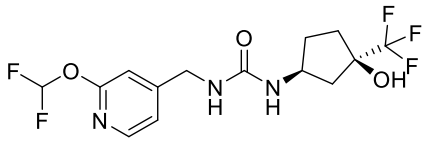
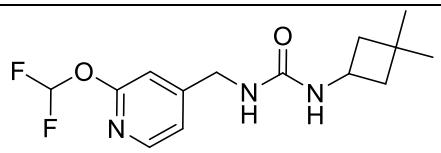
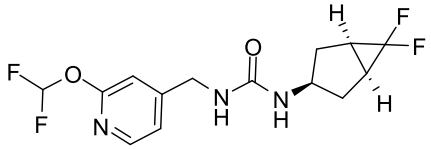
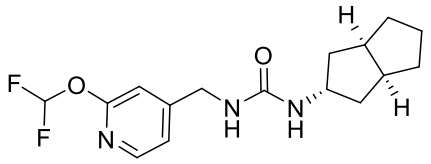
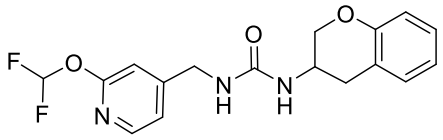
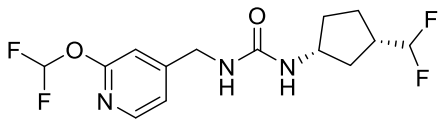
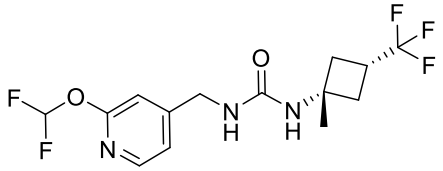
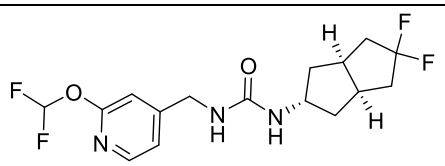
| | | |
|---|---|---|
| 118 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]urea |  |
| 120 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[rac-(3aR,6aR)-2,3,3a,4,5,6-hexahidrociclopenta[b]furan-6a-il]metil]urea |  |
| 121 | 1-[[2-(2,2-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 122 | 1-[[2-(2,2-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 123 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S)-2-fluorociclobutil]urea |  |
| 126 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metilfenil)urea |  |

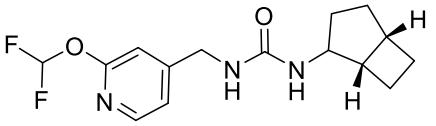
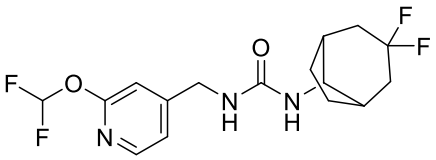
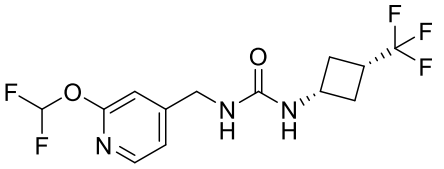
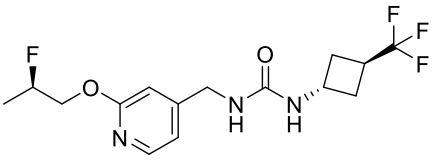
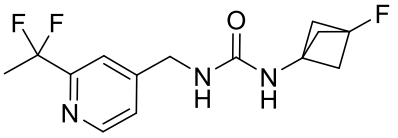
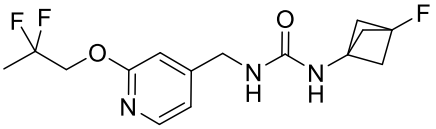
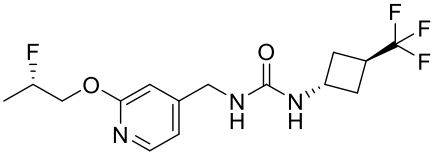
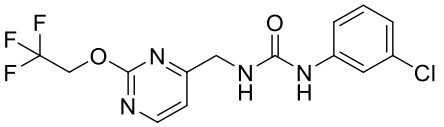
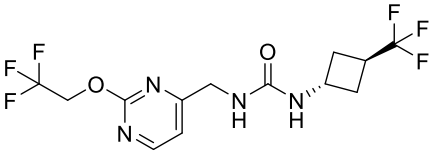
| | | |
|---|---|---|
| 128 | 1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 129 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]urea |  |
| 131 | 1-(1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 132 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(fluorometil)fenil]urea |  |
| 133 | 1-[(1R,2R,5R)-6,6-difluoro-2-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

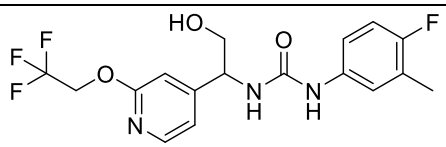
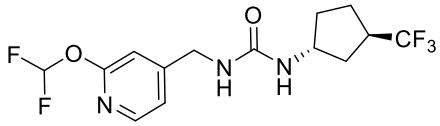
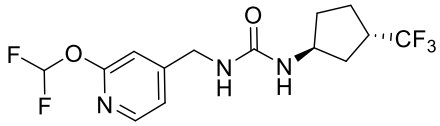
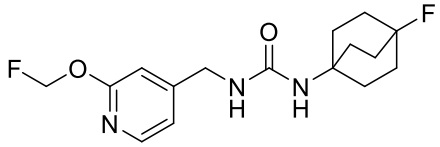
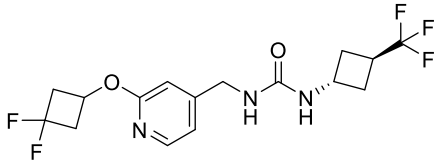
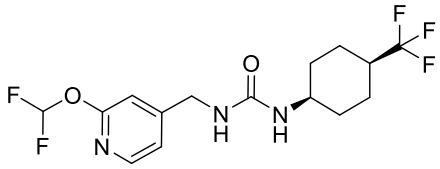
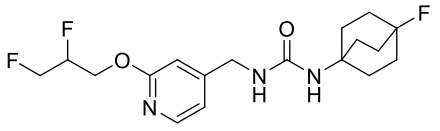
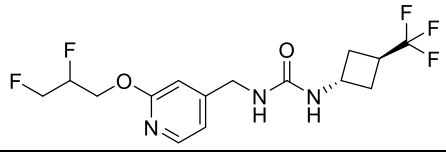
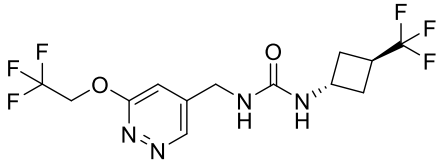
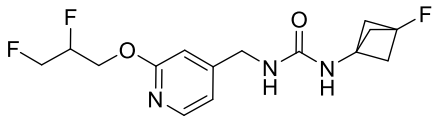
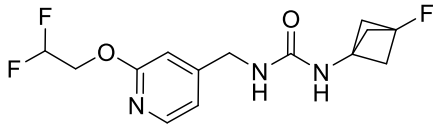
| | | |
|---|---|---|
| 153 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 154 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R)-4,4-difluoro-2-hidroxiciclohexil]urea |  |
| 156 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-[(2S)-2-fluoropropoxi]piridin-4-il]metil]urea |  |
| 157 | 1-(3,3-difluorociclobutil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 159 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 160 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

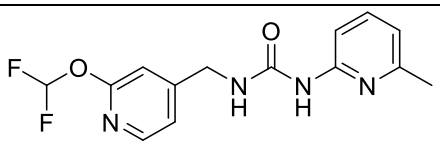
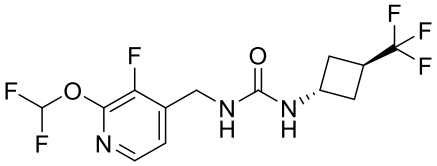
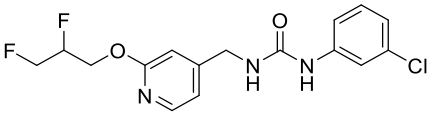
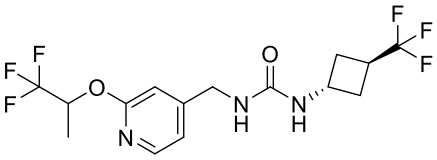
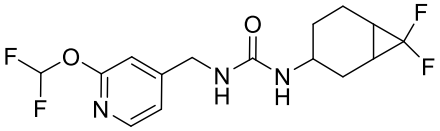
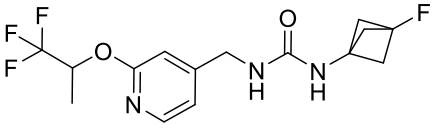
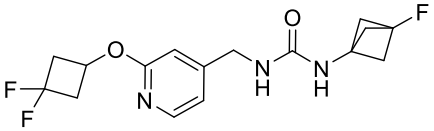
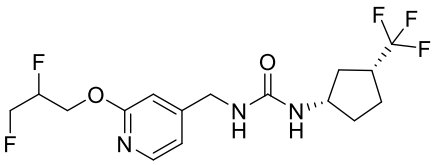
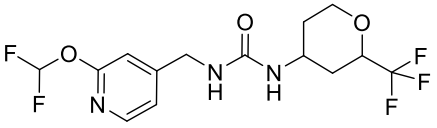
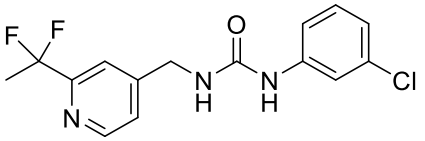
| | | |
|---|---|---|
| 161 | 1-(5-cloropiridin-3-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 162 | 1-((1r,3r)-3-fluorociclobutil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 163 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-((1r,3r)-3-metilciclobutil)urea |  |
| 164 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 165 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,4R)-5,5-difluoro-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |

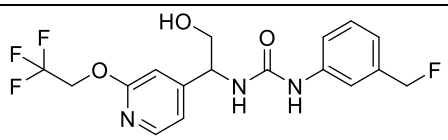
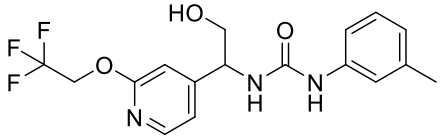
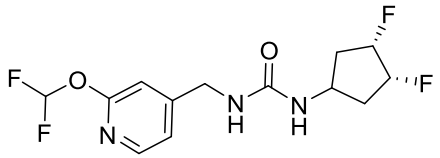
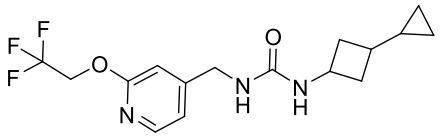
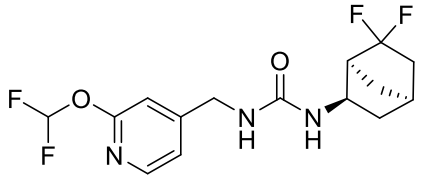
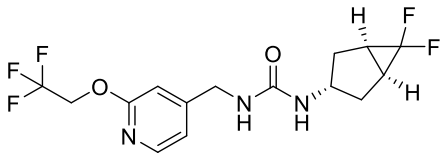
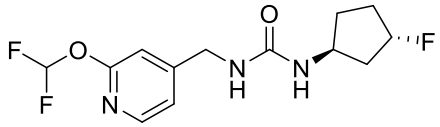
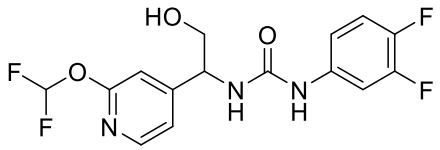
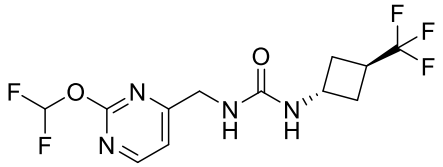
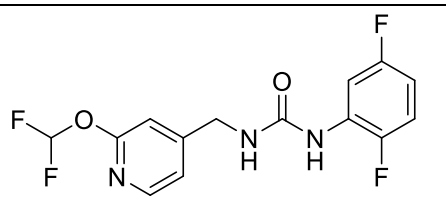
| | | |
|---|---|---|
| 166 | 1-(5-ciclopropiloxolan-3-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 168 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 169 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S)-6,6-difluoro-3-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |
| 170 | 1-[(1R,5S,6R)-2,2-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 178 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]urea |  |
| 179 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 180 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 182 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea |  |
| 183 | 1-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 184 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,2S)-2-hidroxi-2-metilciclopentil]urea |  |

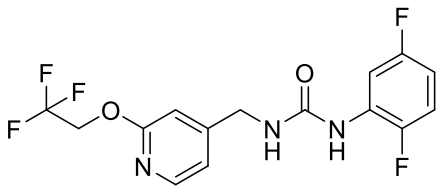
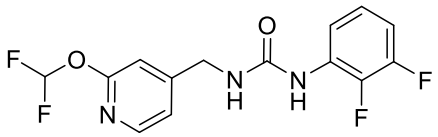
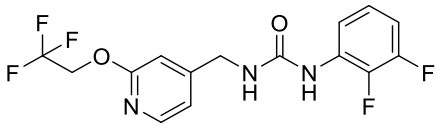
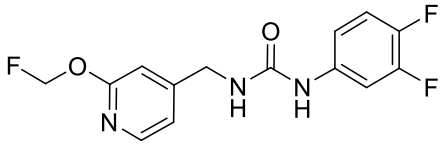
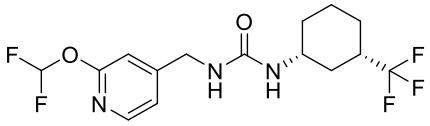
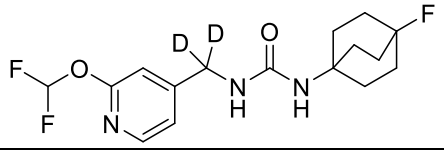
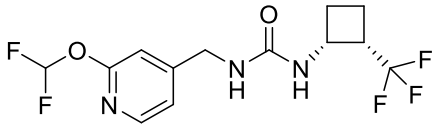
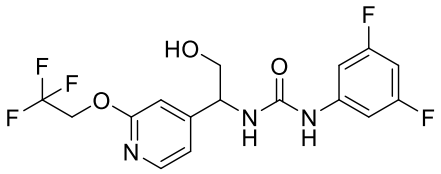
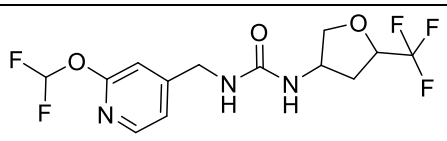
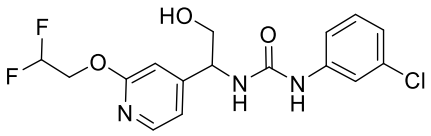
| | | |
|---|---|---|
| 185 | 1-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 186 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,4-difluorofenil)urea |  |
| 187 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 188 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,3-dimetilciclobutil)urea |  |
| 189 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1R,3r,5S)-6,6-difluoro-3-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |
| 190 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2s,3aR,6aS)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-2-il]urea |  |
| 192 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)urea |  |
| 193 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-(difluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 194 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-1-metil-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 195 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2r,3aR,6aS)-5,5-difluoro-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H- |  |

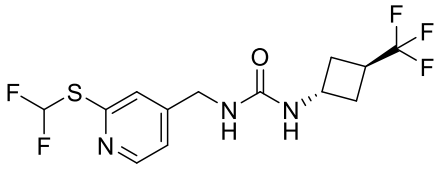
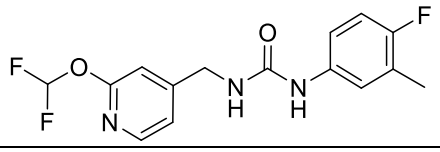
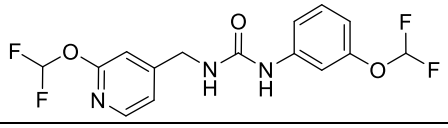
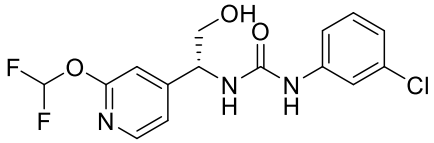
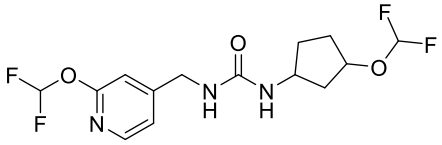
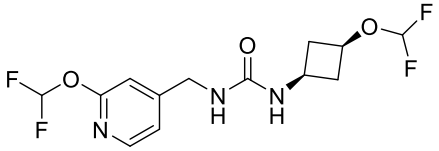
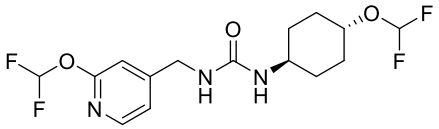
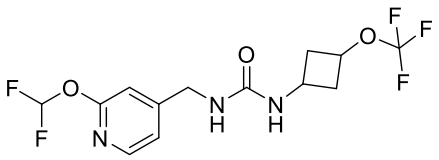
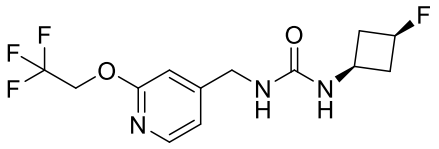
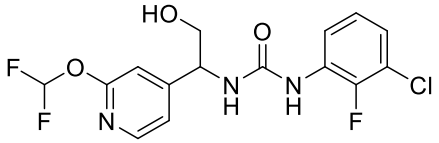
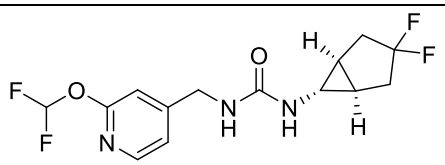
| | | |
|---|---|---|
| | pentalen-2-il]urea | |
| 196 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5R)-2-biciclo[3.2.0]heptanil]urea |  |
| 197 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S)-3,3-difluoro-8-biciclo[3.2.1]octanil]urea |  |
| 198 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1s,3s)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 199 | 1-[[2-[(2R)-2-fluoropropoxi]piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 200 | 1-[[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea |  |
| 201 | 1-[[2-(2,2-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea |  |
| 202 | 1-[[2-[(2S)-2-fluoropropoxi]piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 203 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metil]urea |  |
| 204 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |

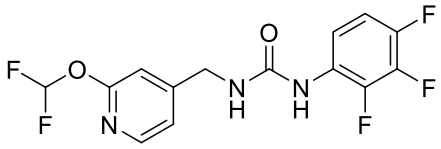
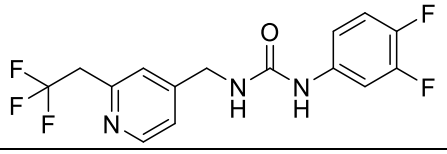
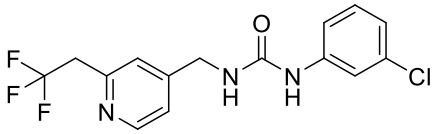
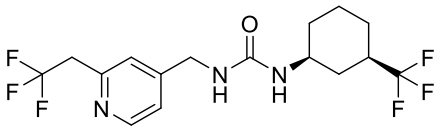
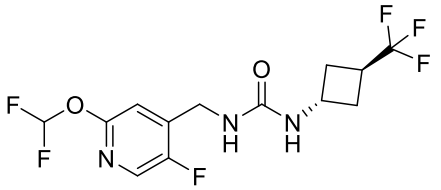
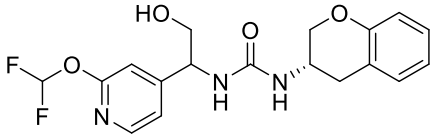
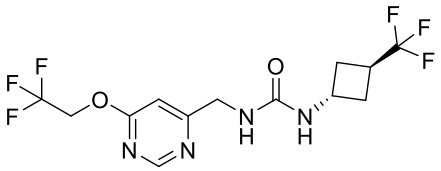
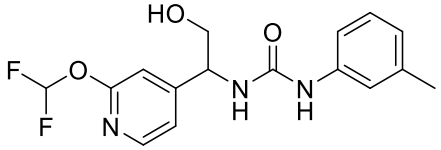
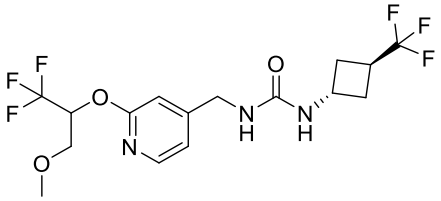
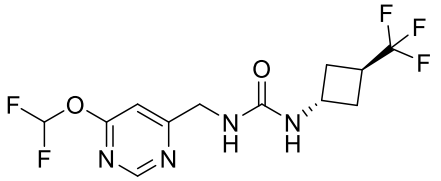
| | | |
|---|---|---|
| 205 | 1-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 206 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1R,3R)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 207 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 208 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 209 | 1-[[2-(3,3-difluorociclobutil)oxipiridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 211 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1s,4s)-4-(trifluorometil)ciclohexil]urea |  |
| 213 | 1-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 214 | 1-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 215 | 1-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 216 | 1-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea |  |
| 217 | 1-[[2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-fluoro-1- |  |

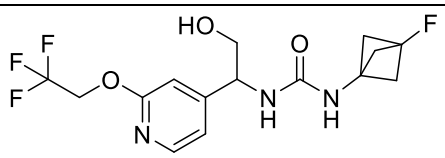
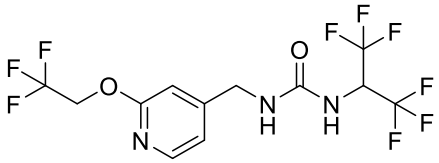
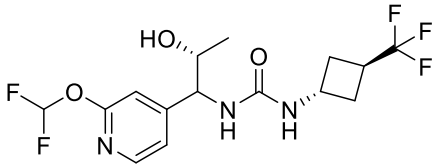
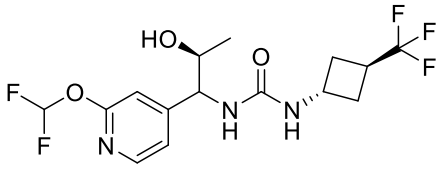
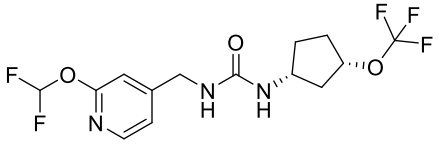
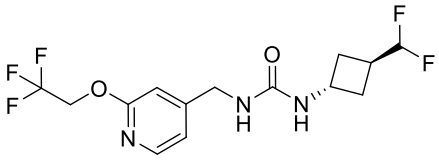
| | | |
|---|---|---|
| | biciclo[1.1.1]pentanil)urea | |
| 218 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(6-metilpiridin-2-il)urea |  |
| 219 | 1-[[2-(difluorometoxi)-3-fluoropiridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 220 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 221 | 1-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]-3-[[2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 222 | 1-(7,7-difluoro-3-biciclo[4.1.0]heptanil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 223 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 224 | 1-[[2-(3,3-difluorociclobutil)oxipiridin-4-il]metil]-3-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea |  |
| 225 | 1-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 226 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[2-(trifluorometil)oxan-4-il]urea |  |
| 231 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 232 | 1-[3-(fluorometil)fenil]-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 233 | 1-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]-3-(3-metilfenil)urea |  |
| 234 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(3R,4S)-3,4-difluorociclopentil]urea |  |
| 235 | 1-(3-ciclopropilciclobutil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 236 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S,4S)-6,6-difluoro-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 238 | 1-[(1R,3s,5S)-6,6-difluoro-3-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 239 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,3S)-3-fluorociclopentil]urea |  |
| 240 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(3,4-difluorofenil)urea |  |
| 243 | 1-[[2-(difluorometoxi)pirimidin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 244 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,5-difluorofenil)urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 245 | 1-(2,5-difluorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 247 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,3-difluorofenil)urea |  |
| 248 | 1-(2,3-difluorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 249 | 1-(3,4-difluorofenil)-3-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 250 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexil]urea |  |
| 251 | 1-[dideuterio-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 255 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S)-2-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 256 | 1-(3,5-difluorofenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 258 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[5-(trifluorometil)oxolan-3-il]urea |  |
| 259 | 1-(3-clorofenil)-3-[1-[2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 260 | 1-[[2-(difluorometilsulfanil)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 261 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-3-metilfenil)urea |  |
| 262 | 1-[3-(difluorometoxi)fenil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 263 | rel-1-(3-clorofenil)-3-[(1R)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 264 | 1-[3-(difluorometoxi)ciclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 265 | 1-[(1s,3s)-3-(difluorometoxi)ciclobutil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 266 | 1-[(1r,4r)-4-(difluorometoxi)ciclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 267 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]urea |  |
| 269 | 1-((1s,3s)-3-fluorociclobutil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 270 | 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 271 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S,6R)-3,3-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 272 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,3,4-trifluorofenil)urea |  |
| 274 | 1-(3,4-difluorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 275 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 276 | 1-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 277 | 1-[[2-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 278 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-[(3S)-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il]urea |  |
| 279 | 1-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 280 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(3-metilfenil)urea |  |
| 281 | 1-[[*2-(1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-il)*oxipiridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 282 | 1-[[6-(difluorometoxi)pirimidin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 283 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 285 | 1-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 286 | 1-[(2R)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 287 | 1-[(2S)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 288 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1R,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]urea |  |
| 293 | 1-[(1r,3r)-3-(difluorometil)ciclobutil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

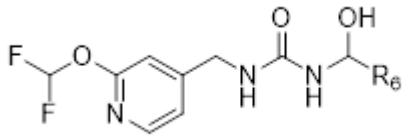
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde $R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi; o $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros.

En las formas de realización especificadas, "cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros formado" significa un cicloalquilo no sustituido o un cicloalquilo que está sustituido como se describe en la presente. En particular, el cicloalquilo no está sustituido.

La forma de realización mencionada anteriormente se puede combinar con cualquier forma de realización en esta solicitud, como se describe en la presente.

Si n es 2 o 3, hay diferentes pares de $R^4$ y $R^5$. Por ejemplo, si n es 2, hay dos pares de $R^4$ y $R^5$. Si n es 3, hay tres pares de $R^4$ y $R^5$. Los pares respectivos pueden ser idénticos o diferentes. Por ejemplo, si n es 2, el primer par de $R^4$ y $R^5$ pueden ser ambos hidrógeno, mientras que, en el segundo par, uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$ o un cicloalquilo monocíclico saturado.

Si n es 1, $R^4$ o $R^5$ no son hidroxi. Por ejemplo, si n es 1, el compuesto no puede ser:




, o un compuesto similar de fórmula (I) con $R^1$, $R^2$ y $R^3$ diferente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde n es 1 o 2, y $R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo monocíclico saturado e hidroxialquil $C_{1-6}$; o $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde n es 1 o 2, y $R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros e hidroxialquil $C_{1-6}$, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido como se describe en la presente.

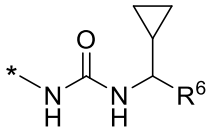
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde n es 1 o 2, y uno de $R^4$ o $R^5$ es hidrógeno y el otro es un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, que se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, cuyo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, haloalquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde n es 2, y en el primer par de $R^4$ y $R^5$ ambos son hidrógeno y, en el segundo par de $R^4$ y $R^5$, uno es

hidrógeno y el otro es un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, que se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, y cuyo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde n es 2 y en el primer par de $R^4$ y $R^5$ ambos son hidrógeno, y en el segundo par de $R^4$ y $R^5$ uno es hidrógeno y el otro se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo no sustituidos.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde n es 1, y uno de $R^4$ o $R^5$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, y este cicloalquilo está unido al compuesto como se muestra en la siguiente estructura:




En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^2$ y $R^3$ son ambos hidrógeno, n es 1, uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es un cicloalquilo saturado de 3-5 miembros, cuyo cicloalquilo se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo no sustituidos, y $R^6$ es como se describe en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^2$ y $R^3$ son ambos hidrógeno, n es 1, uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es un cicloalquilo saturado de 3-5 miembros, cuyo cicloalquilo se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo no sustituido, y $R^6$ se selecciona de un cicloalquilo monocíclico saturado y haloalquil $C_{1-6}$, cuyo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, hidroxi y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^2$ y $R^3$ son ambos

hidrógeno, n es 1, uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es un cicloalquilo saturado de 3-5 miembros, cuyo cicloalquilo se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo no sustituidos, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado, cuyo cicloalquilo se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^2$ y $R^3$ son ambos hidrógeno, n es 1, uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es un cicloalquilo saturado de 3-5 miembros, cuyo cicloalquilo se selecciona de ciclopropilo no sustituido y ciclobutilo no sustituido, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado, cuyo cicloalquilo se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo no sustituidos.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^2$ y $R^3$ son ambos hidrógeno, n es 1, uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es un cicloalquilo saturado de 3-5 miembros, cuyo cicloalquilo se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo que no están sustituidos, y $R^6$ es haloalquil $C_{1-6}$ seleccionado de $(CH_3)_2FC$-, $CF_3CH_2$-, $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$- y $CHF_2$-.

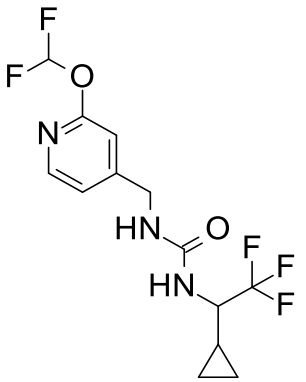
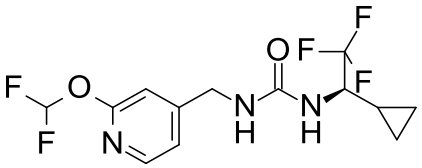
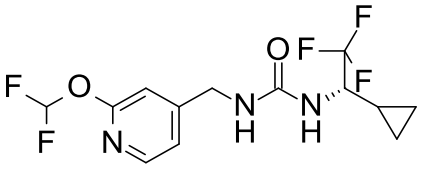
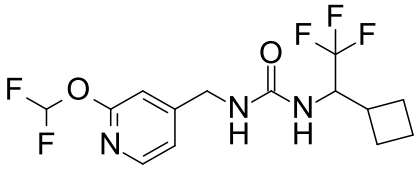
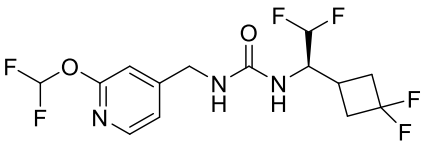
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^2$ y $R^3$ son ambos hidrógeno, n es 1, uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es un cicloalquilo saturado de 3-5 miembros, cuyo cicloalquilo se selecciona de ciclopropilo y ciclobutilo que no están sustituidos, y $R^6$ es haloalquil $C_{1-6}$ seleccionado de $(CH_3)_2FC$-, $CF_3CH_2$-, $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$- y $CHF_2$-.

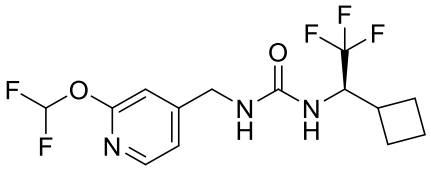
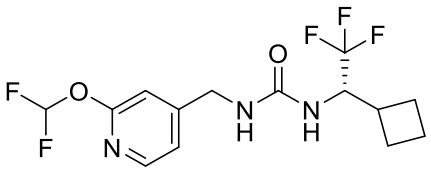
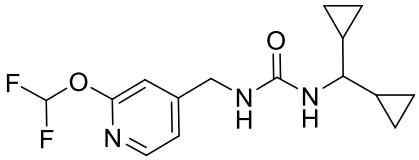
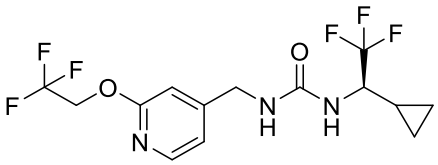
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^2$ y $R^3$ son ambos hidrógeno, y $R^3$ es ciclopropilo como se describió anteriormente, n es 1, uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es un cicloalquilo saturado de 3-5 miembros, cuyo cicloalquilo se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo que no están sustituidos, y $R^6$ es $CF_3$ como se describe en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^2$ y $R^3$ son ambos hidrógeno, n es 1, uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es un cicloalquilo saturado de 3-5

miembros, cuyo cicloalquilo se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo que no están sustituidos, y $R^6$ es $CF_3$ como se describe en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde, $R^1$, $R^2$, n y $R^6$ son como se describen en la presente, y uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es cicloalquilo monocíclico saturado, y los ejemplos no limitativos se seleccionan de:

| | | |
|---|---|---|
| 106 | 1-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 134 | 1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 135 | 1-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 152 | 1-(1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 230 | 1-[(1R)-1-(3,3-difluorociclobutil)-2,2-difluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 241 | 1-[(1R)-1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 242 | 1-[(1S)-1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 253 | 1-(diciclopropilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 257 | 1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, y $R^4$ o $R^5$ son ambos hidrógeno.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde n es 2 y $R^4$ o $R^5$ son ambos hidrógeno.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde n es 1, $R^4$ o $R^5$ son ambos hidrógeno, y $R^1$, $R^2$, $R^3$ y $R^6$ son como se describen en la presente.

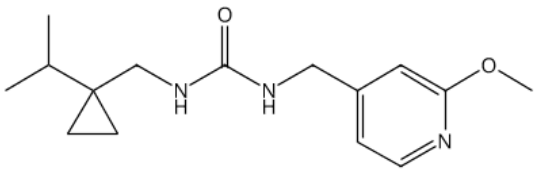
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde n es 2, $R^4$ o $R^5$ son todos hidrógeno, y $R^1$, $R^2$, $R^3$ y $R^6$ son como se describen en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde n es 2, los pares individuales de $R^4$ o $R^5$, y $R^1$, $R^2$, $R^3$ y $R^6$ son como se describen en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros.

En las formas de realización especificadas, "cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros formado" significa un cicloalquilo no sustituido o un cicloalquilo que está sustituido como se describe en la presente. En particular, el cicloalquilo no está sustituido.

En algunas formas de realización, en donde $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, y el compuesto de fórmula (I) no es:



.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1 o 2, $R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$, y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1 o 2, $R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$, y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde, n es 1 o 2 y $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo con la estructura:



.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde n es 1 o 2, $R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo con la estructura:



.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde n es 1 o 2, $R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo con la estructura:



y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6

miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, cuyos heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, hidroxi y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde n es 1 o 2, $R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo con la estructura:



y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, cuyos heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, hidroxi y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde n es 1, $R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$, y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo con la estructura:



y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionado independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde n es 1, $R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$, y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo con la estructura:



y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, cuyos heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde n es 1, $R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$, y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo con la estructura:



y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, cuyos heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres F- o $CF_3$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde n es 1, $R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$, y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo con la estructura:



y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, cuyos heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos $CF_3$-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde n es 1, $R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$, y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, y $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo con la estructura:



y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, alquil $C_{1-6}$ y fenilo, cuyos heterocicloalquilo,

heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos F-

En algunas de las formas de realización, cuando n es 2, un par de $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros y el otro par de $R^4$ y $R^5$ se seleccionan de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$ e hidroxi.

En algunas de las formas de realización, cuando n es 2, el primer par de $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros y, en el otro par de $R^4$ y $R^5$, ambos son hidrógeno.

En algunas de las formas de realización, en donde n es 2, el primer par de $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman cicloalquilo como se describe en la presente, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, alquil $C_{1-6}$ y fenilo, cuyos heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos F-.

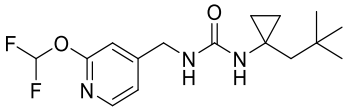
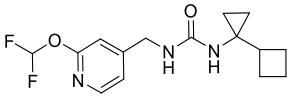
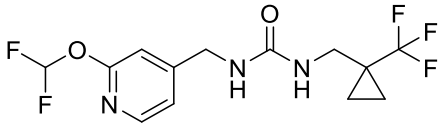
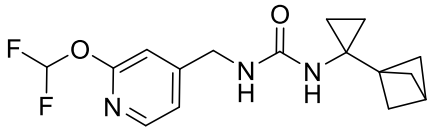
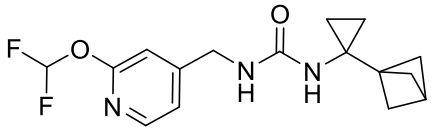
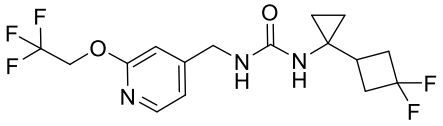
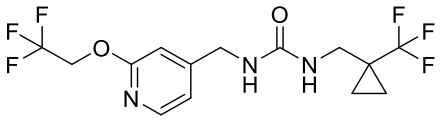
En algunas de las formas de realización, cuando n es 2, el primer par de $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros y, en el otro par de $R^4$ y $R^5$, ambos son hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, alquil $C_{1-6}$ y fenilo, cuyos heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos F-.

En algunas de las formas de realización, en donde n es 2, el primer par de $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman cicloalquilo como se describe en la presente, $R^6$ es alquil $C_{1-6}$ como se describe en la presente.

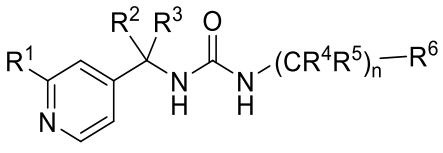
En algunas de las formas de realización, en donde n es 2, el primer par de $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman cicloalquilo como se describe en la presente, $R^6$ es $CH_3$- o ter-butilo.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde, $R^1$, $R^2$, n y $R^6$ son como se describen en la presente, y $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico saturado de 3-5 miembros, y los ejemplos no

limitativos se seleccionan de:

| | | |
|---|---|---|
| 44 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[1-(2,2-dimetilpropil)ciclopropil]urea |  |
| 50 | 1-(1-ciclobutilciclopropil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 229 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]urea |  |
| 246 | 1-[1-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)ciclopropil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 246 | 1-[1-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)ciclopropil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 254 | 1-[1-(3,3-difluorociclobutil)ciclopropil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 284 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]urea |  |

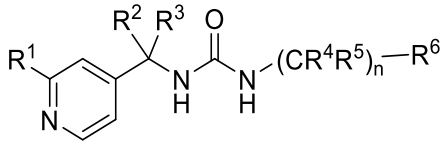
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo o haloalquil $C_{1-6}$, cuyos heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

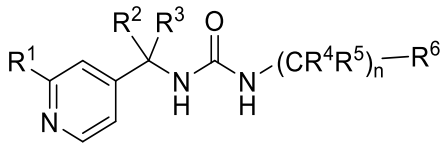
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo o haloalquil $C_{1-6}$, cuyos heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, y $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende

dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

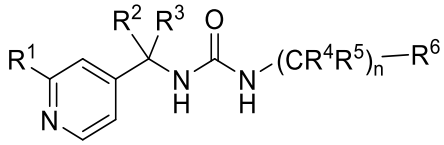
c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

d) fenilo; y

e) haloalquil $C_{1-6}$;

en donde el heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquenilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se define en la presente, y $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un

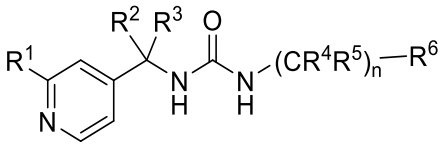
heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

en donde el heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquenilo, cicloalquilo en puente o cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

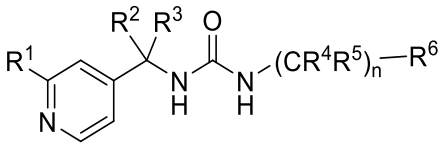


(I)

en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, y $R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, $CF_3$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o

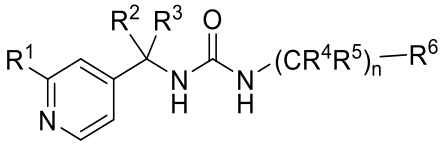
un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

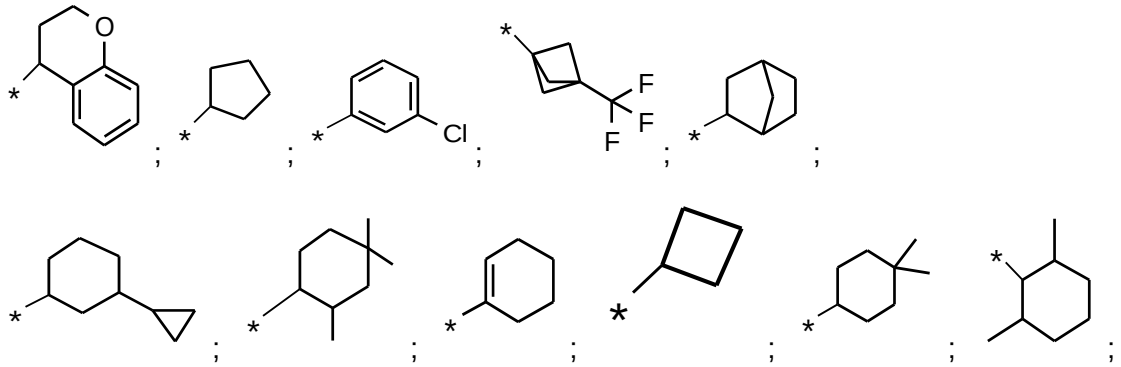
en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, y $R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$.

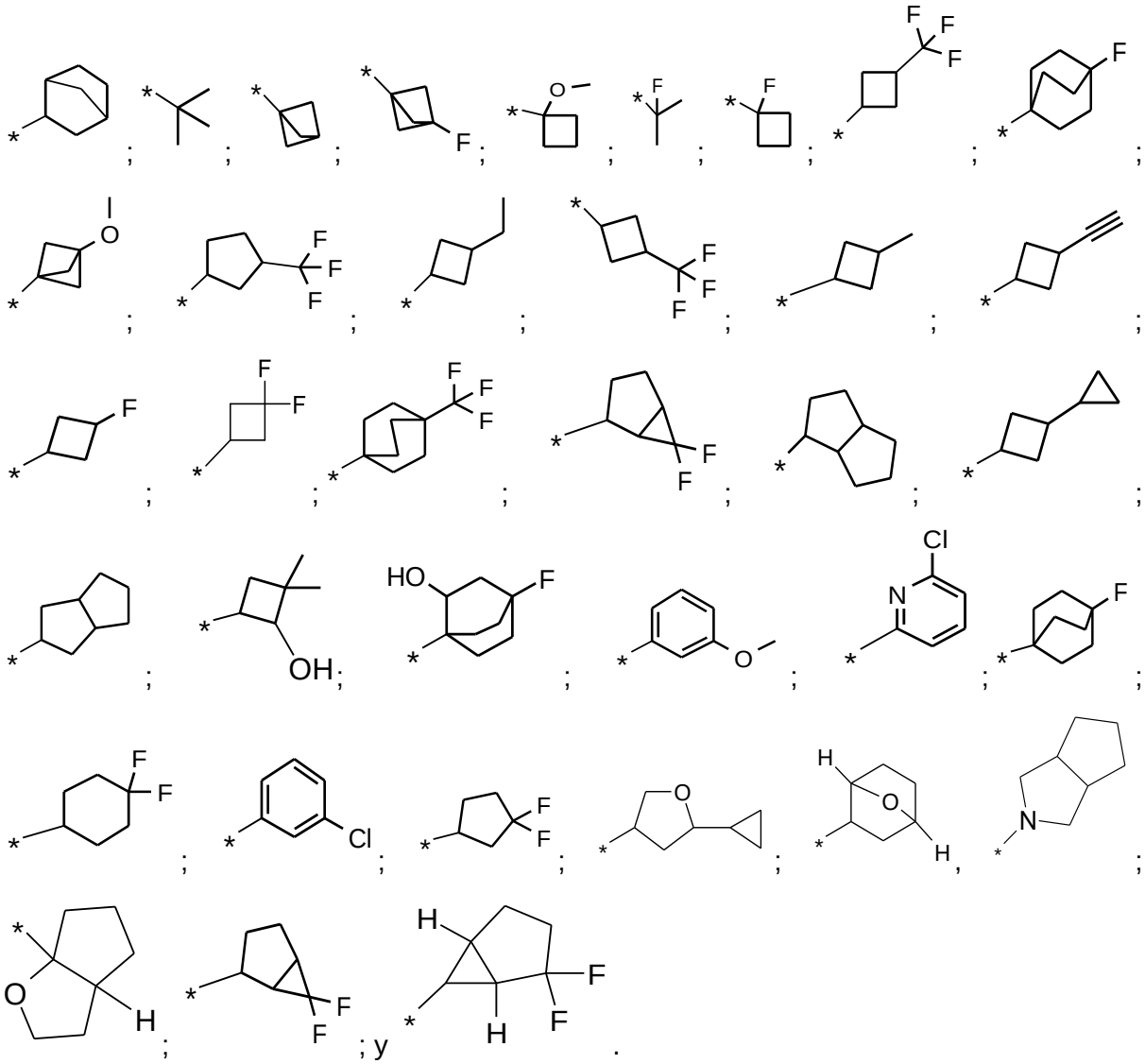
En una forma de realización preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este



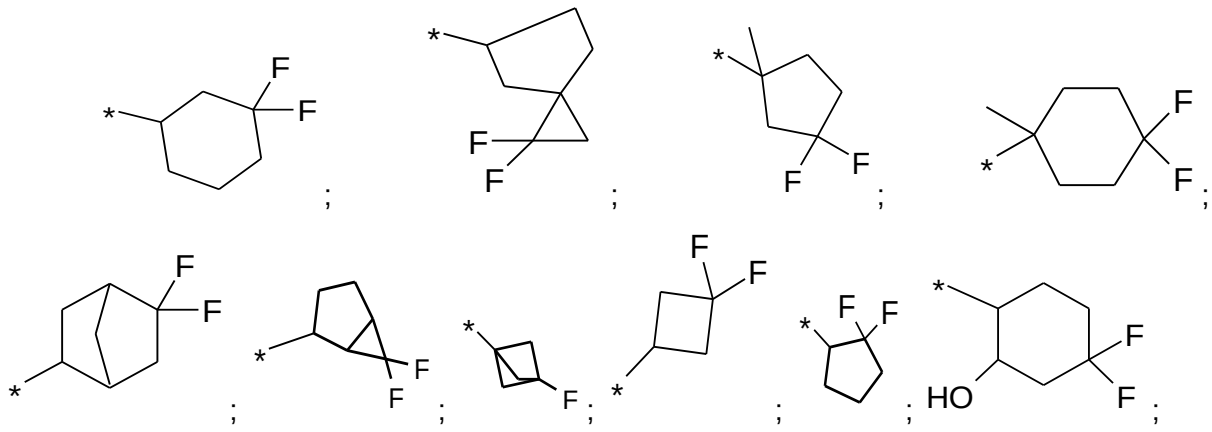
(I)

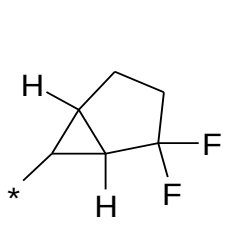
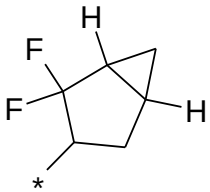
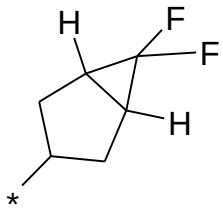
en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, y $R^6$ se selecciona de:





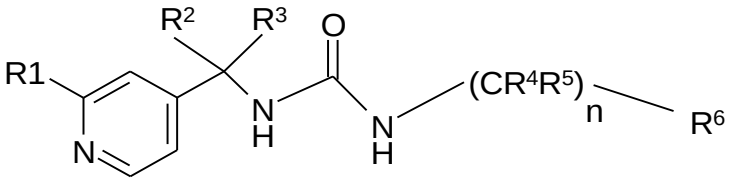
En algunas formas de realización particularmente preferidas, $R^6$ se selecciona de:



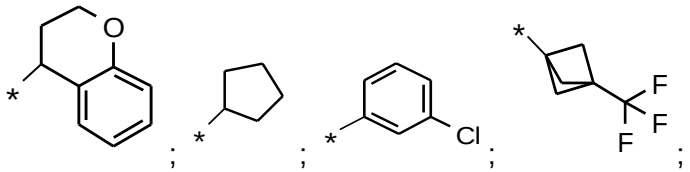
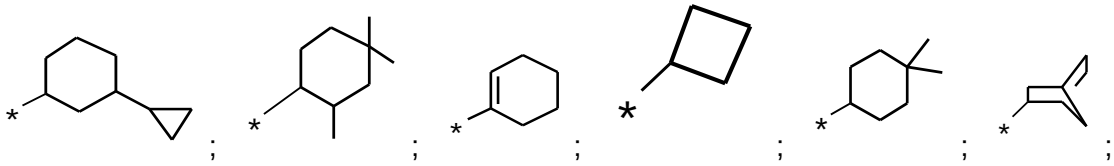
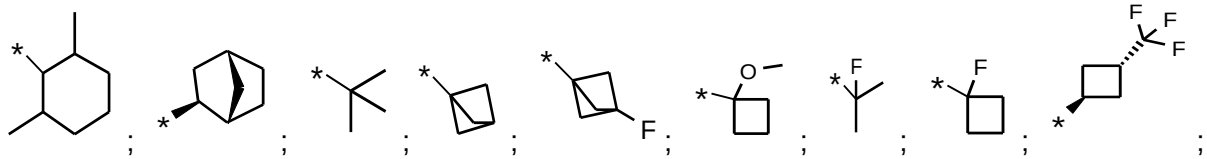
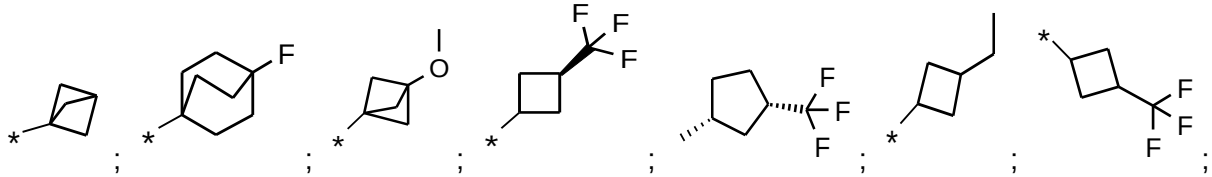
En las formas de realización anteriores de $R^6$, se incorporan todas las estructuras estereoisoméricas, diastereoméricas y enantioméricas.

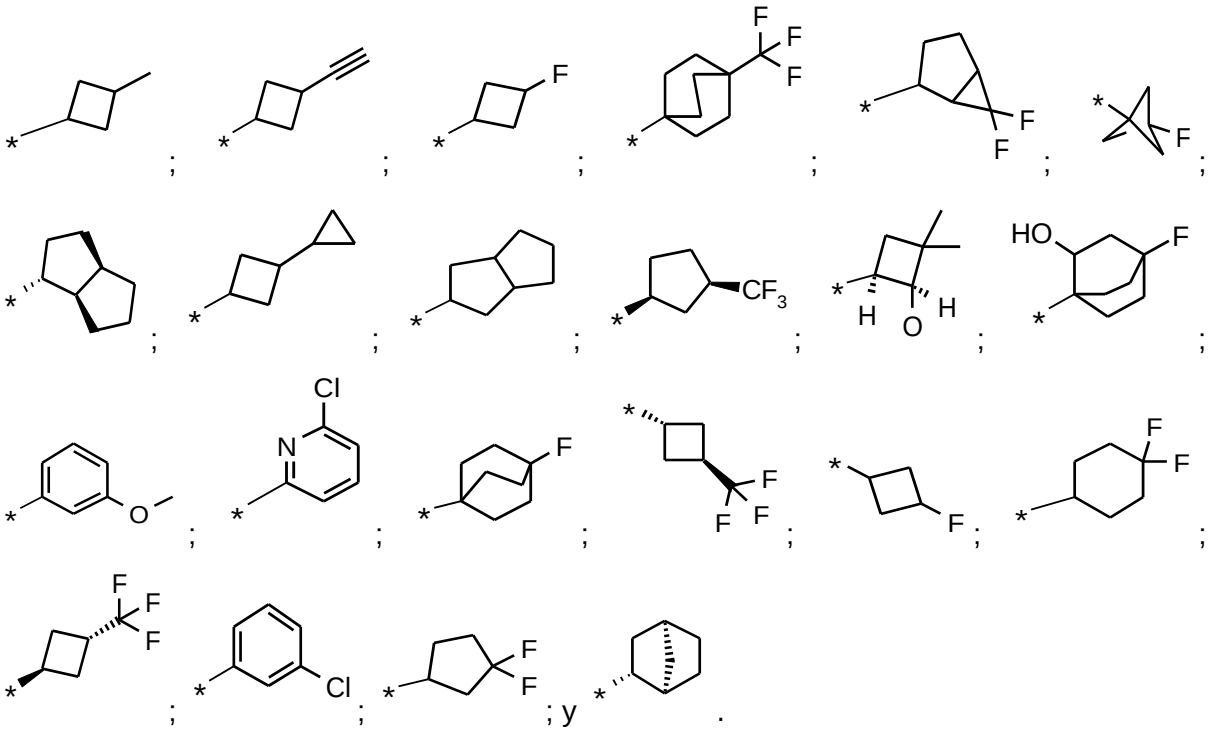
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



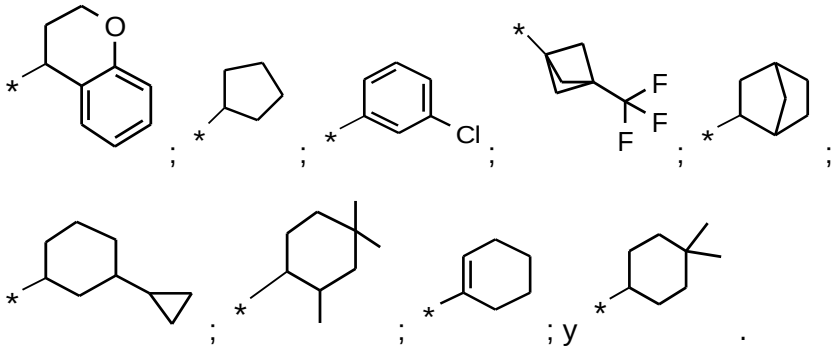
(I)

en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, y $R^6$ se selecciona de

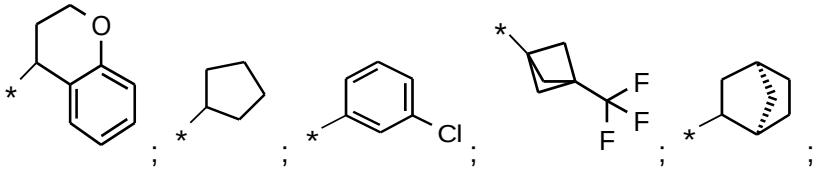





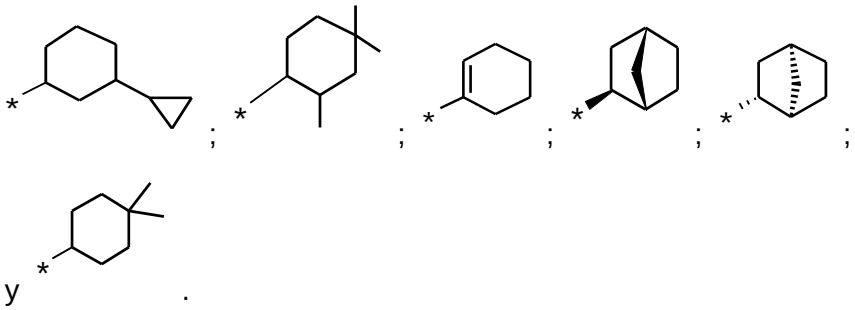



En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, y $R^6$ se selecciona de:

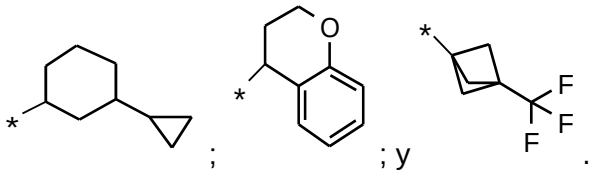



En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, y $R^6$ se selecciona de:

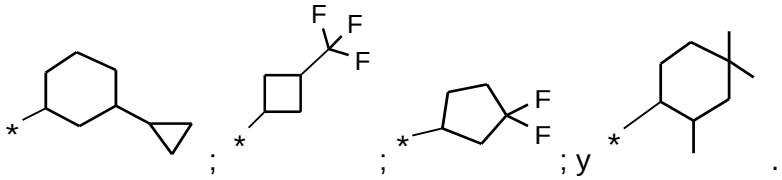




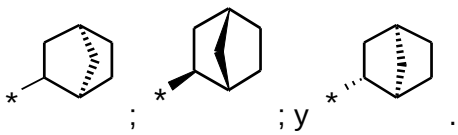
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, y $R^6$ se selecciona de:



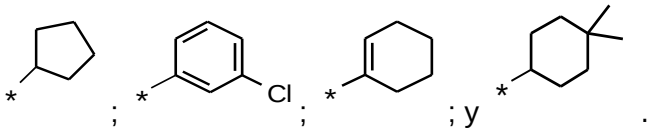
En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, y $R^6$ se selecciona de:



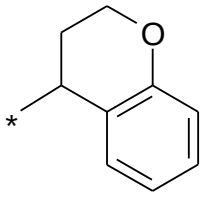
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, y $R^6$ se selecciona de:

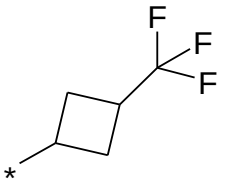


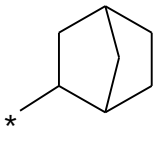
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, y $R^6$ se selecciona de:

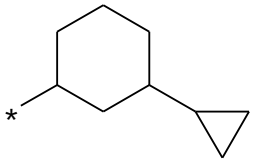


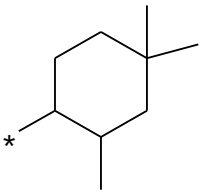
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, en donde $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, heteroarilo de 6 miembros, cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, cuyos heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo tienen las estructuras:

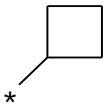


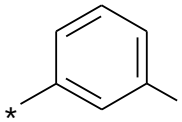
;


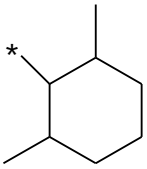
:


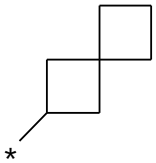
;


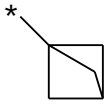
;


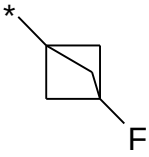
;


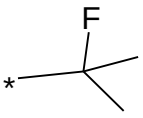
;


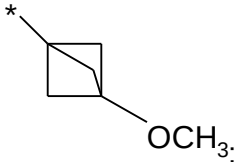
;


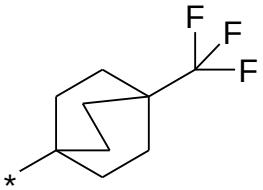
;


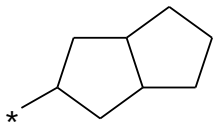
;


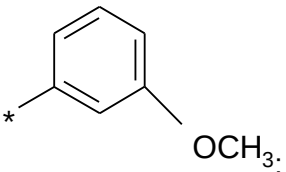
;


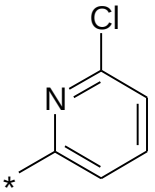
;


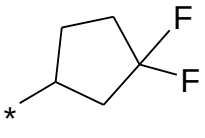
;


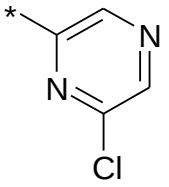
;


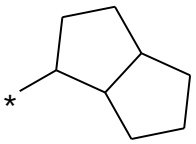
;


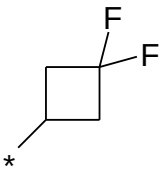
;


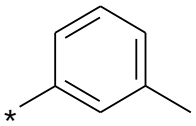
;


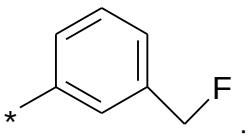
;


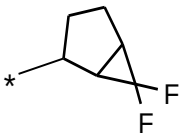
;


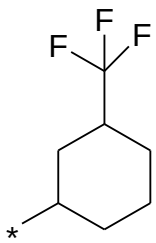
;


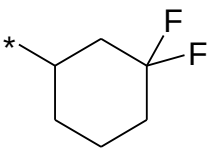
;


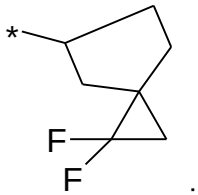
;


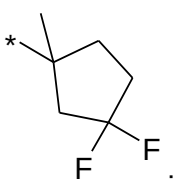
;


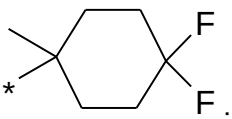
;


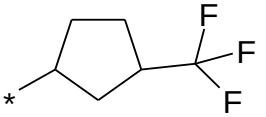
;


;


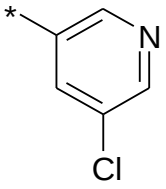
;


;


;


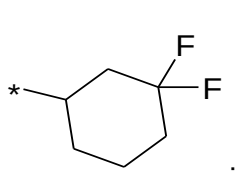
;


;

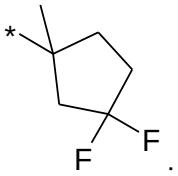



y .

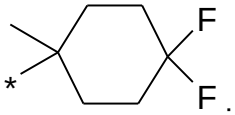
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, en donde $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, heteroarilo de 6 miembros, cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, cuyos heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo tienen las estructuras:



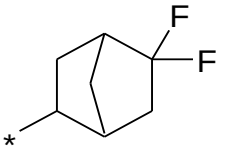

;



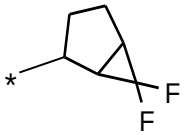

;




;



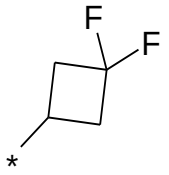

;



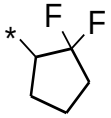

;



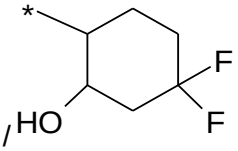

;



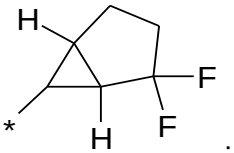

;



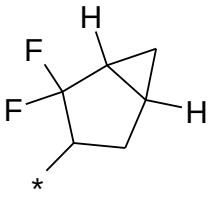

;

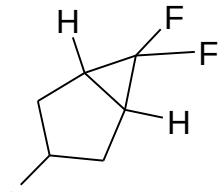



;



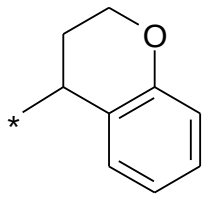

;



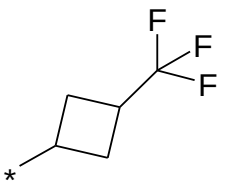




; y .

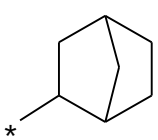
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, en donde $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, heteroarilo de 6 miembros, cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, cuyos heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo tienen las estructuras:



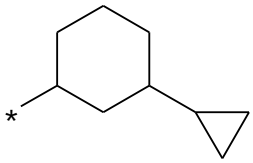

;



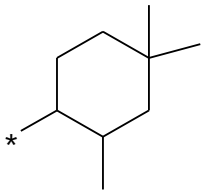
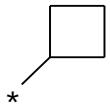
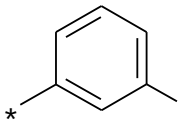
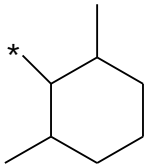
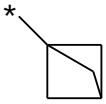
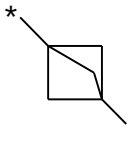
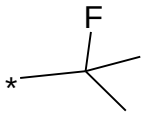
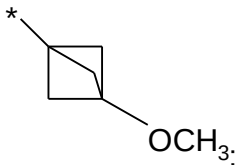
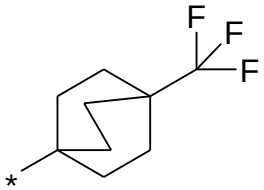
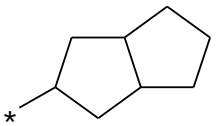
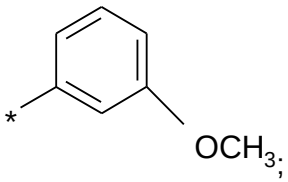
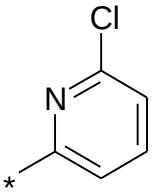
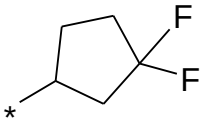
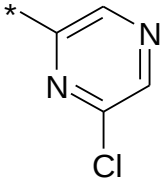
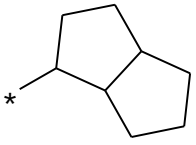
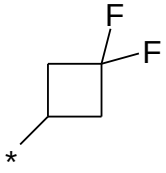
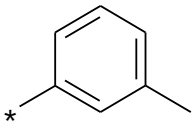
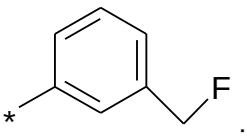
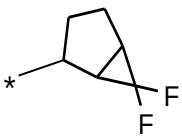
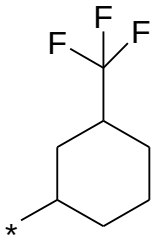
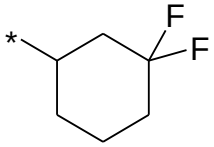
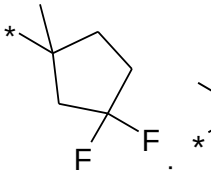
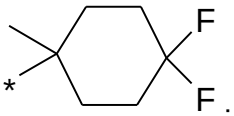
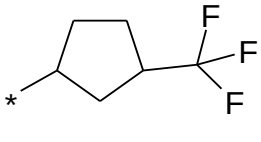
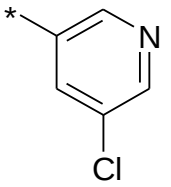

:



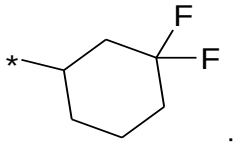
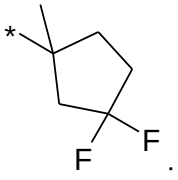
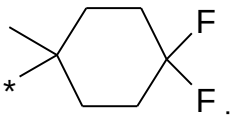
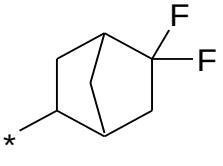

;

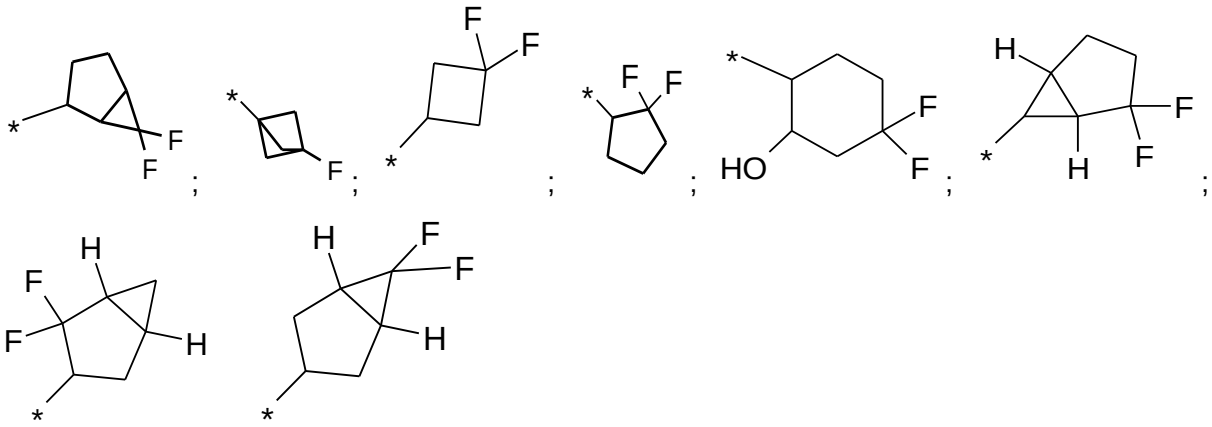



;

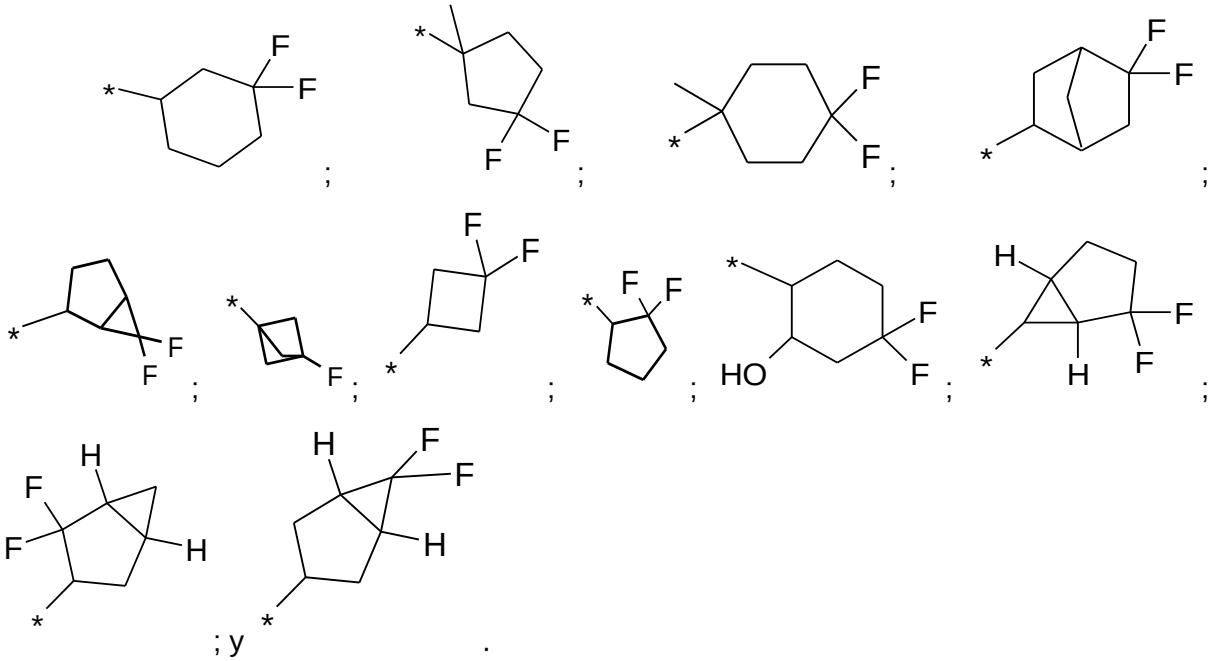

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

; y

.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, en donde $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, heteroarilo de 6 miembros, cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, cuyos heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo tienen las estructuras:


;

;

;

;



En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, en donde $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, heteroarilo de 6 miembros, cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, cuyos heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo tienen las estructuras:



En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^6$ es un cicloalquilo de 4-10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^6$ es un cicloalquilo de 4-10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, etilo, $(CH_3)_2CF$-, $CF_3$-, $CH_3O$-, ter-butilo, CN-, ciclopropilo e hidroxilo.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^6$ es un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, cuyos cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquenilo, cicloalquilo en puente o cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, etilo, $(CH_3)_2CF$-, $CF_3$-, $CH_3O$-, ter-butilo, CN-, ciclopropilo e hidroxi.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, etilo, $(CH_3)_2CF$-, $CHF_2$-, $CF_3$-. $CH_3O$-, ter-butilo, CN-, ciclopropilo e hidroxi.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyos ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, etilo, $(CH_3)_2CF$-, $CHF_2$-, $CF_3$-, $CH_3O$-, ter-butilo, CN-, ciclopropilo e hidroxi.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyos ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con un hidroxi y uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F-, $CH_3$- y $CF_3$-.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o

un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyos ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ y uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F-, $CH_3$- y $CF_3$-.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyos ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de F-, ciclopropilo y $CF_3$-.

En una forma de realización preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyos ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F-, ciclopropilo y $CF_3$-.

En una forma de realización preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^6$ es ciclobutilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F-, ciclopropilo y $CF_3$-.

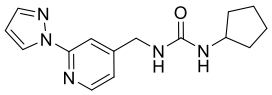
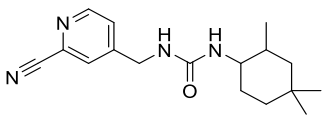
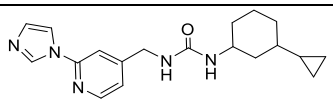
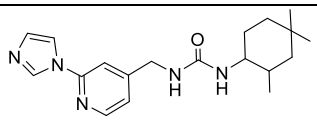
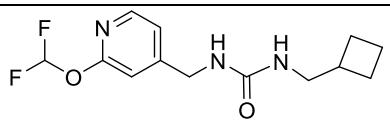
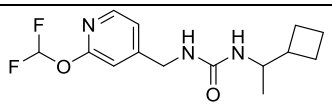
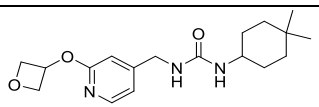
En una forma de realización particularmente preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^6$ es ciclopentilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F-, ciclopropilo y $CF_3$-.

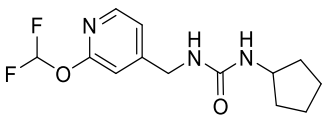
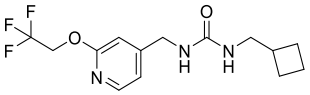
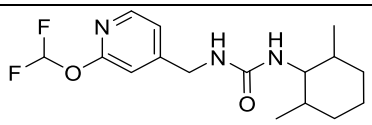
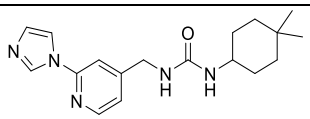
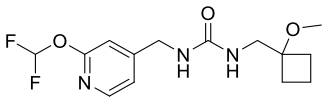
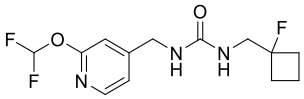
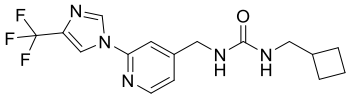
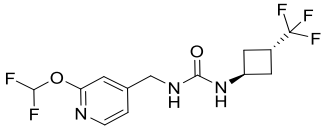
En una forma de realización particularmente preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^6$ es ciclohexilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F-, ciclopropilo y $CF_3$-.

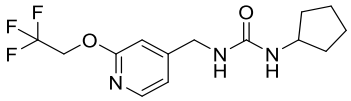
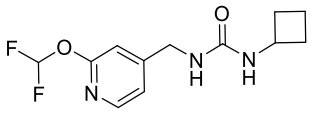
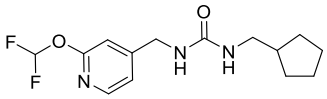
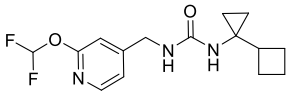
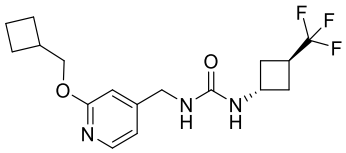
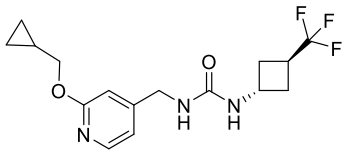
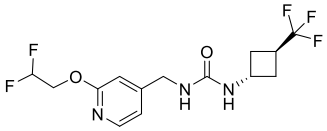
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros seleccionado de ciclobutilo no sustituido, ciclopentilo no sustituido y ciclohexilo no sustituido.

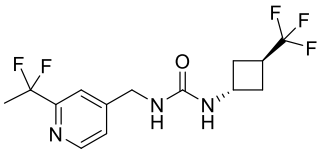
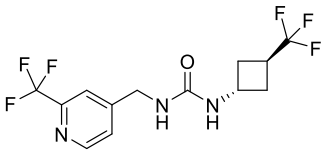
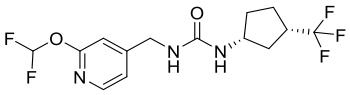
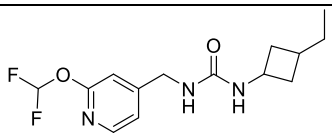
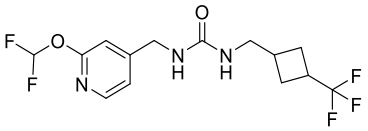
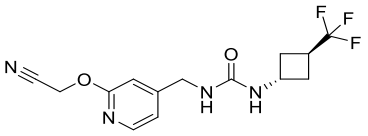
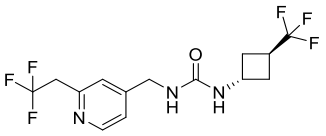
En todas las formas de realización en la presente de $R^6$ como un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, es decir, incluyen cualquier combinación de $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n como se describe en la presente.

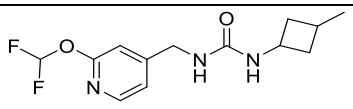
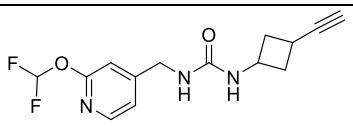
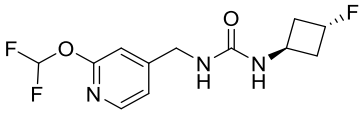
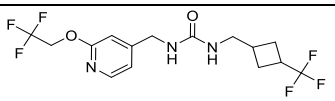
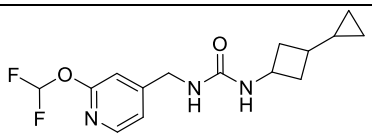
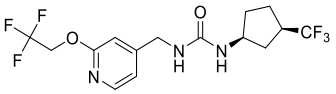
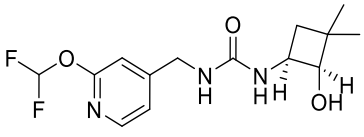
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado de 4-6 miembros, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, y los ejemplos no limitativos se seleccionan de:

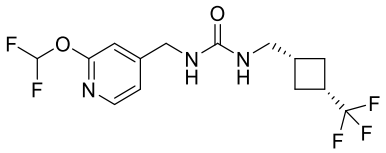
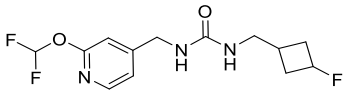
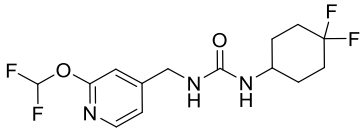
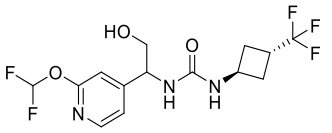
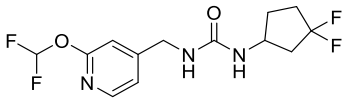
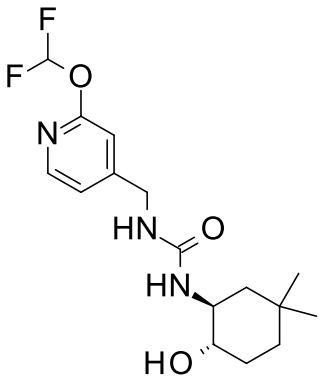
| | | |
|---|---|---|
| 2 | 1-ciclopentil-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| 5 | 1-[(2-cianopiridin-4-il)metil]-3-(2,4,4-trimetilciclohexil)urea |  |
| 8 | 1-(3-ciclopropilciclohexil)-3-[(2-imidazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| 9 | 1-[(2-imidazol-1-ilpiridin-4-il)metil]-3-(2,4,4-trimetilciclohexil)urea |  |
| 13 | 1-(ciclobutilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 17 | 1-(1-ciclobutiletil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 18 | 1-(4,4-dimetilciclohexil)-3-[[2-(oxetan-3-iloxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

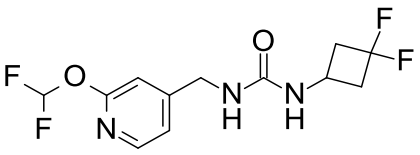
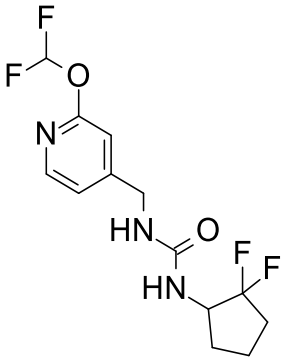
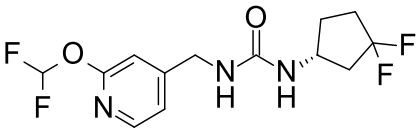
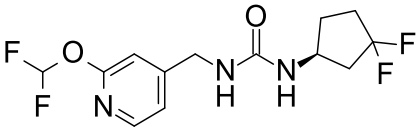
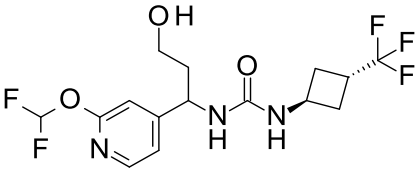
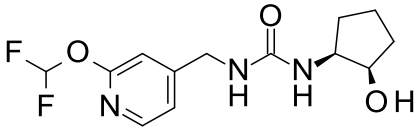
| | | |
|---|---|---|
| 20 | 1-ciclopentil-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 21 | 1-(ciclobutilmetil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 25 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,6-dimetilciclohexil)urea |  |
| 37 | 1-(4,4-dimetilciclohexil)-3-[(2-imidazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| 38 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1-metoxiciclobutil)metil]urea |  |
| 40 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1-fluorociclobutil)metil]urea |  |
| 41 | 1-(ciclobutilmetil)-3-[[2-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]piridin-4-il]metil]urea |  |
| 42 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil] |  |

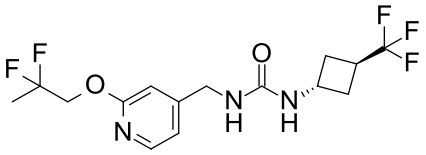
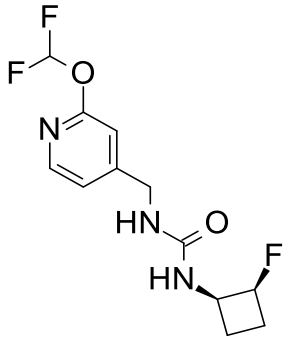
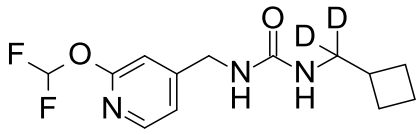
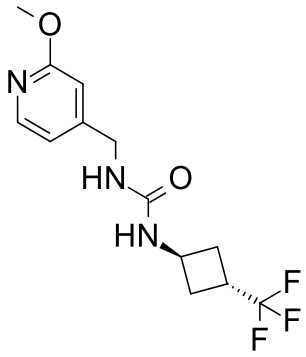
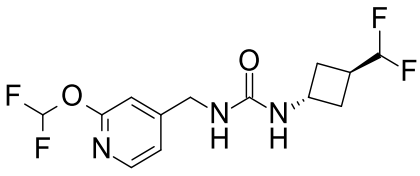
| | | |
|---|---|---|
| | urea | |
| 43 | 1-ciclopentil-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 45 | 1-ciclobutil-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 46 | 1-(ciclopentilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 50 | 1-(1-ciclobutilciclopropil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 54 | 1-[[2-(ciclobutilmetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 55 | 1-[[2-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 56 | 1-[[2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |

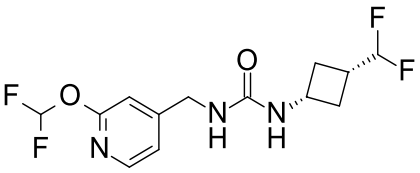
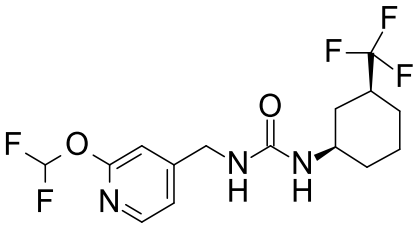
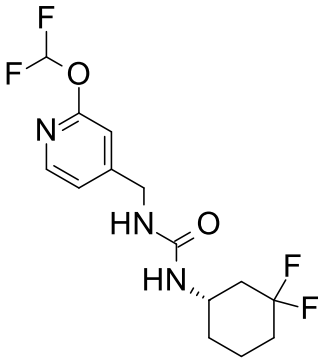
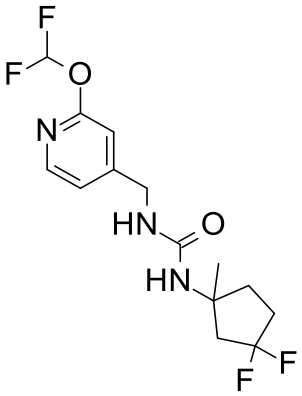
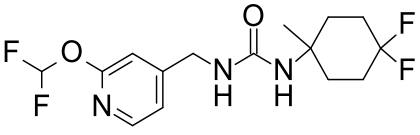
| | | |
|---|---|---|
| 57 | 1-[[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 58 | 1-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]-3-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 59 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 60 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-etilciclobutil)urea |  |
| 62 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 63 | 1-[[2-(cianometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 64 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3- |  |

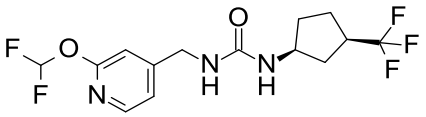
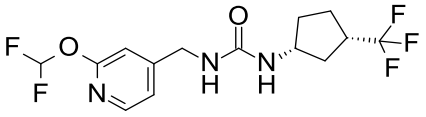
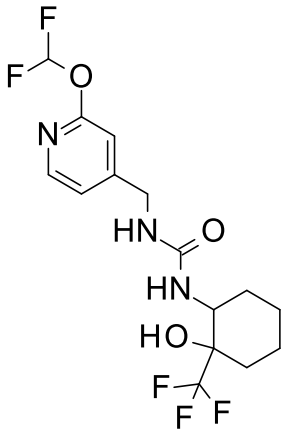
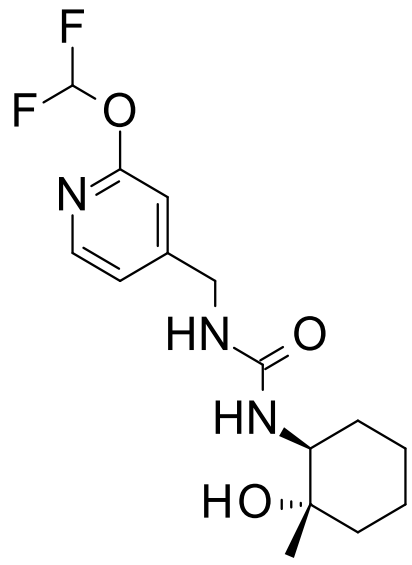
| | | |
|---|---|---|
| | (trifluorometil)ciclobutil] urea | |
| 65 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metilciclobutil)urea |  |
| 66 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-etinilciclobutil)urea |  |
| 67 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-((1*r*,3*r*)-3-fluorociclobutil)urea |  |
| 71 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(trifluorometil)ciclobutil] metil]urea |  |
| 77 | 1-(3-ciclopropilciclobutil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 79 | 1-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil ]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 81 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S)-2-hidroxi-3,3- |  |

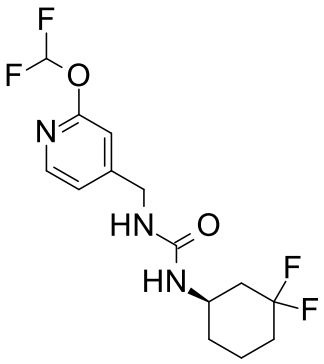
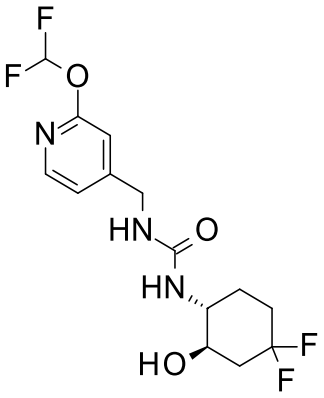
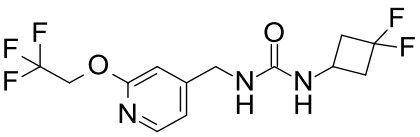
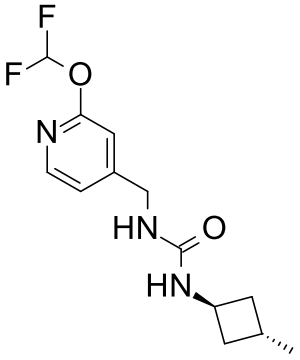
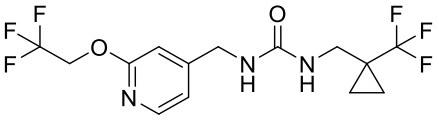
| | | |
|---|---|---|
| | dimetilciclobutil]urea | |
| 87 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(1r,3r)-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 89 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3-fluorociclobutil)metil]urea |  |
| 90 | 1-(4,4-difluorociclohexil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 91 | **1**-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 93 | 1-(3,3-difluorociclopentil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 101 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R)-2-hidroxi-5,5-dimetilciclohexil]urea |  |

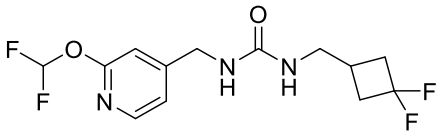
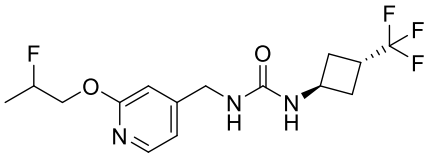
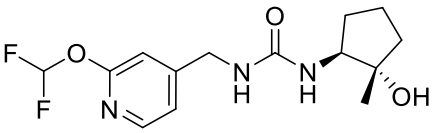
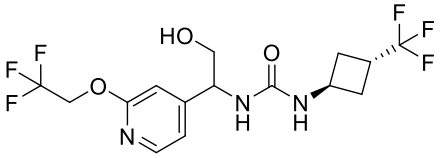
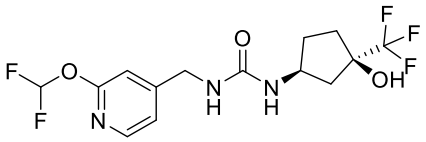
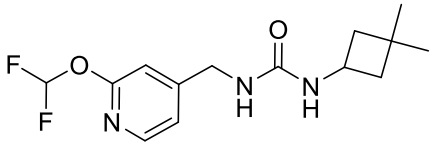
| | | |
|---|---|---|
| 108 | 1-(3,3-difluorociclobutil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 113 | 1-(2,2-difluorociclopentil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 115 | 1-[(1R)-3,3-difluorociclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 116 | 1-[(1S)-3,3-difluorociclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 117 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-3-hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 118 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]urea |  |

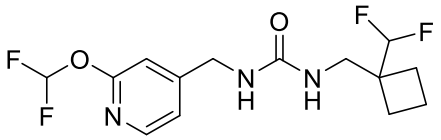
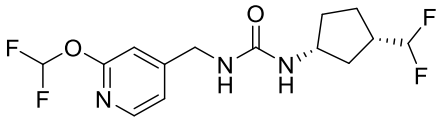
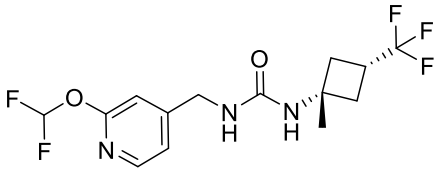
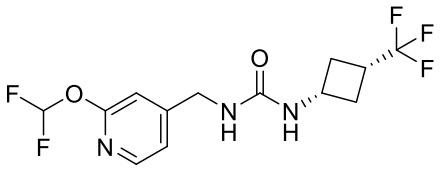
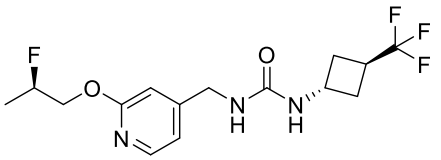
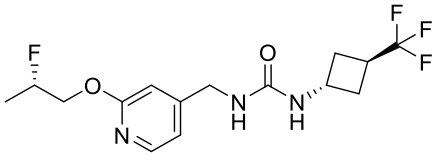
| | | |
|---|---|---|
| 121 | 1-[[2-(2,2-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 123 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S)-2-fluorociclobutil]urea |  |
| 125 | 1-[ciclobutil(dideuterio)metil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 128 | 1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 136 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(difluorometil)ciclobutil]urea |  |

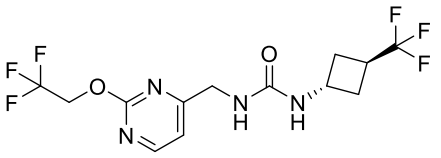
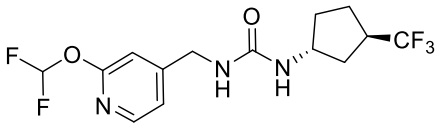
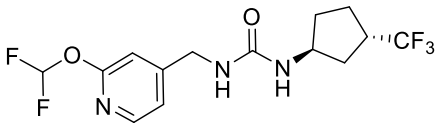
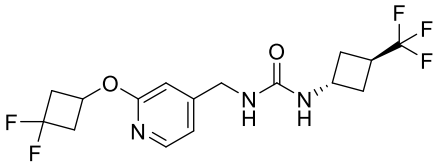
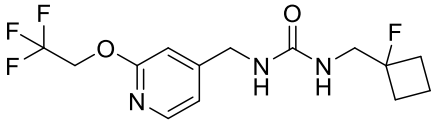
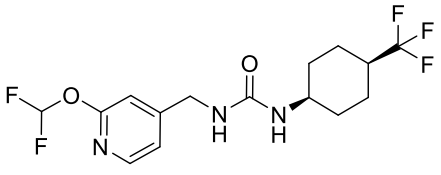
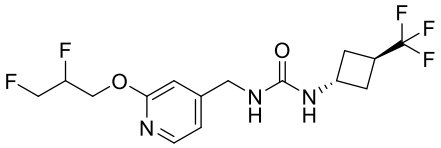
| | | |
|---|---|---|
| 137 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1s,3s)-3-(difluorometil)ciclobutil] urea |  |
| 138 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexil] urea |  |
| 140 | 1-[(1S)-3,3-difluorociclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 142 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)urea |  |
| 143 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4,4-difluoro-1-metilciclohexil)urea |  |

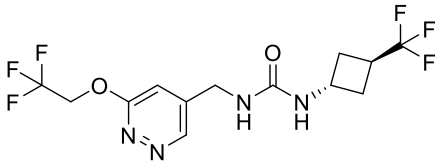
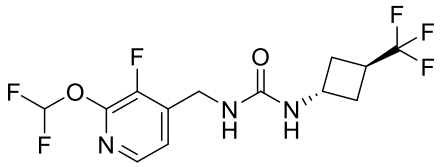
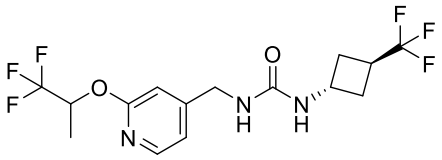
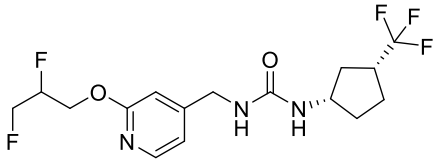
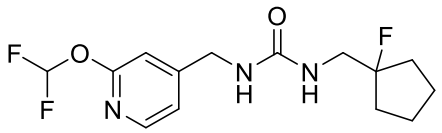
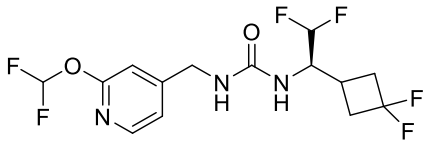
| | | |
|---|---|---|
| 144 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,3R)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 146 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 147 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[2-hidroxi-2-(trifluorometil)ciclohexil]urea |  |
| 148 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R)-2-hidroxi-2-metilciclohexil]urea |  |

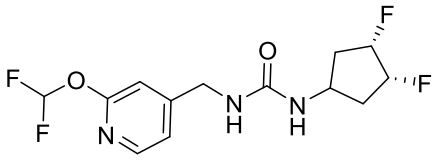
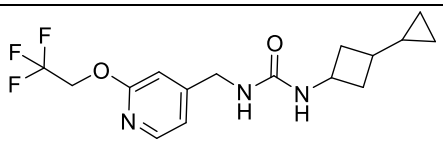
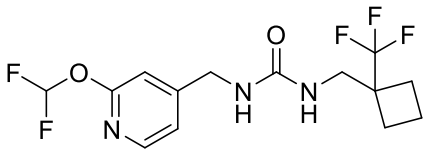
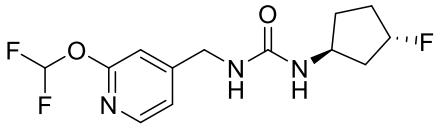
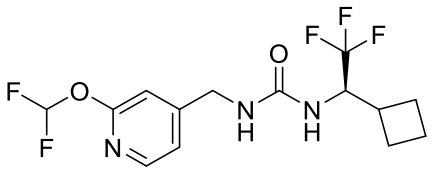
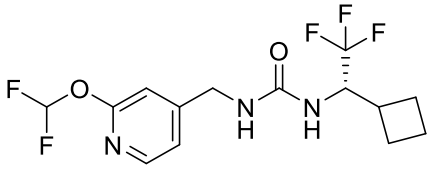
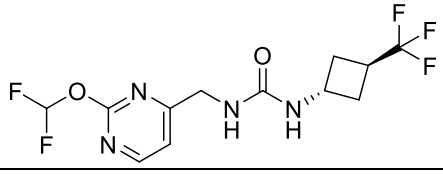
| | | |
|---|---|---|
| 149 | 1-[(1R)-3,3-difluorociclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 154 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R)-4,4-difluoro-2-hidroxiciclohexil]urea |  |
| 157 | 1-(3,3-difluorociclobutil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 163 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-((1r,3r)-3-metilciclobutil)urea |  |
| 284 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil |  |

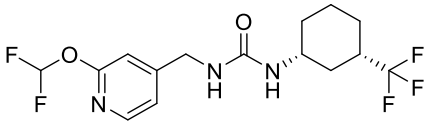
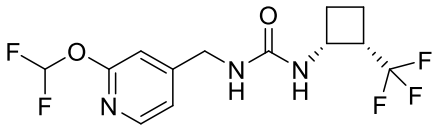
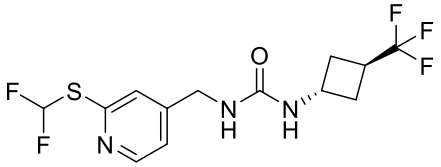
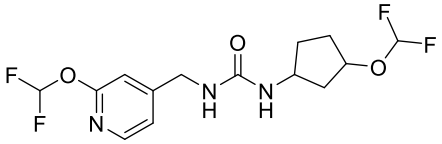
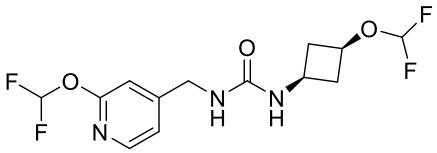
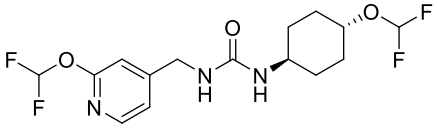
| | | |
|---|---|---|
| | ]metil]urea | |
| 181 | 1-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 183 | 1-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 184 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,2S)-2-hidroxi-2-metilciclopentil]urea |  |
| 185 | 1-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 187 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 188 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,3-dimetilciclobutil)urea |  |

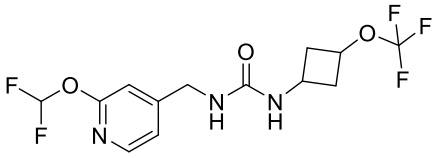
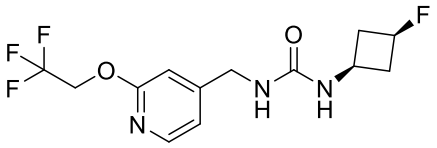
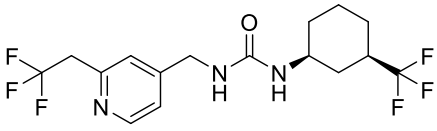
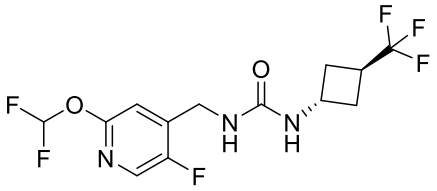
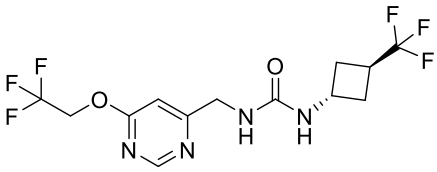
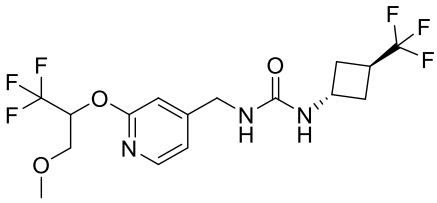
| | | |
|---|---|---|
| 191 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(difluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 193 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-(difluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 194 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-1-metil-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 198 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1s,3s)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 199 | 1-[[2-[(2R)-2-fluoropropoxi]piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 202 | 1-[[2-[(2S)-2-fluoropropoxi]piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |

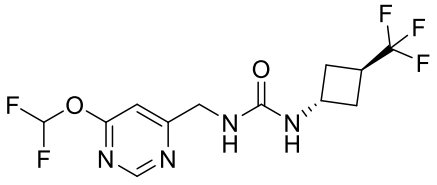
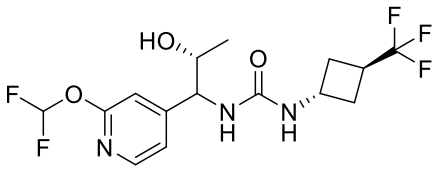
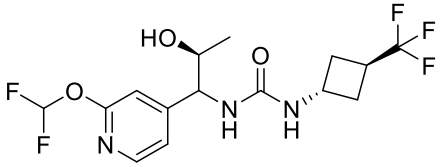
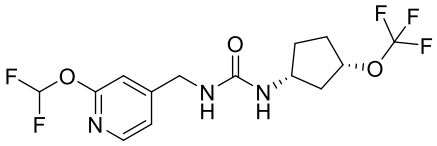
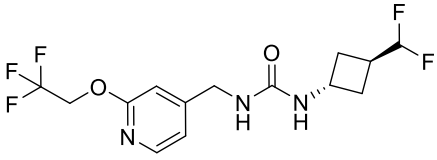
| | | |
|---|---|---|
| 204 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 206 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1R,3R)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 207 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 209 | 1-[[2-(3,3-difluorociclobutil)oxipiridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 210 | 1-[(1-fluorociclobutil)metil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 211 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1s,4s)-4-(trifluorometil)ciclohexil]urea |  |
| 214 | 1-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3- |  |

| | | |
|---|---|---|
| | (trifluorometil)ciclobutil] urea | |
| 215 | 1-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil] urea |  |
| 219 | 1-[[2-(difluorometoxi)-3-fluoropiridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil] urea |  |
| 221 | 1-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]-3-[[2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 225 | 1-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil ]urea |  |
| 227 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1-fluorociclopentil)metil]urea |  |
| 230 | 1-[(1R)-1-(3,3-difluorociclobutil)-2,2-difluoroetil]-3-[[2- |  |

| | | |
|---|---|---|
| | (difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea | |
| 234 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(3R,4S)-3,4-difluorociclopentil]urea |  |
| 235 | 1-(3-ciclopropilciclobutil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 237 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 239 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,3S)-3-fluorociclopentil]urea |  |
| 241 | 1-[(1R)-1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 242 | 1-[(1S)-1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 243 | 1-[[2-(difluorometoxi)pirimidin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3- |  |

| | | |
|---|---|---|
| | (trifluorometil)ciclobutil] urea | |
| 250 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexil] urea |  |
| 255 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S)-2-(trifluorometil)ciclobutil] urea |  |
| 260 | 1-[[2-(difluorometilsulfanil)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil] urea |  |
| 264 | 1-[3-(difluorometoxi)ciclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 265 | 1-[(1s,3s)-3-(difluorometoxi)ciclobutil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 266 | 1-[(1r,4r)-4-(difluorometoxi)ciclohexil]-3-[[2- |  |

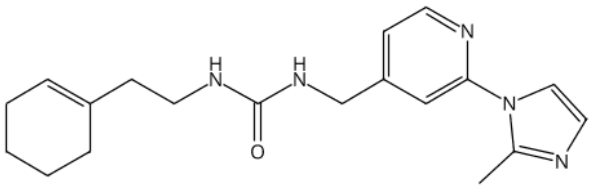
| | | |
|---|---|---|
| | (difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea | |
| 267 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]urea |  |
| 269 | 1-((1s,3s)-3-fluorociclobutil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 276 | 1-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 277 | 1-[[2-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 279 | 1-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 281 | 1-[[*2-(1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-il)*oxipiridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometil)ciclobutil] |  |

| | | |
|---|---|---|
| | urea | |
| 282 | 1-[[6-(difluorometoxi)pirimidin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 286 | 1-[(2R)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 287 | 1-[(2S)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 288 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1R,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]urea |  |
| 293 | 1-[(1r,3r)-3-(difluorometil)ciclobutil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

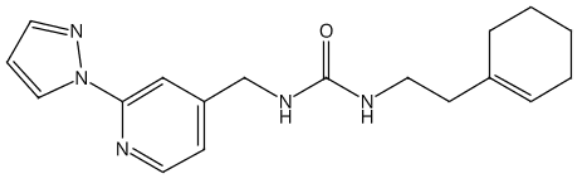
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^6$ es un cicloalquenilo de 6

miembros que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

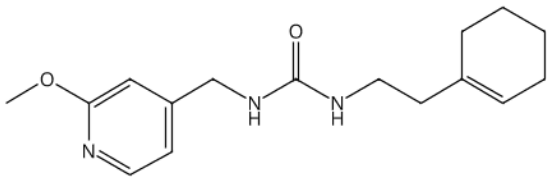
En algunas formas de realización, en donde $R^6$ es un cicloalquenilo de 6 miembros, y el compuesto de fórmula (I) no es:




;




; o




.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^6$ es un cicloalquenilo de 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, etilo, $(CH_3)_2CF$-, $CHF_2$-, $CF_3$-, $CH_3O$-, ter-butilo, CN-, ciclopropilo e hidroxi.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^6$ es un cicloalquenilo de 6 miembros seleccionado de ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo, cuyos ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, etilo, $(CH_3)_2CF$-, $CHF_2$-, $CF_3$-, $CH_3O$-, ter-butilo, CN-, ciclopropilo e hidroxi.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^6$ es un cicloalquenilo de 6 miembros seleccionado de ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo, cuyos ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de F-, ciclopropilo y $CF_3$-.

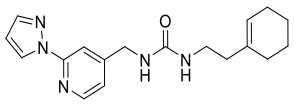
En una forma de realización preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^6$ es un cicloalquenilo de 6 miembros seleccionado de ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo, cuyos ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F-, ciclopropilo y $CF_3$-.

En una forma de realización preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^6$ es un cicloalquenilo de 6 miembros seleccionados de ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo, cuyos ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo no están sustituidos.

En una forma de realización preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente de este, en donde $R^6$ es ciclohexenilo no sustituido.

En todas las formas de realización de la presente de $R^6$ como un cicloalquenilo de 6 miembros, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, es decir, que incluye cualquier combinación de $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n como se describe en la presente.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, y $R^6$ es un cicloalquenilo de 6 miembros y el ejemplo no limitativo tiene la estructura:

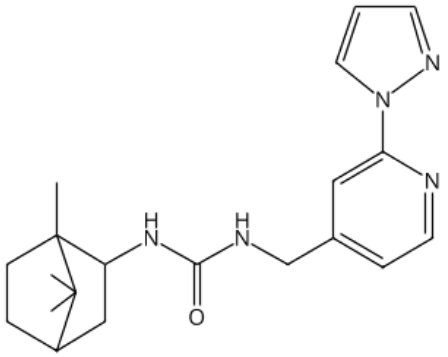
| | | |
|---|---|---|
| 10 | 1-[2-(ciclohexen-1-il)etil]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o

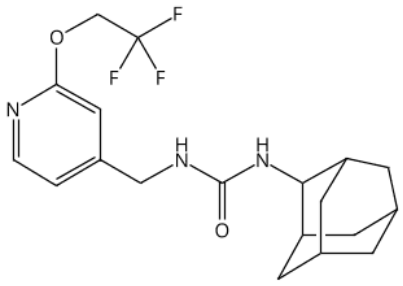
un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, cuyo cicloalquilo en puente está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización, en donde $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros como se describe en la presente, $R^1$ no es alcoxi $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización, en donde $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros como se describe en la presente, el compuesto de fórmula (I) no es:



; o



.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, cuyo cicloalquilo en puente está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo, y $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

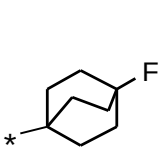
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un cicloalquilo en

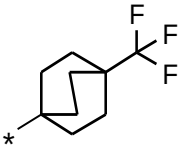
puente de 4-10 miembros, seleccionado de biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo y biciclo[3.1.0]hexanilo, cuyos biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo o biciclo[3.1.0]hexanilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo, y $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, seleccionado de biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo y biciclo[3.1.0]hexanilo, cuyos biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo o biciclo[3.1.0]hexanilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de F-, ciclopropilo y $CF_3$-.

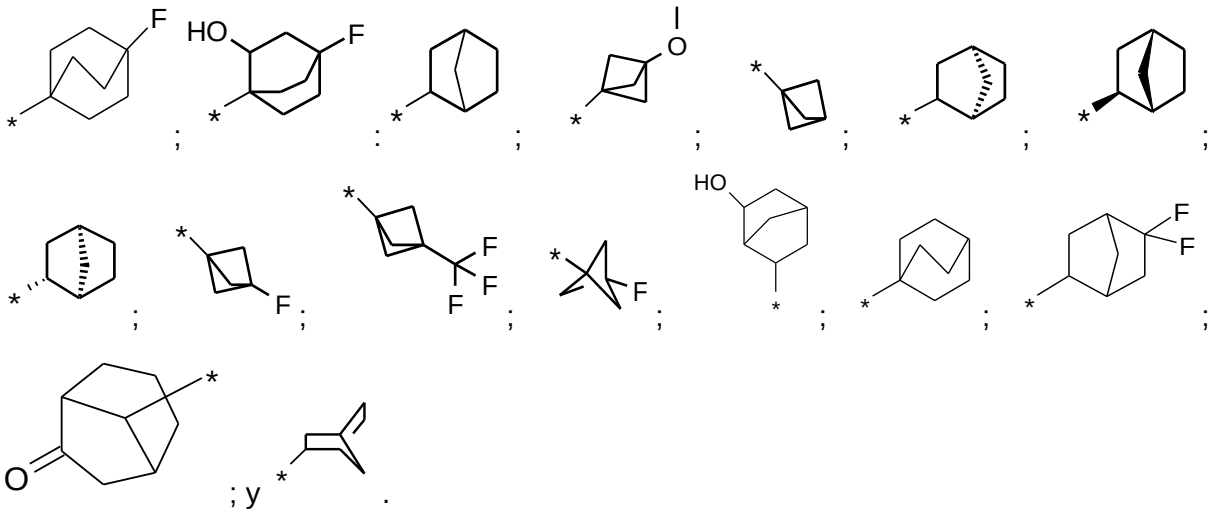
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, seleccionado de biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo y biciclo[3.1.0]hexanilo; en donde el biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, octahidropentalen (biciclo[3.3.0]octanilo) o biciclo[3.1.0]hexanilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F-, ciclopropilo y $CF_3$-.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, seleccionado de biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo o biciclo[3.1.0]hexanilo, cuyos biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo y biciclo[3.1.0]hexanilo no están sustituidos.

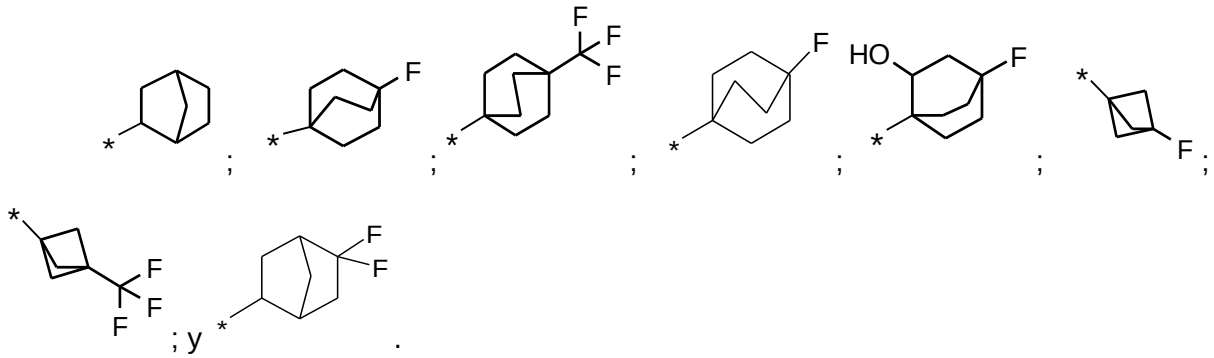
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, seleccionado de 

; 

;

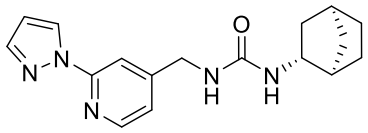
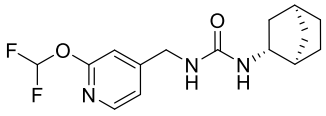
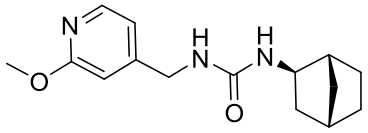
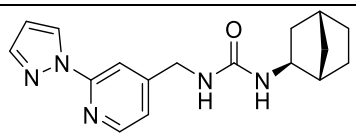
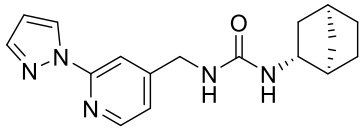
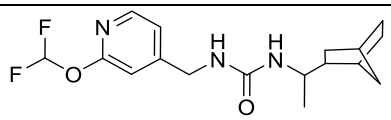
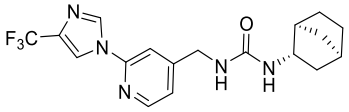
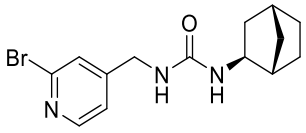
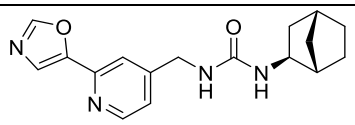
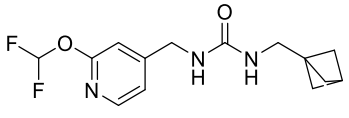


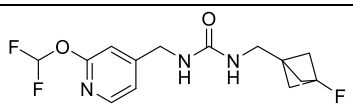
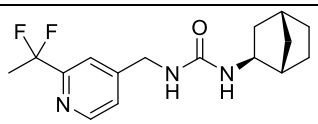
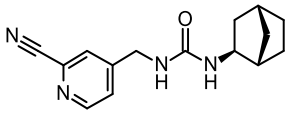
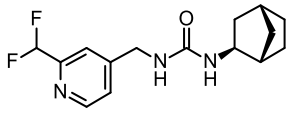
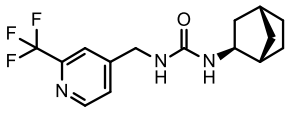
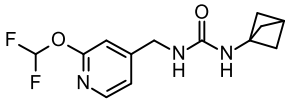
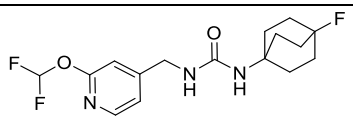
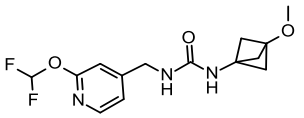
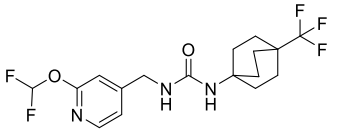
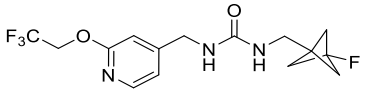
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, seleccionado de:

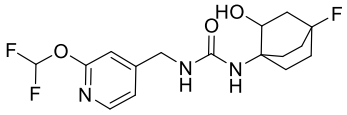
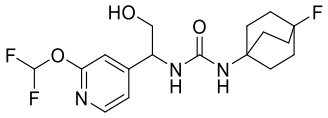
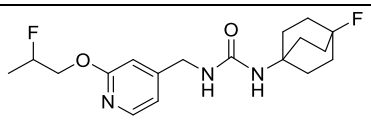
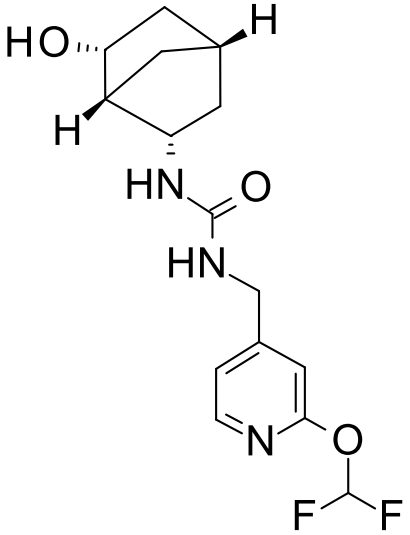
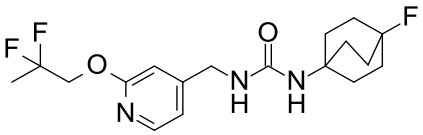


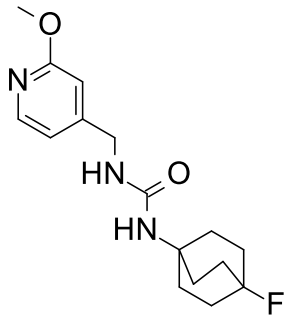
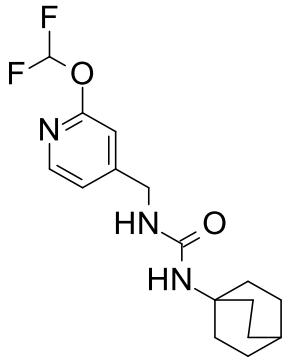
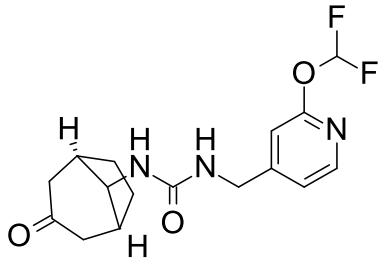
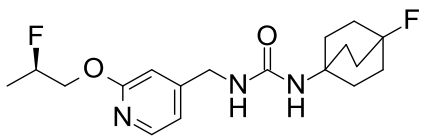
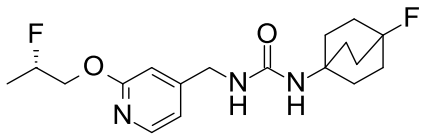
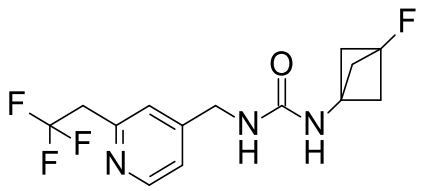
En todas las formas de realización de la presente de $R^6$ como un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, es decir, que incluye cualquier combinación de $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n como se describe en la presente.

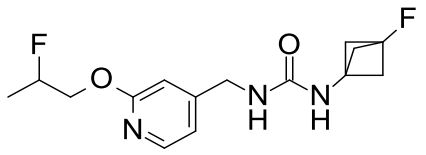
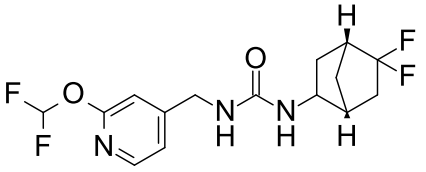
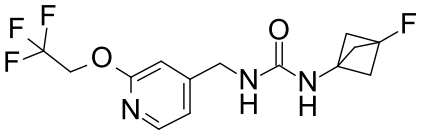
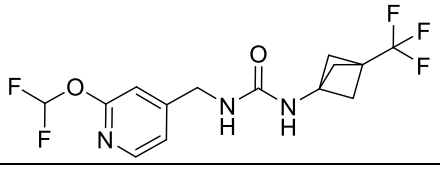
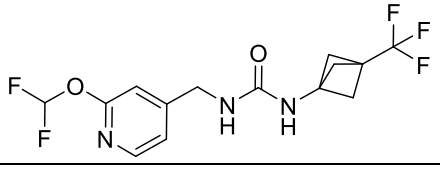
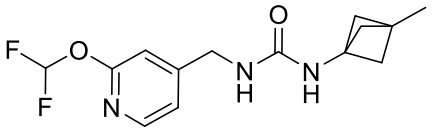
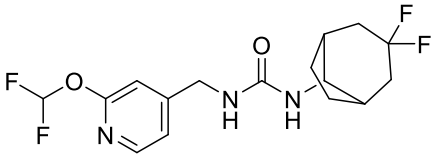
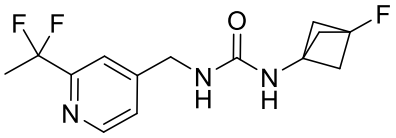
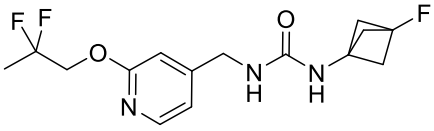
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y los ejemplos no limitativos se seleccionan de:

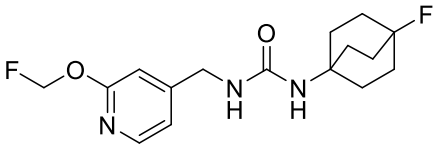
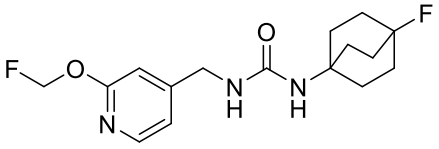
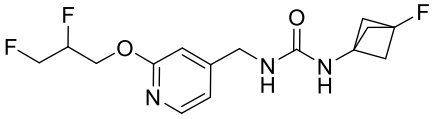
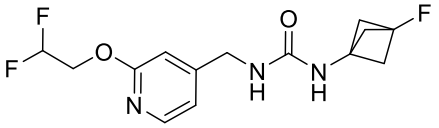
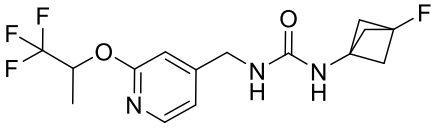
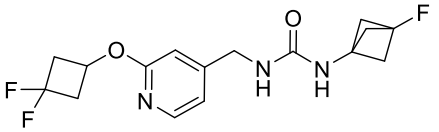
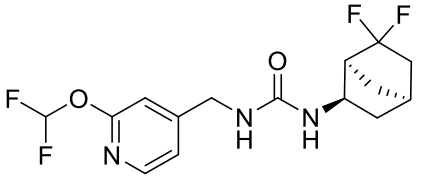
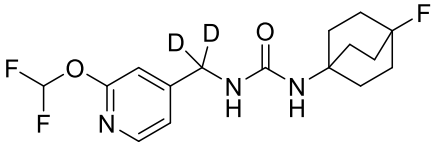
| | | |
|---|---|---|
| 7 | 1-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 12 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 14 | 1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 15 | 1-[(1S,2S,4R)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| 16 | 1-[(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| 24 | 1-[1-(2-biciclo[2.2.1]heptanil)etil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 26 | 1-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[[2-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]piridin-4-il]metil]urea |  |
| 27 | 1-[(2-bromopiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 28 | 1-[[2-(1,3-oxazol-5-il)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 31 | 1-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-3- |  |

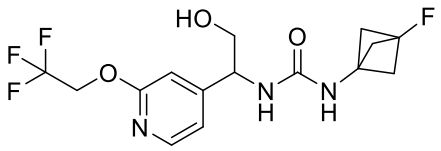
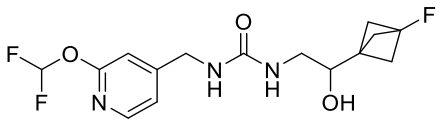
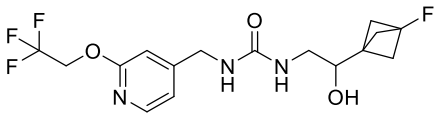
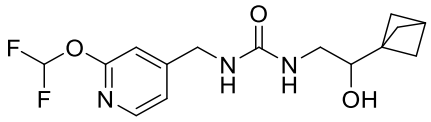
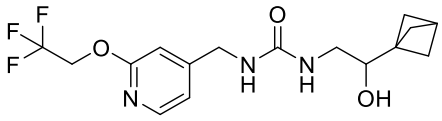
| | | |
|---|---|---|
| | [[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea | |
| 32 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]urea |  |
| 33 | 1-[[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 34 | 1-[(2-cianopiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 35 | 1-[[2-(difluorometil)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 36 | 1-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 47 | 1-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 48 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 49 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metoxi-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea |  |
| 68 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[4-(trifluorometil)-1-biciclo[2.2.2]octanil]urea |  |
| 75 | 1-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]-3- |  |

| | | |
|---|---|---|
| | [[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]lurea | |
| 82 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-2-hidroxi-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 85 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 88 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 107 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S,4S,6R)-6-hidroxi-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 122 | 1-[[2-(2,2-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 129 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]urea |  |
| 131 | 1-(1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 139 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S)-3-oxo-8-biciclo[3.2.1]octanil]urea |  |
| 151 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-[(2R)-2-fluoropropoxi]piridin-4-il]metil]urea |  |
| 156 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-[(2S)-2-fluoropropoxi]piridin-4-il]metil]urea |  |
| 159 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |

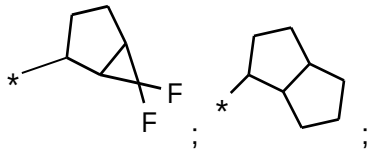
| | | |
|---|---|---|
| 160 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 165 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,4R)-5,5-difluoro-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 168 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 178 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]urea |  |
| 178 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]urea |  |
| 182 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea |  |
| 197 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S)-3,3-difluoro-8-biciclo[3.2.1]octanil]urea |  |
| 200 | 1-[[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea |  |
| 201 | 1-[[2-(2,2-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 208 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 208 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 216 | 1-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea |  |
| 217 | 1-[[2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea |  |
| 223 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 224 | 1-[[2-(3,3-difluorociclobutil)oxipiridin-4-il]metil]-3-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea |  |
| 236 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S,4S)-6,6-difluoro-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 251 | 1-[dideuterio-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 283 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 289 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[2-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-hidroxietil]urea |  |
| 290 | 1-[2-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-hidroxietil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 291 | 1-[2-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-hidroxietil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 292 | 1-[2-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-hidroxietil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, cuyo cicloalquilo fusionado de 7-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo, y $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, seleccionado de:



cuyo cicloalquilo fusionado de 7-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF^3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo, y $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

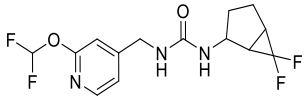
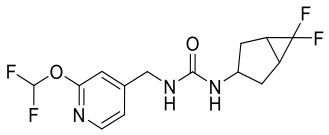
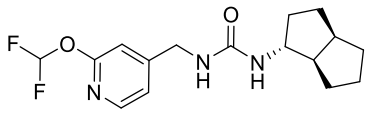
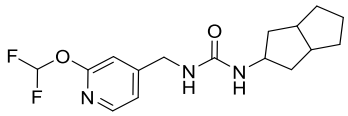
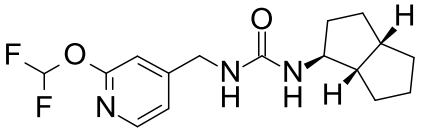
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos seleccionado de biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[3.2.0]heptanilo, hexahidro-1H-pentalenilo, ciclopenta[c]pirrol-2-ilo y octahidropentalenilo, cuyos biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[3.2.0]heptanilo, hexahidro-1H-pentalenilo, ciclopenta[c]pirrol-2-ilo u octahidropentalenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_3CH_2$-, $CF_3$-, ciclopropilo, $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

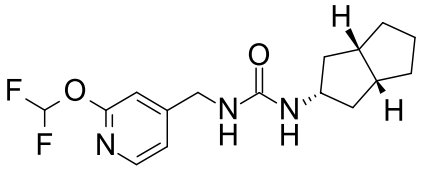
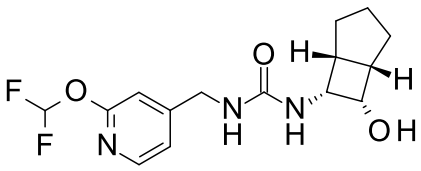
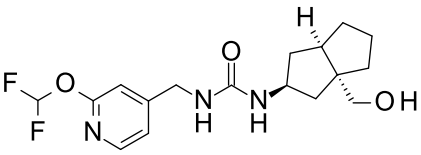
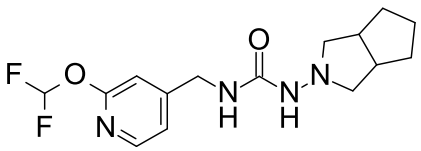
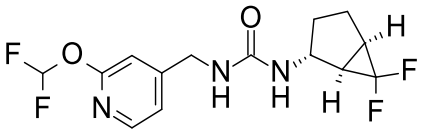
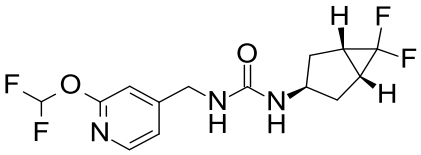
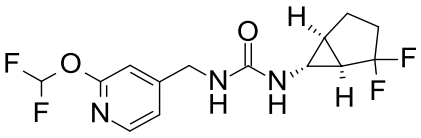
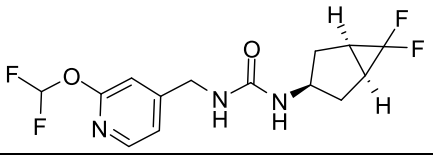
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos seleccionado de biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[3.2.0]heptanilo, hexahidro-1H-pentalenilo, ciclopenta[c]pirrol-2-ilo y octahidropentalenilo, cuyos biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[3.2.0]heptanilo, hexahidro-1H-pentalenilo, ciclopenta[c]pirrol-2-ilo u octahidropentalenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F-, ciclopropilo y $CF_3$-.

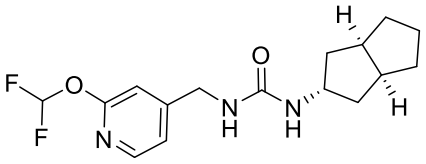
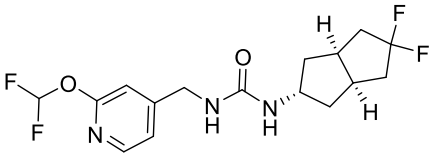
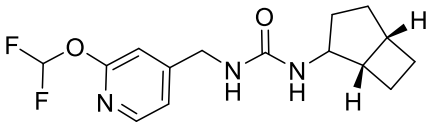
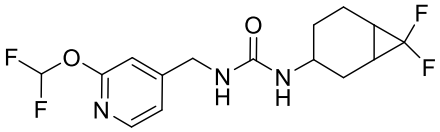
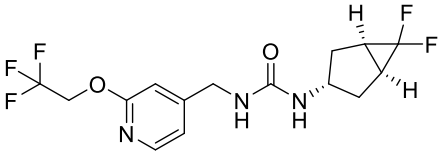
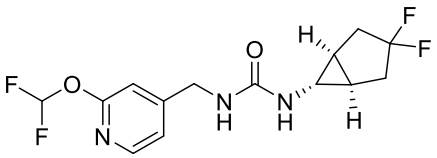
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos seleccionado de biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[3.2.0]heptanilo, hexahidro-1H-pentalenilo, ciclopenta[c]pirrol-2-ilo y octahidropentalenilo, cuyos biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[3.2.0]heptanilo, hexahidro-1H-pentalenilo, ciclopenta[c]pirrol-2-ilo u octahidropentalenilo no están sustituidos.

En todas las formas de realización de la presente de $R^6$ como un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, es decir, que incluye cualquier combinación de $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n como se describe en la presente.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente y $R^6$ es un cicloalquilo fusionado de 7-10 miembros; y los ejemplos no limitativos se seleccionan de:

| | | |
|---|---|---|
| 73 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5R)-6,6-difluoro-2-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |
| 74 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S)-6,6-difluoro-3-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |
| 76 | 1-[(1R,3aR,6aR)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-1-il]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 78 | 1-(1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 103 | 1-[(1S,3aS,6aS)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-1-il]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 105 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3aR,6aS)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-2-il]urea |  |
| 111 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S,6S,7R)-7-hidroxi-6-biciclo[3.2.0]heptanil]urea |  |
| 112 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(2R,3aS,6aS)-6a-(hidroximetil)-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-pentalen-2-il]urea |  |
| 114 | 1-(3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 133 | 1-[(1R,2R,5R)-6,6-difluoro-2-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 169 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S)-6,6-difluoro-3-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |
| 170 | 1-[(1R,5S,6R)-2,2-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 189 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1R,3r,5S)-6,6-difluoro-3- |  |

| | | |
|---|---|---|
| | biciclo[3.1.0]hexanil]urea | |
| 190 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2s,3aR,6aS)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-2-il]urea |  |
| 195 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2r,3aR,6aS)-5,5-difluoro-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pentalen-2-il]urea |  |
| 196 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5R)-2-biciclo[3.2.0]heptanil]urea |  |
| 222 | 1-(7,7-difluoro-3-biciclo[4.1.0]heptanil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 238 | 1-[(1R,3s,5S)-6,6-difluoro-3-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 271 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S,6R)-3,3-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un heteroarilo de 6 miembros, cuyo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un heteroarilo de 6 miembros, cuyo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo, y $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un heteroarilo de 6 miembros seleccionado de piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo, cuyos piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_3CH_2$-, $CF_3$-, ciclopropilo, $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un heteroarilo de 6 miembros seleccionado de piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo, cuyos piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, ciclopropilo y $CF_3$-

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un heteroarilo de 6 miembros seleccionado de piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo, cuyos piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo están opcionalmente sustituidos con un Cl-, F-, ciclopropilo y $CF_3$-.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un heteroarilo de 6 miembros seleccionado de piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo, cuyos piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo están opcionalmente sustituidos con un Cl-.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un heteroarilo de 6 miembros seleccionado de piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo, cuyo heteroarilo de 6 miembros se selecciona de piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o dos Cl-.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ se selecciona de

piridinilo no sustituido, pirimidinilo no sustituido y pirazinilo no sustituido.

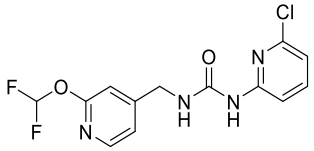
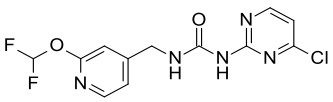
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es piridinilo no sustituido.

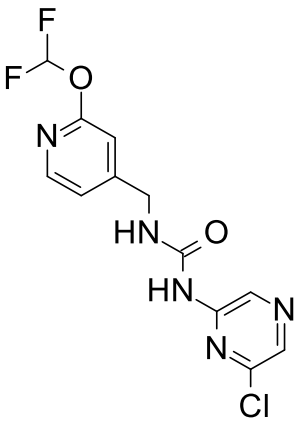
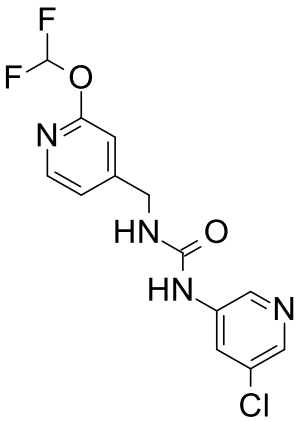
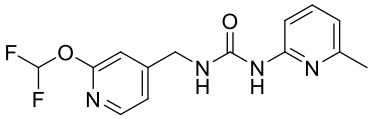
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es pirimidinilo no sustituido.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es pirazinilo no sustituido.

En todas las formas de realización de la presente de $R^6$ como un heteroarilo de 6 miembros, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, es decir, que incluye cualquier combinación de $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n como se describe en la presente.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, y $R^6$ es un heteroarilo de 6 miembros como se describe en la presente, y en donde un ejemplo no limitativo es:

| | | |
|---|---|---|
| 84 | 1-(6-cloropiridin-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 96 | 1-(4-cloropirimidin-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 98 | 1-(6-cloropirazin-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 161 | 1-(5-cloropiridin-3-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 218 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(6-metilpiridin-2-il)urea |  |

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es fenilo, cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización de la invención, en donde $R^6$ es fenilo opcionalmente sustituido como se describe en la presente, $R^1$ no es heteroarilo de 5 miembros.

En algunas formas de realización de la invención, en donde $R^6$ es fenilo opcionalmente sustituido como se describe en la presente, $R^1$ no es alcoxi $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es fenilo, cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es fenilo, cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo, y $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es fenilo, cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CHF_2$-, ciclopropilo y $CF_3$-.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3O$-, $CHF_2$- y $CF_3$-.

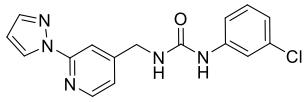
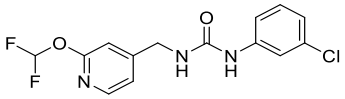
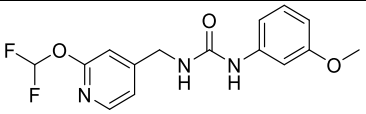
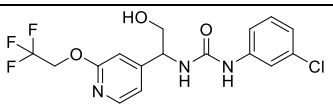
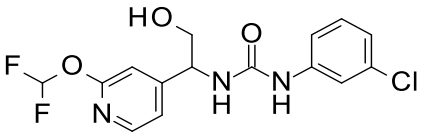
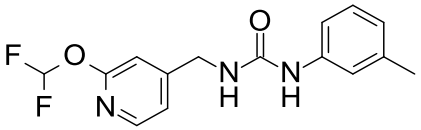
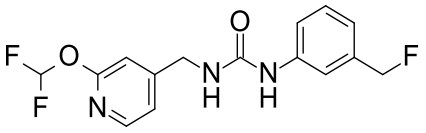
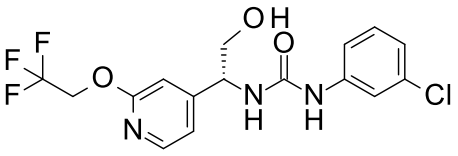
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es fenilo, que está opcionalmente sustituido con un Cl- o $CH_3O$-.

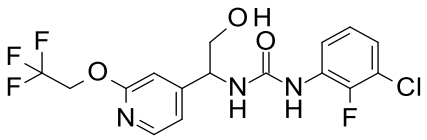
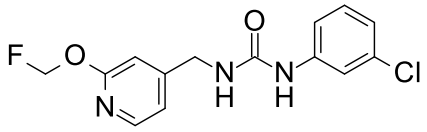
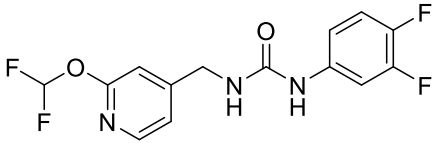
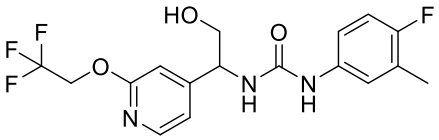
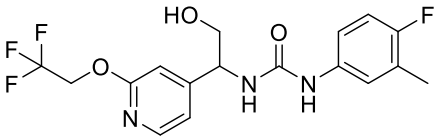
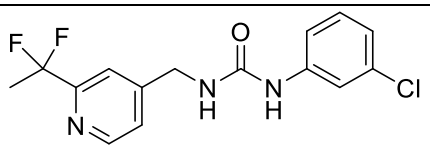
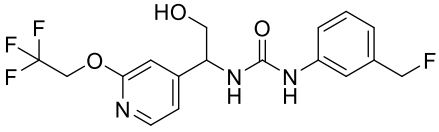
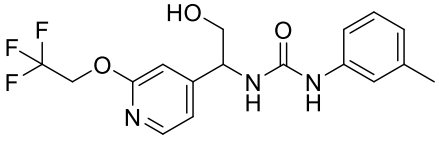
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es fenilo no sustituido.

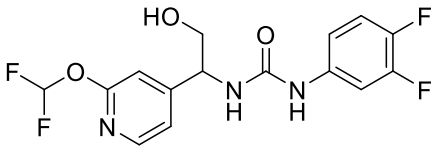
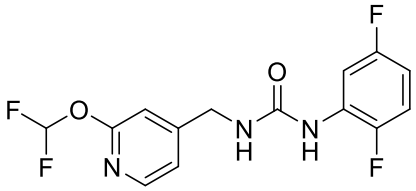
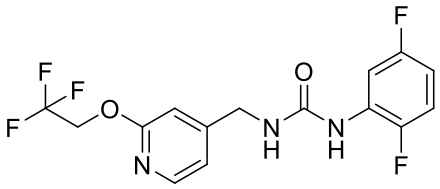
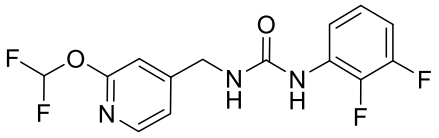
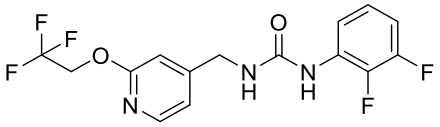
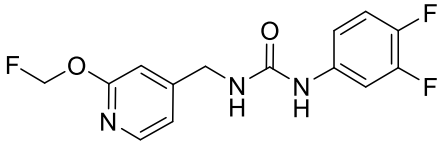
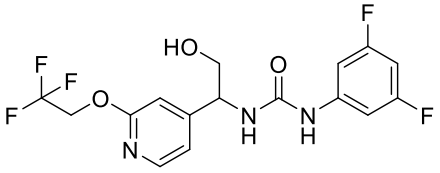
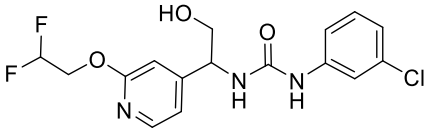
En todas las formas de realización de la presente de $R^6$ que es fenilo, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, es decir, que incluye cualquier combinación de $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n como se describe en la presente.

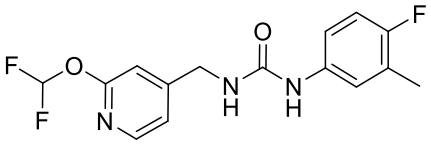
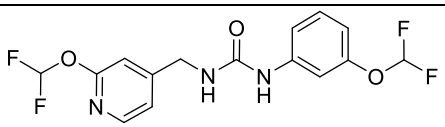
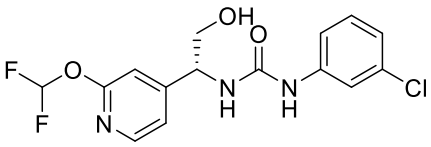
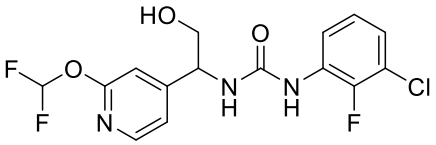
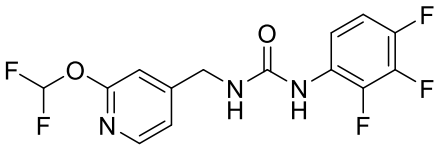
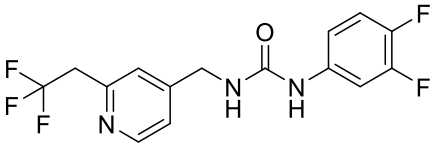
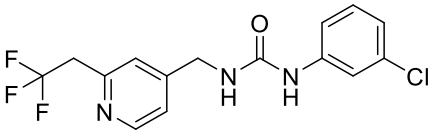
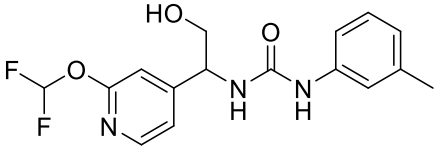
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es fenilo y $R^1$, $R^2$,

$R^3$, n, $R^4$ y $R^5$ son como se describen en la presente, y los ejemplos no limitativos se seleccionan de:

| | | |
|---|---|---|
| 4 | 1-(3-clorofenil)-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| 22 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 83 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metoxifenil)urea |  |
| 92 | 1-(3-clorofenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 97 | 1-(3-clorofenil)-3-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 126 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metilfenil)urea |  |
| 132 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(fluorometil)fenil]urea |  |
| 145 | 1-(3-clorofenil)-3-[(1R)-2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 150 | 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 164 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 186 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,4-difluorofenil)urea |  |
| 205 | 1-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 205 | 1-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 231 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 232 | 1-[3-(fluorometil)fenil]-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 233 | 1-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]-3-(3-metilfenil)urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 240 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(3,4-difluorofenil)urea |  |
| 244 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,5-difluorofenil)urea |  |
| 245 | 1-(2,5-difluorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 247 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,3-difluorofenil)urea |  |
| 248 | 1-(2,3-difluorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 249 | 1-(3,4-difluorofenil)-3-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 256 | 1-(3,5-difluorofenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 259 | 1-(3-clorofenil)-3-[1-[2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |

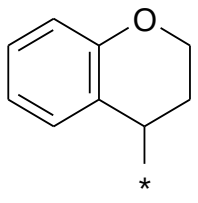
| | | |
|---|---|---|
| 261 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-3-metilfenil)urea |  |
| 262 | 1-[3-(difluorometoxi)fenil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 263 | rel-1-(3-clorofenil)-3-[(1R)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 270 | 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 272 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,3,4-trifluorofenil)urea |  |
| 274 | 1-(3,4-difluorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 275 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 280 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(3-metilfenil)urea |  |

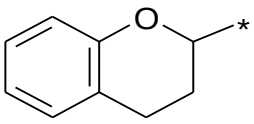
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un heterocicloalquilo de 5-12 miembros; cuyo heterocicloalquilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

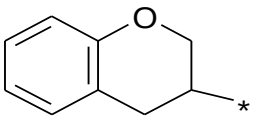
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un heterocicloalquilo de 5-12 miembros; cuyo heterocicloalquilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_3CH_2$-, $CHF_2$-. $CF_3$-, ciclopropilo, $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En algunas formas de realización, en donde $R^6$ es un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, el compuesto de fórmula (I) no es:

En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula (I) no es un cromeno



;


; o


, que puede estar no sustituido o el anillo aromático está sustituido con un halógeno, alcoxi o hidroxi.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O; cuyo heterocicloalquilo fusionado o heterocicloalquilo en puente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-,

$CH_3CH_2$-, $CF_3$-, ciclopropilo, $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O; cuyo heterocicloalquilo fusionado o heterocicloalquilo en puente están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, ciclopropilo y $CF_3$-.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O; cuyo heterocicloalquilo fusionado o heterocicloalquilo en puente no están sustituidos.

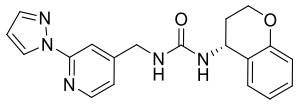
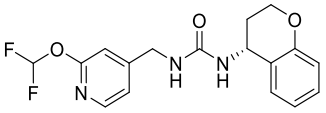
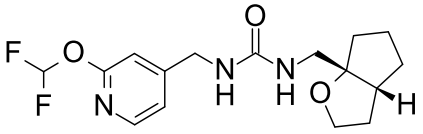
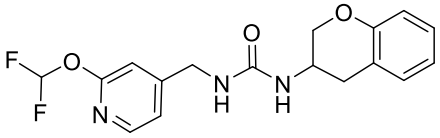
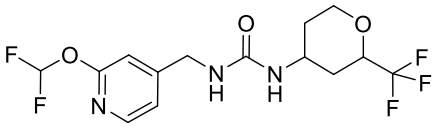
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O; cuyo heterocicloalquilo fusionado o heterocicloalquilo en puente se seleccionan de dihidrocromenilo y hexahidrociclopenta[b]furanilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o dos Cl-, F-, $CH_3O$- y $CF_3$-.

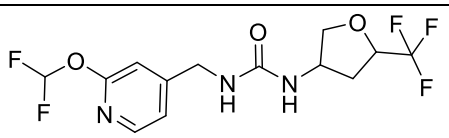
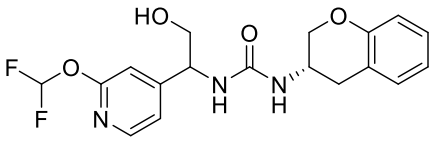
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ se selecciona de

dihidrocromenilo y hexahidrociclopenta[b]furanilo, que no están sustituidos.

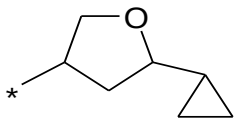
En todas las formas de realización de la presente de $R^6$ como un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, es decir, que incluye cualquier combinación de $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n como se describe en la presente.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, y $R^6$ es heterocicloalquilo de 5-12 miembros, y los ejemplos no limitativos se seleccionan de:

| | | |
|---|---|---|
| 1 | 1-[(4R)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| 23 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(4R)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]urea |  |
| 120 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[rac-(3aR,6aR)-2,3,3a,4,5,6-hexahidrociclopenta[b]furan-6a-il]metil]urea |  |
| 192 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)urea |  |
| 226 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[2-(trifluorometil)oxan-4-il]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 258 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[5-(trifluorometil)oxolan-3-il]urea |  |
| 278 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-[(3S)-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il]urea |  |

En algunas formas de realización preferidas, $R^6$ es

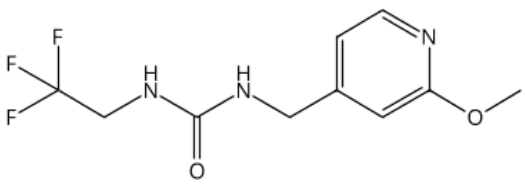


.

En algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente, el átomo de O está en una posición diferente.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un haloalquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización, en donde $R^6$ es un haloalquil $C_{1-6}$ y el compuesto de fórmula (I) no es:



.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un haloalquil $C_{1-6}$. Los átomos de halógeno pueden ser fluoro (F), cloro (Cl) o bromo (Br). Con mayor

preferencia, haloalquil $C_{1-6}$ está sustituido con fluoro (F).

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un haloalquil $C_{1-6}$ seleccionado de $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$- y $CHF_2$-.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es $CHF_2$-

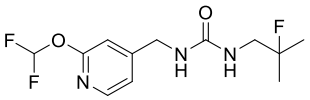
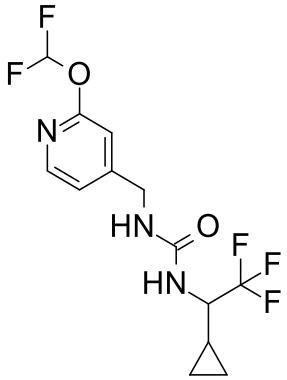
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es $CH_2F$-

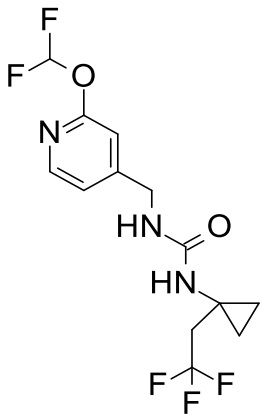
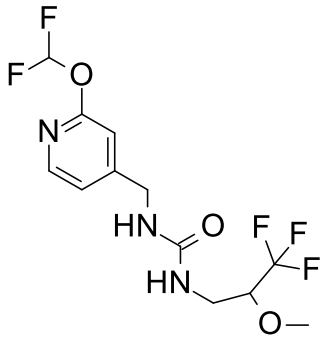
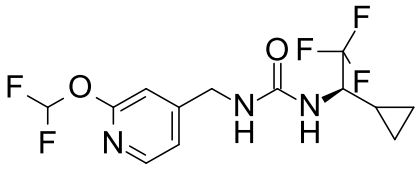
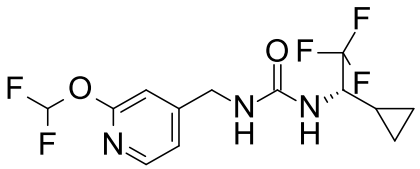
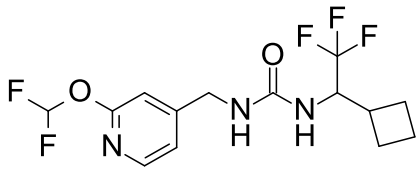
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es $CF_3$-.

En algunas formas de realización, en donde $R^6$ es $CF_3$- no es $CF_3CH_2O$-

En todas las formas de realización de la presente de $R^6$ como un haloalquil $C_{1-6}$, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, es decir, que incluye cualquier combinación de $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n como se describe en la presente.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, y $R^6$ es un haloalquil $C_{1-6}$, y un ejemplo no limitativo tiene la estructura:

| | | |
|---|---|---|
| 39 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-fluoro-2-metilpropil)urea |  |
| 106 | 1-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 110 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)ciclopropil]urea |  |
| 119 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)urea |  |
| 134 | 1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 135 | 1-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 152 | 1-(1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un alquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un alquil $C_{1-6}$ seleccionado de $CH_3$-, etilo, propilo, 2-propilo (isopropilo), n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y ter-butilo.

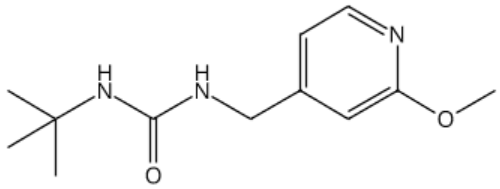
En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un alquil $C_{1-6}$, seleccionado de $CH_3$- y ter-butilo.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ es un alquil $C_{1-6}$, cuyo alquil $C_{1-6}$ es $CH_3$-.

En todas las formas de realización de la presente de $R^6$ como un alquil $C_{1-6}$, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, es decir, que incluye cualquier combinación de $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n como se describe en la presente.

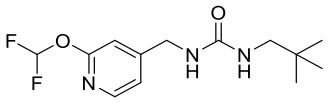
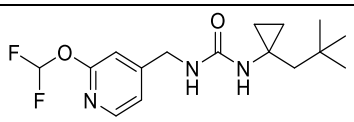
En algunas formas de realización, cuando $R^6$ es ter-butilo, $R^1$ no es $CF_3CH_2O$-.

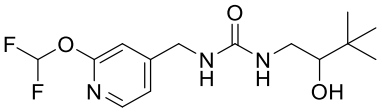
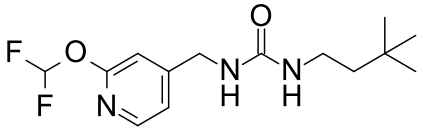
En algunas otras formas de realización, el compuesto de fórmula (I) no es:



.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente, y $R^6$ es un alquil $C_{1-6}$, y los ejemplos no limitativos tienen las estructuras:

| | | |
|---|---|---|
| 29 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,2-dimetilpropil)urea |  |
| 44 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[1-(2,2-dimetilpropil)ciclopropil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 95 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)urea |  |
| 109 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,3-dimetilbutil)urea |  |

**Opciones adicionales para variables**

En todos los aspectos, formas de realización, reivindicaciones y fórmulas químicas descritos en la presente, se proporcionan diversas listas de opciones para las variables $R^1$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$. En aspectos, formas de realización y fórmulas químicas adicionales y distintos, cada una de estas listas de opciones para $R^1$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ se puede expandir independientemente para que incluyan opciones adicionales en una o más de las listas asociadas con un aspecto, forma de realización o fórmula dado como se proporciona a continuación. Estas opciones adicionales pueden incluirse independientemente de las opciones adicionales para otras variables en una fórmula, por ejemplo, las opciones adicionales para una variable, tal como $R^6$, pueden incluirse en una fórmula dada de manera independiente, sin requerir la inclusión de las opciones adicionales para cualquiera de las otras variables en la molécula; y, de manera similar, para todas y cada una de las otras variables.

A lo largo de esta memoria descriptiva, esto tiene el efecto de proporcionar aspectos, formas de realización, reivindicaciones y fórmulas adicionales en los que las definiciones de una o más de las variables $R^1$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ se expanden para abarcar las siguientes opciones adicionales.

En particular, estas opciones adicionales son aplicables a cada una de las fórmulas (I'), (I*), (I**), (I), (II), (III), (IV) etc.

Opciones adicionales para $R^1$

Además de las opciones definidas en la presente para $R^1$ en cualquiera de las diversas listas, incluso en las listas más generales y en listas más específicas, tales como listas preferidas, de mayor preferencia y de máxima preferencia, las opciones para $R^1$

también pueden incluir:

haloalquiltio $C_{1-6}$, cicloalquiloxi de 4-6 miembros y haloalcoxi $C_{1-6}$ sustituido con alcoxi $C_{1-6}$; en donde el cicloalquiloxi de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno.

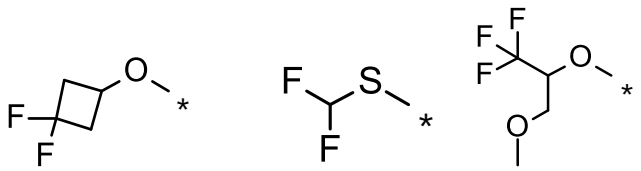
Las preferencias particulares para las opciones adicionales para $R^1$ se seleccionan de:

cicloalquiloxi de 4-6 miembros sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de F y Cl; haloalquiltio $C_{1-6}$, en donde el halo se selecciona de F y Cl; y haloalcoxi $C_{1-6}$ sustituido con alcoxi $C_{1-6}$, en donde el halo se selecciona de F y Cl.

Las preferencias adicionales para las opciones adicionales para $R^1$ se seleccionan de:

Ciclobutiloxi sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente de F y Cl, preferentemente F; halometiltio, en donde el halo se selecciona de F y Cl, preferentemente F; y halopropoxi sustituido con metoxi, en donde el halo se selecciona de F y Cl, preferentemente F.

Las opciones adicionales específicas para $R^1$ se seleccionan de:



Opciones adicionales para $R^4$ y $R^5$

Además de las opciones definidas en la presente para $R^4$ y $R^5$ en cualquiera de las diversas listas, incluso en las listas más generales y en listas más específicas, tales como listas preferidas, de mayor preferencia y de máxima preferencia, las opciones para $R^4$ y $R^5$ también pueden incluir:

haloalquil $C_{1-6}$

Las preferencias particulares para las opciones adicionales para $R^4$ y $R^5$ se seleccionan de:

haloalquil $C_{1-6}$, en donde el halo se selecciona de F y Cl, preferentemente F

Las preferencias adicionales para las opciones adicionales para $R^4$ y $R^5$ se seleccionan de:

haloalquil $C_{1-3}$, en donde el halo se selecciona de F y Cl, preferentemente F

Las opciones adicionales específicas para $R^4$ y $R^5$ se seleccionan de:

$CF_3$, $CHF_2$ y $CH_2F$; en particular $CF_3$ y $CHF_2$,

Opciones adicionales para $R^6$

Además de las opciones definidas en la presente para $R^6$ en cualquiera de las diversas listas, incluso en las listas más generales y en listas más específicas, tales como listas preferidas, de mayor preferencia y de máxima preferencia, las opciones para $R^6$ también pueden incluir:

cicloalquilo de 3 miembros, haloalcoxi $C_{1-6}$, Si(alquil $C_{1-6})_3$; y

heterocicloalquilo de 5-12 miembros, heteroarilo de 6 miembros, cicloalquilo de 3-10 miembros o fenilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, haloalcoxi $C_{1-6}$ y alquinil $C_{2-6}$.

Las preferencias particulares para las opciones adicionales para $R^6$ se seleccionan de:

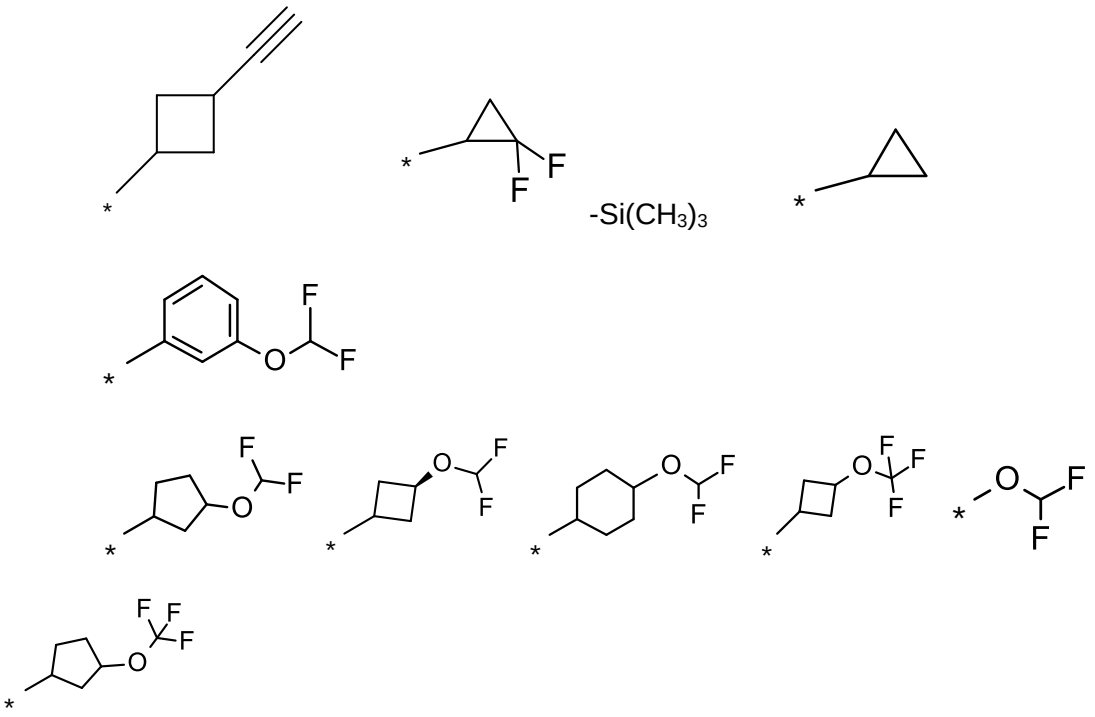
cicloalquilo de 4-6 miembros sustituido con un alquinil $C_{2-6;}$ cicloalquilo de 3 miembros; cicloalquilo de 3-6 miembros sustituido con uno, dos o tres átomos de halógeno seleccionados de F y Cl; Si(alquil $C_{1-6})_3$; fenilo sustituido con uno, dos o tres haloalcoxi $C_{1-6}$, en donde el halo se selecciona de F y Cl; cicloalquilo de 3-10 miembros sustituido con uno, dos o tres haloalcoxi $C_{1-6}$, en donde el halo se selecciona de F y Cl; y haloalcoxi $C_{1-6}$, en donde el halo se selecciona de F y Cl.

Las preferencias adicionales para las opciones adicionales para $R^6$ se seleccionan

de:

cicloalquilo de 4-6 miembros sustituido con un alquinil $C_{2-6;}$ ciclopropilo; ciclopropilo sustituido con uno, dos o tres átomos de F; Si(alquil $C_{1-3})_3$; fenilo sustituido con uno, dos o tres haloalcoxi $C_{1-3}$, en donde el halo es F; cicloalquilo de 3-10 miembros sustituido con uno, dos o tres haloalcoxi $C_{1-3}$, en donde el halo es F; y haloalcoxi $C_{1-3}$, en donde el halo es F.

Las opciones adicionales específicas para $R^6$ se seleccionan de:




**Preferencias y formas de realización que involucran opciones adicionales**

Si bien las opciones adicionales mencionadas anteriormente para las variables son aplicables a todos y cada uno de los aspectos, formas de realización y fórmulas de la presente, las siguientes representan formas de realización específicamente previstas.

En algunas formas de realización, las opciones adicionales para $R^1$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ están asociadas con la fórmula I'.

En algunas formas de realización, las opciones adicionales para $R^1$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ están asociadas con la fórmula I.

En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos y composiciones que incluyen la fórmula I como se define en la presente, en donde las siguientes opciones adicionales para $R^1$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ están asociadas con la fórmula I:

Cada $R^4$ y $R^5$ se selecciona independientemente de H o haloalquil $C_{1-6}$; en combinación con

$R^1$ que se selecciona de haloalcoxi $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ que son H;

$R^6$ que se selecciona de haloalquil $C_{1-6}$ y cicloalquilo de 4-10 miembros sustituido con uno, dos o tres átomos de halógeno; y

n es 1.

En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos y composiciones que incluyen la fórmula I como se define en la presente, en donde las siguientes opciones adicionales para $R^1$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ están asociadas con la fórmula I:

$R^6$ se selecciona de Si(alquil $C_{1-6}$)$_3$, cicloalquilo de 3 miembros, cicloalquilo de 3-10 miembros sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno y haloalcoxi $C_{1-6}$; en combinación con

$R^1$ que se selecciona de haloalcoxi $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ que son H;

cada $R^4$ y $R^5$ que se selecciona independientemente de H y cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico; y

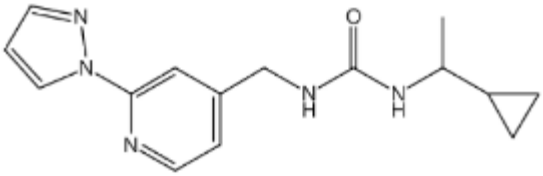
n es 0 o 1.

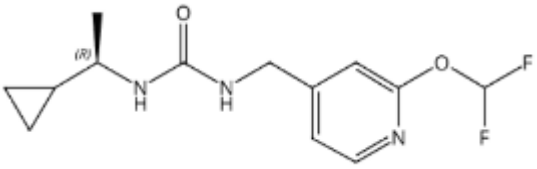
**Exclusiones adicionales**

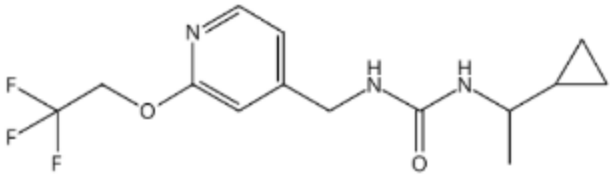
En relación con los aspectos y formas de realización asociados con la fórmula (I') como se describe en la presente; o cuando las listas de opciones para las variables asociadas con los aspectos, formas de realización, reivindicaciones y fórmulas químicas descritos en la presente se expanden para incluir cualquiera o todas las opciones

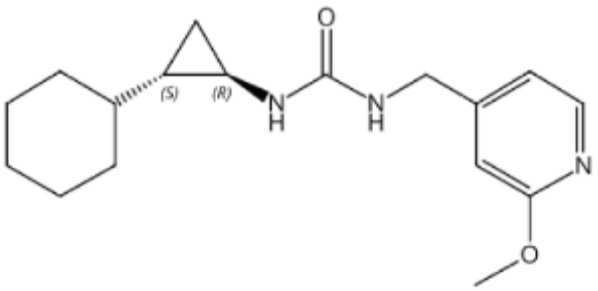
adicionales descritas anteriormente, el aspecto o forma de realización relevante también puede excluir compuestos específicos de la siguiente manera.

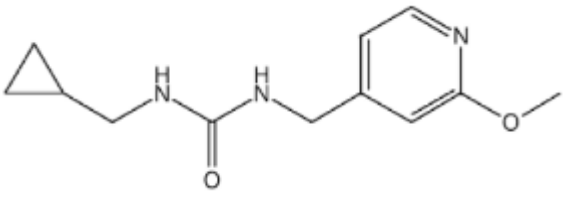
En ciertos aspectos y formas de realización, la invención excluye los siguientes compuestos.

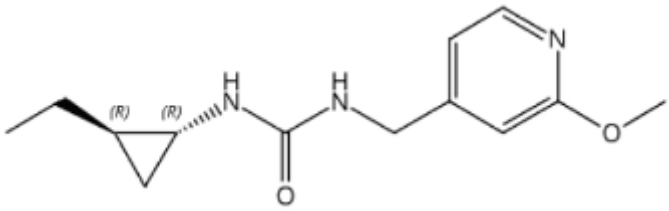


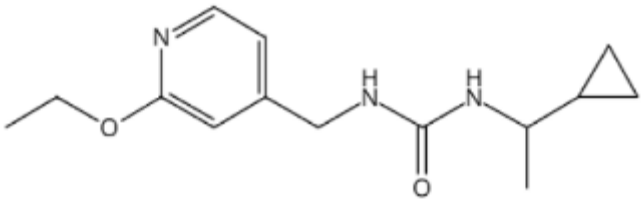


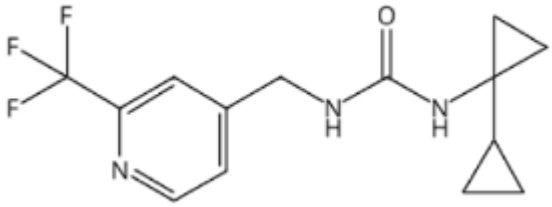


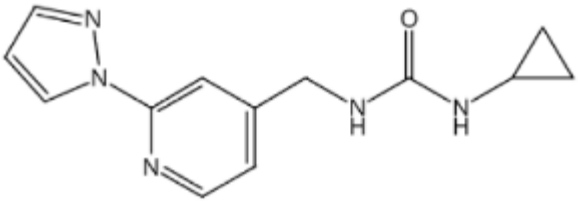


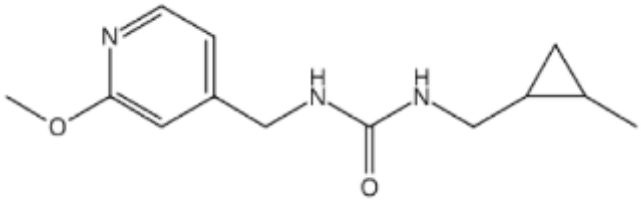


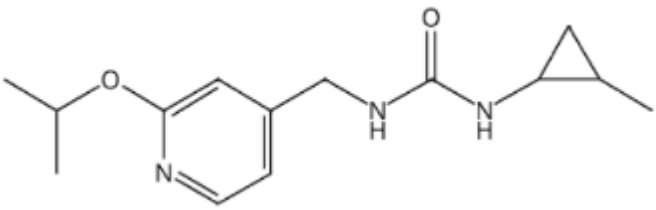


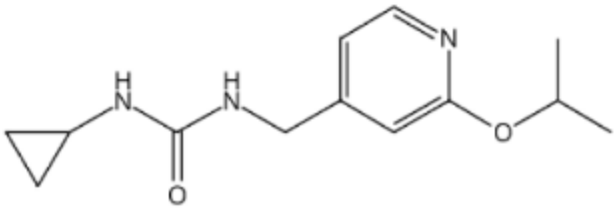


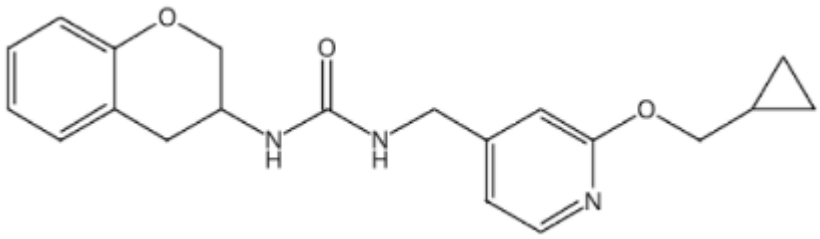


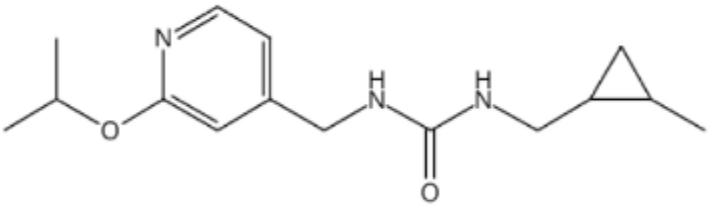


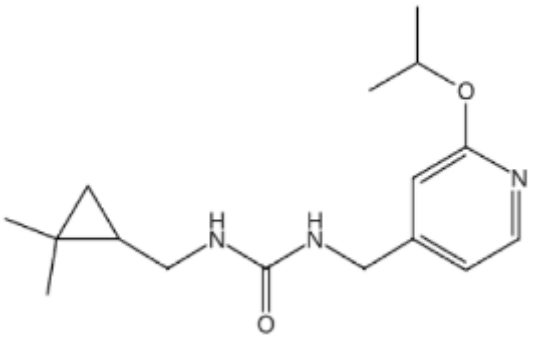


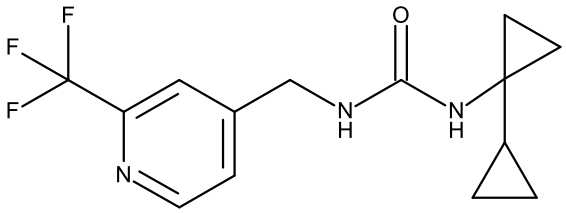










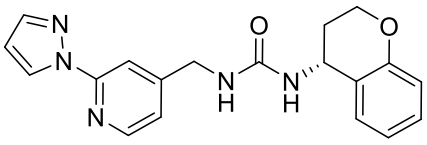
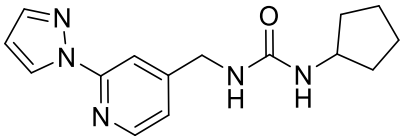
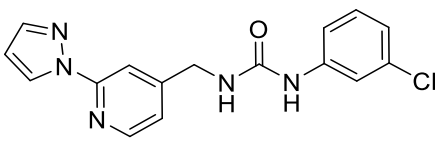


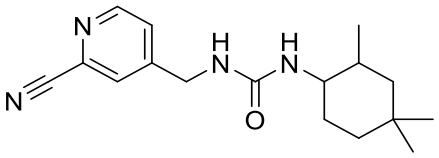
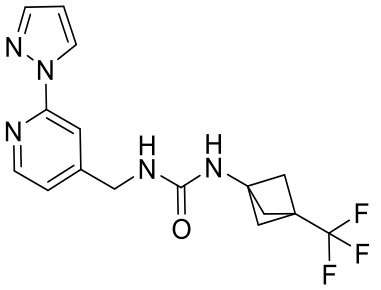
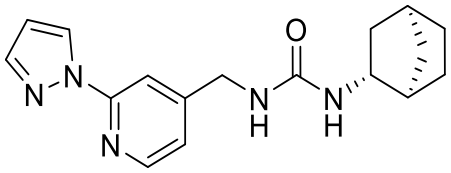
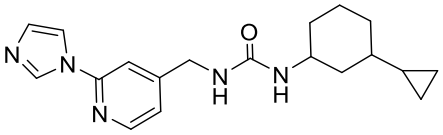
En algunos aspectos y formas de realización, la invención excluye estos compuestos solos, mientras que, en algunos aspectos y formas de realización, la invención excluye estos compuestos además de aquellos numerados como excluidos en otra parte de la presente.

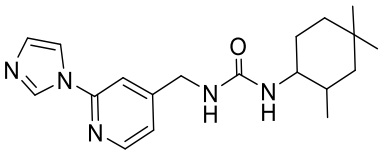
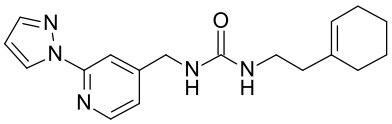
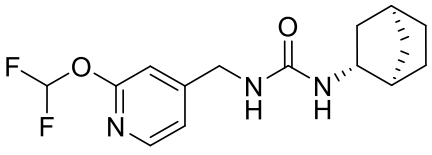
Los compuestos de fórmula (I) o fórmula (I') de ejemplo en la Tabla 1 se realizaron, caracterizaron y evaluaron para la activación de Kv7.2 ($EC_{50}$ menor de 10 micromolares, µM) y el % máx de activación de Kv7.2 de acuerdo con los métodos de la presente invención, y tienen las siguientes estructuras y nombres correspondientes (OpenEye Lexichem, versión 1.2.0, OpenEye Scientific Software, Santa Fe, NM, USA; https://www.eyesopen.com/lexichem-tk).

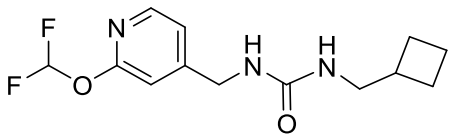
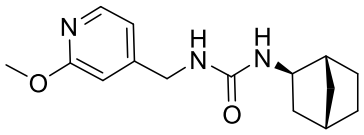
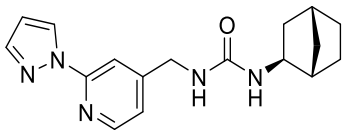
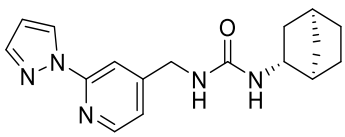
En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona de la Tabla 1, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

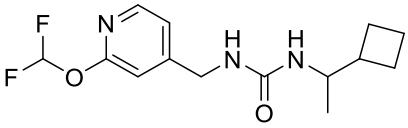
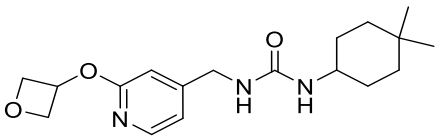
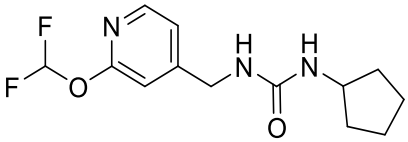
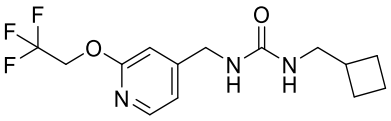
Tabla 1

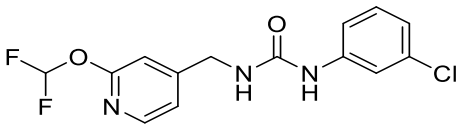
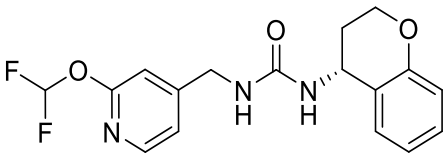
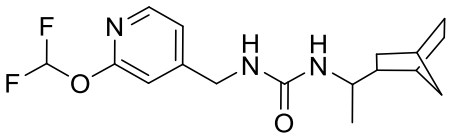
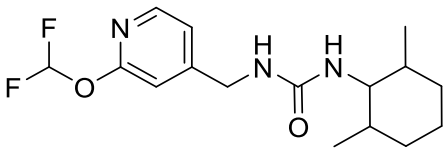
| **Ejemplo** | **Nombre** | **Estructura** | **$EC_{50}$ de Kv7.2 (µM)** | **Kv7.2 máx (%)** |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 1-[(4R)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  | 2,42 | 54 |
| 2 | 1-ciclopentil-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  | 4,40 | 74 |
| 4 | 1-(3-clorofenil)-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  | 0,43 | 60 |

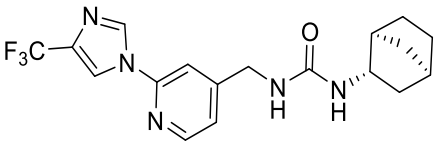
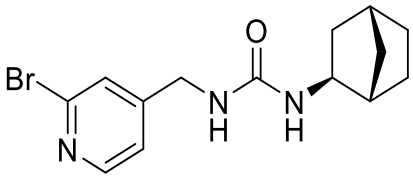
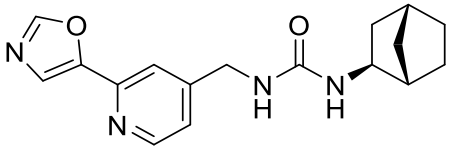
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 5 | 1-[(2-cianopiridin-4-il)metil]-3-(2,4,4-trimetilciclohexil)urea |  | 3,69 | 60 |
| 6 | 1-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]-3-[3-(trifluorometil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]urea |  | 1.14 | 58 |
| 7 | 1-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  | 0,59 | 101 |
| 8 | 1-(3-ciclopropilciclohexil)-3- |  | 1,52 | 52 |

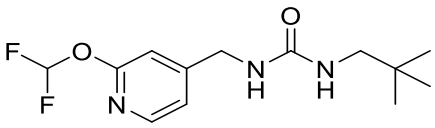
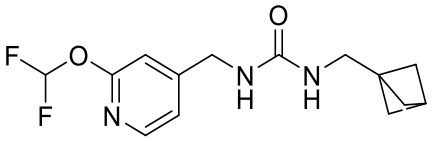
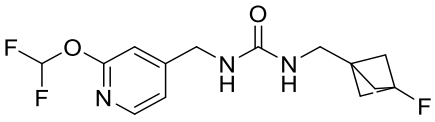
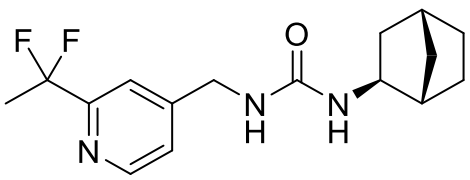
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | [(2-imidazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea | | | |
| 9 | 1-[(2-imidazol-1-ilpiridin-4-il)metil]-3-(2,4,4-trimetilciclohexil)urea |  | 0,70 | 53 |
| 10 | 1-[2-(ciclohexen-1-il)etil]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  | 1,39 | 54 |
| 12 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  | 0,09 | 81 |

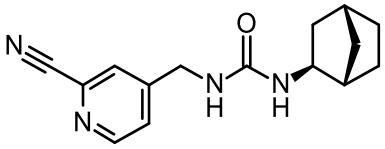
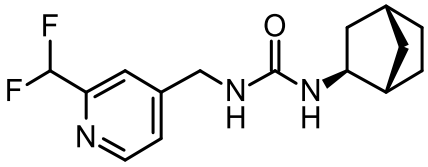
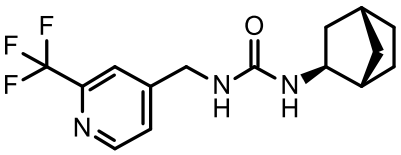
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 13 | 1-(ciclobutilometil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,33 | 56 |
| 14 | 1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  | 1,84 | 86 |
| 15 | 1-[(1S,2S,4R)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  | 0,38 | 78 |
| 16 | 1-[(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3- |  | 0,39 | 73 |

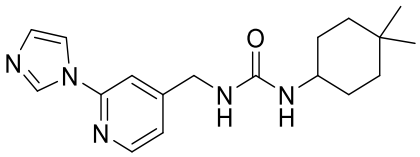
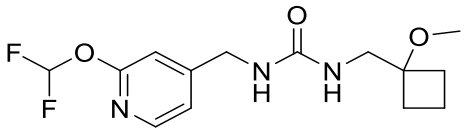
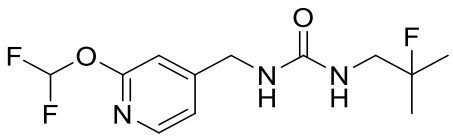
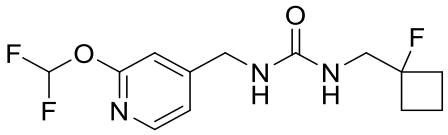
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | [(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea | | | |
| 17 | 1-(1-ciclobutiletil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,51 | 51 |
| 18 | 1-(4,4-dimetilciclohexil)-3-[[2-(oxetan-3-iloxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,27 | 71 |
| 20 | 1-ciclopentil-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,39 | 57 |
| 21 | 1-(ciclobutilmetil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4- |  | 0,19 | 52 |

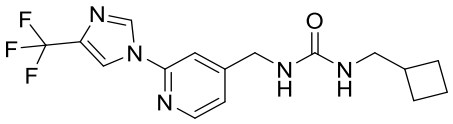
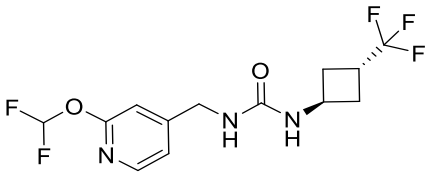
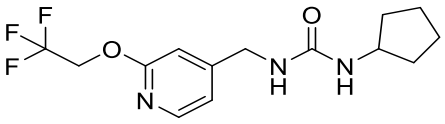
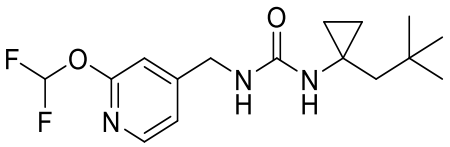
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | il]metil]urea | | | |
| 22 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,03 | 41 |
| 23 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(4R)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]urea |  | 0,13 | 52 |
| 24 | 1-[1-(2-biciclo[2.2.1]heptanil)etil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,02 | 76 |
| 25 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,6-dimetilciclohexil)urea |  | 0,03 | 75 |

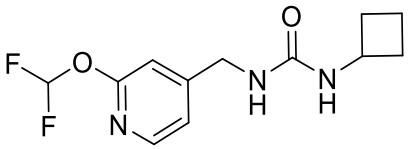
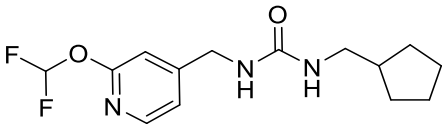
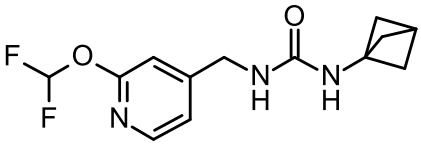
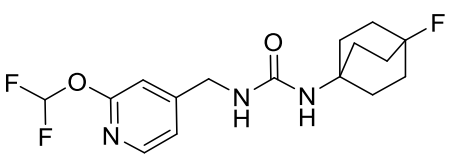
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 26 | 1-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[[2-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]piridin-4-il]metil]urea |  | 0,38 | 65 |
| 27 | 1-[(2-bromopiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  | 2,69 | 76 |
| 28 | 1-[[2-(1,3-oxazol-5-il)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  | 8,28 | 76 |

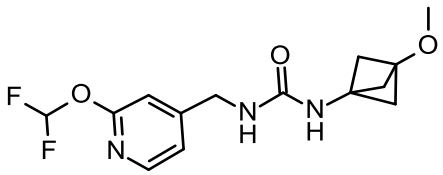
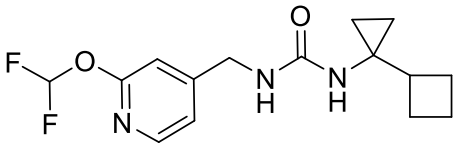
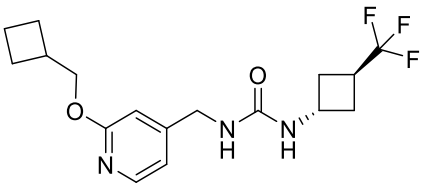
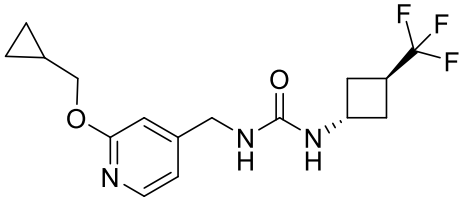
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 29 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,2-dimetilpropil)urea |  | 0,57 | 63 |
| 31 | 1-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,42 | 57 |
| 32 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]urea |  | 0,83 | 42 |
| 33 | 1-[[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2- |  | 0,26 | 80 |

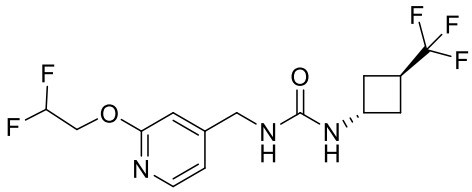
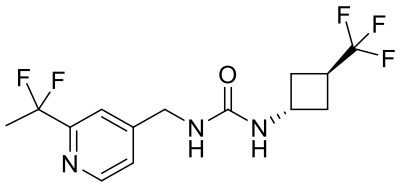
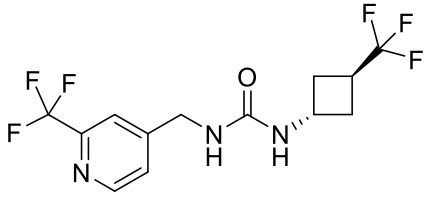
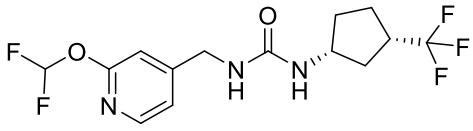
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | biciclo[2.2.1]heptanil]urea | | | |
| 34 | 1-[(2-cianopiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  | 2,77 | 49 |
| 35 | 1-[[2-(difluorometil)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  | 1.14 | 67 |
| 36 | 1-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[[2-(trifluorometi |  | 0,54 | 64 |

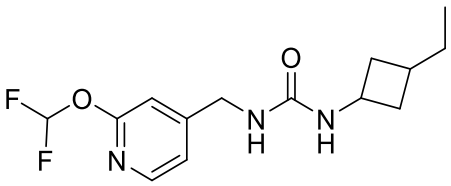
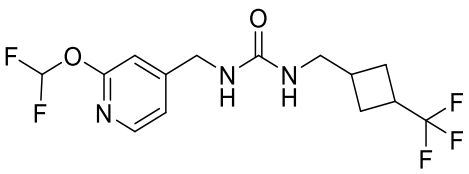
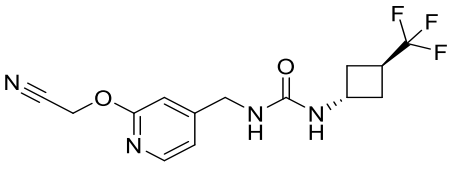
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | l)piridin-4-il]metil]urea | | | |
| 37 | 1-(4,4-dimetilciclohexil)-3-[(2-imidazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  | 1,31 | 59 |
| 38 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1-metoxiciclobutil)metil]urea |  | 3,73 | 73 |
| 39 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-fluoro-2-metilpropil)urea |  | 15 | 55 |
| 40 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1-fluorociclobu |  | 0,64 | 58 |

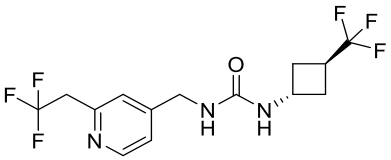
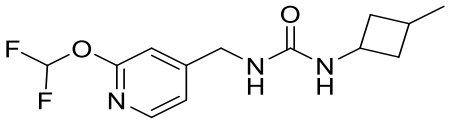
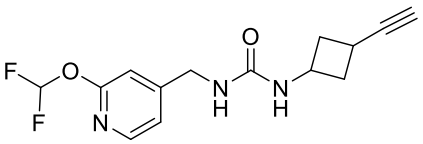
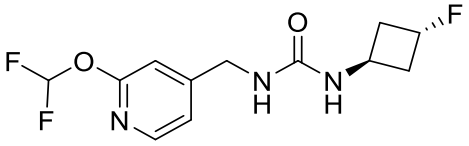
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | til)metil]urea | | | |
| 41 | 1-(ciclobutilmetil)-3-[[2-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]piridin-4-il]metil]urea |  | 1.13 | 40 |
| 42 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  | 0,07 | 58 |
| 43 | 1-ciclopentil-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,14 | 75 |
| 44 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[1-(2,2-dimetilpropil)ciclopropil]ur |  | 0,48 | 75 |

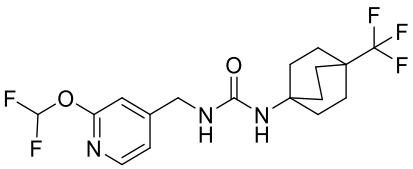
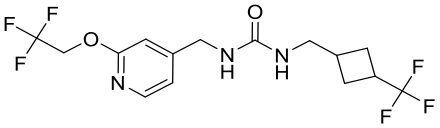
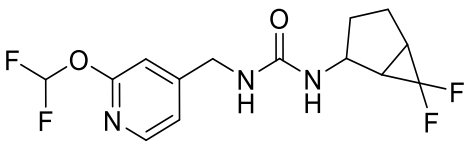
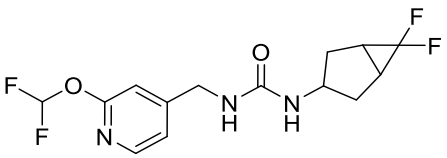
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | ea | | | |
| 45 | 1-ciclobutil-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 1,23 | 62 |
| 46 | 1-(ciclopentilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,21 | 64 |
| 47 | 1-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 1,51 | 65 |
| 48 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  | 0,16 | 54 |

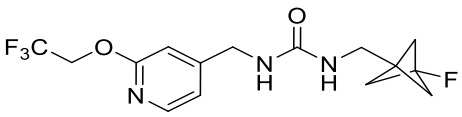
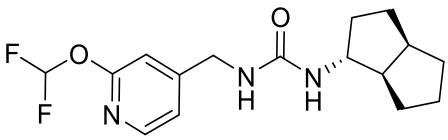
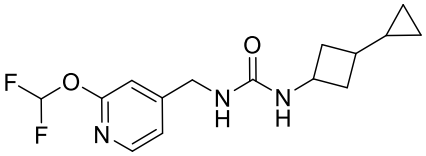
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 49 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metoxi-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea |  | 1,83 | 48 |
| 50 | 1-(1-ciclobutilciclopropil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,30 | 56 |
| 54 | 1-[[2-(ciclobutilmetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  | 0,15 | 62 |
| 55 | 1-[[2-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometi |  | 0,30 | 51 |

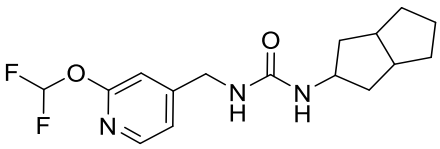
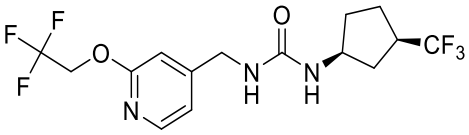
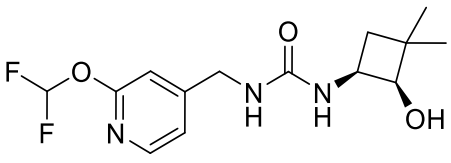
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | l)ciclobutil]urea | | | |
| 56 | 1-[[2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  | 0,34 | 56 |
| 57 | 1-[[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  | 0,61 | 60 |
| 58 | 1-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]-3-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,34 | 42 |
| 59 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3- |  | 0,11 | 65 |

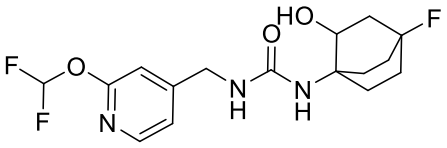
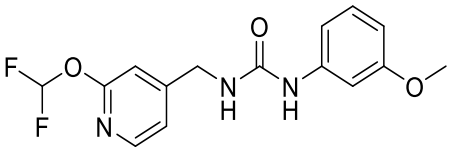
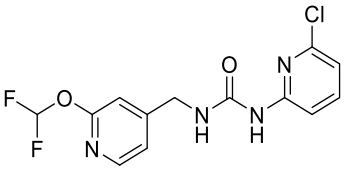
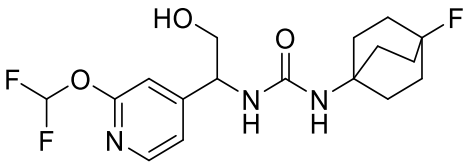
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | [rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea | | | |
| 60 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-etilciclobutil)urea |  | 0,14 | 77 |
| 62 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  | 0,75 | 43 |
| 63 | 1-[[2-(cianometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  | 0,25 | 66 |

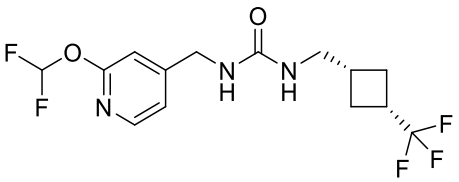
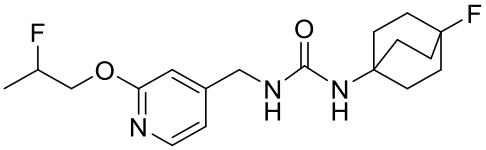
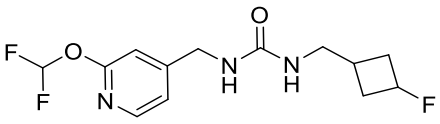
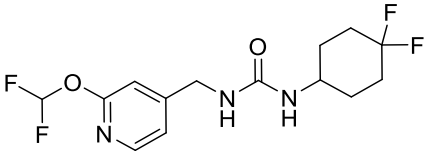
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 64 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  | 0,34 | 70 |
| 65 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metilciclobutil)urea |  | 0,45 | 76 |
| 66 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-etinilciclobutil)urea |  | 0,53 | 56 |
| 67 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-((1*r*,3*r*)-3-fluorociclobutil)urea |  | 1,87 | 52 |

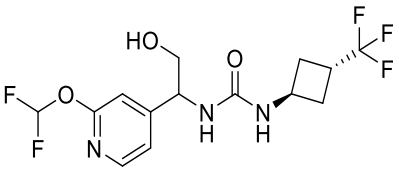
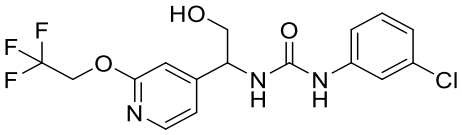
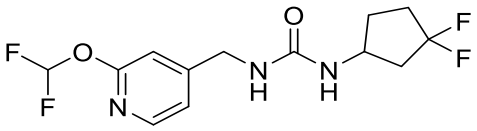
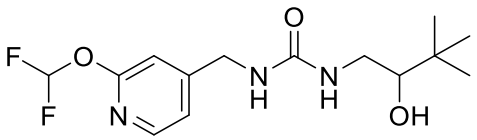
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 68 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[4-(trifluorometil)-1-biciclo[2.2.2]octanil]urea |  | 2,55 | 66 |
| 71 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  | 0,23 | 53 |
| 73 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5R)-6,6-difluoro-2-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  | 0,25 | 49 |
| 74 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3- |  | 0,17 | 58 |

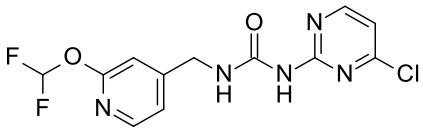
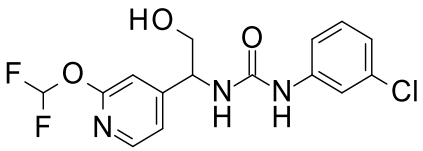
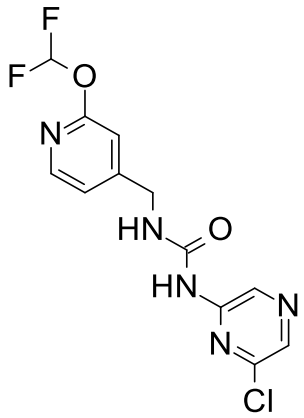
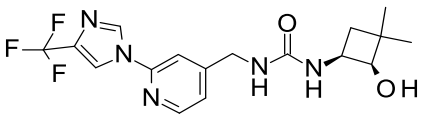
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | [rac-(1R,5S)-6,6-difluoro-3-biciclo[3.1.0]hexanil]urea | | | |
| 75 | 1-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]lurea |  | 0,60 | 40 |
| 76 | 1-[(1R,3aR,6aR)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-1-il]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,02 | 79 |
| 77 | 1-(3-ciclopropilciclobutil)-3-[[2-(difluoromet |  | 0,09 | 62 |

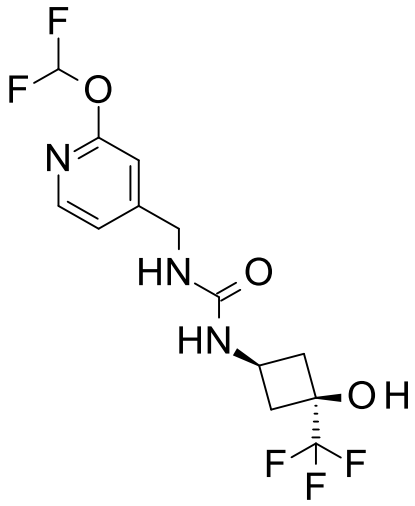
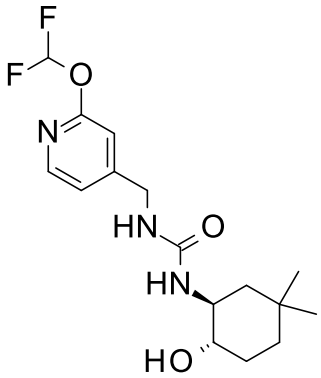
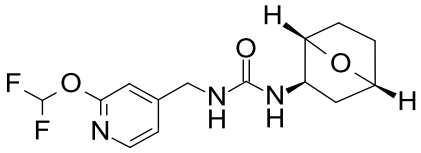
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | oxi)piridin-4-il]metil]urea | | | |
| 78 | 1-(1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,02 | 62 |
| 79 | 1-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,10 | 55 |
| 81 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S)-2-hidroxi-3,3-dimetilciclobutil]urea |  | 1,36 | 73 |

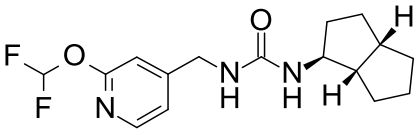
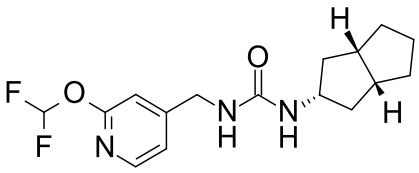
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 82 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-2-hidroxi-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  | 1.03 | 48 |
| 83 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metoxifenil)urea |  | 2,47 | 45 |
| 84 | 1-(6-cloropiridin-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,21 | 42 |
| 85 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  | 0,42 | 74 |

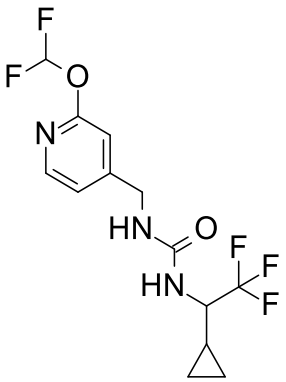
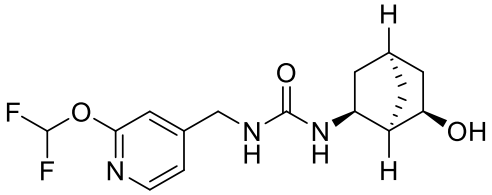
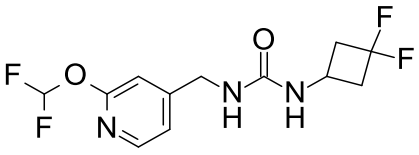
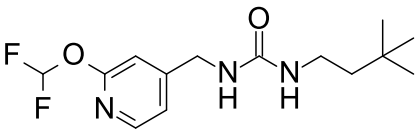
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 87 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(1r,3r)-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  | 0,85 | 40 |
| 88 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,44 | 43 |
| 89 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3-fluorociclobutil)metil]urea |  | 1.04 | 46 |
| 90 | 1-(4,4-difluorociclohexil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,18 | 62 |

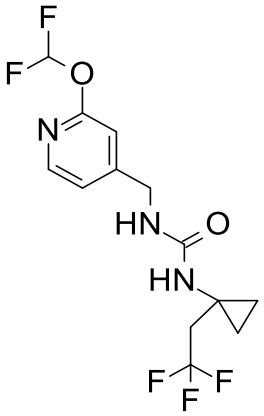
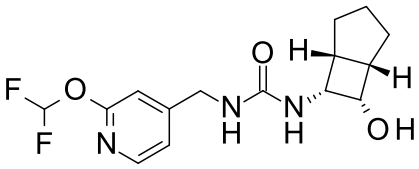
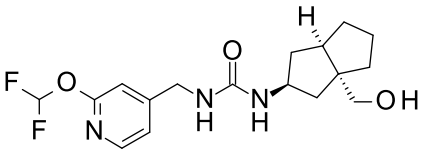
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 91 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  | 1,26 | 82 |
| 92 | 1-(3-clorofenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  | 0,18 | 64 |
| 93 | 1-(3,3-difluorociclopentil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,45 | 56 |
| 95 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)urea |  | 1.16 | 43 |

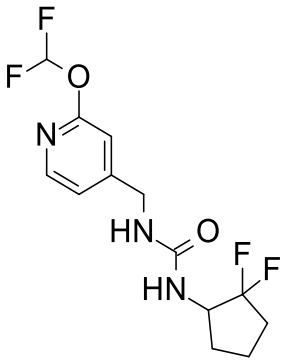
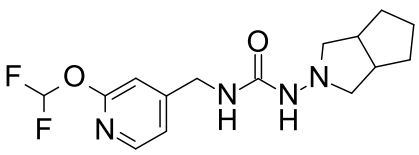
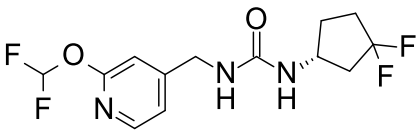
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 96 | 1-(4-cloropirimidin-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 7,22 | 85 |
| 97 | 1-(3-clorofenil)-3-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  | 0,08 | 55 |
| 98 | 1-(6-cloropirazin-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,81 | 48 |
| 99 | 1-[rac-(1R,2S)-2-hidroxi-3,3-dimetilciclobutil]-3-[[2-[4-(trifluorometi |  | 6,51 | 44 |

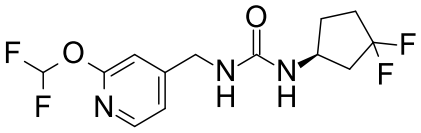
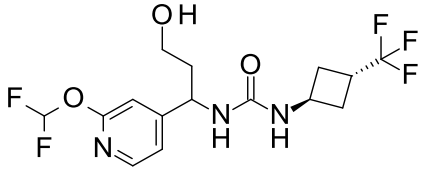
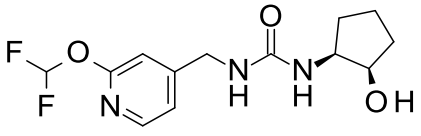
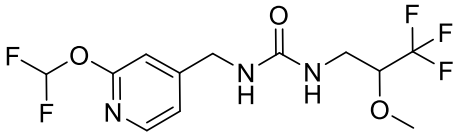
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | l)imidazol-1-il]piridin-4-il]metil]urea | | | |
| 100 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  | 3,66 | 40 |
| 101 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R)-2-hidroxi-5,5-dimetilciclohexil]urea |  | 1,20 | 72 |
| 102 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S,4S)- |  | 5,86 | 71 |

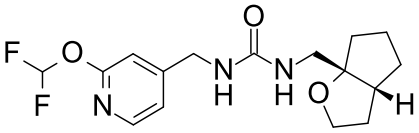
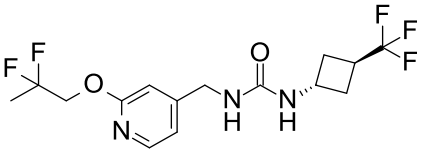
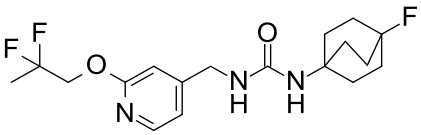
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | 7-oxabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]urea | | | |
| 103 | 1-[(1S,3aS,6aS)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-1-il]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,03 | 71 |
| 105 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3aR,6aS)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-2-il]urea |  | 0,04 | 78 |

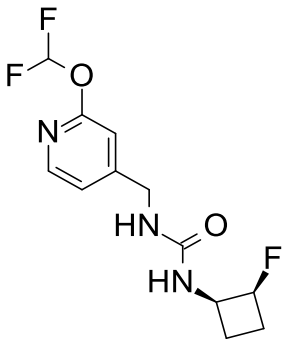
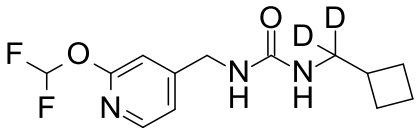
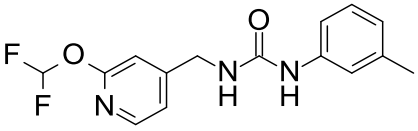
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 106 | 1-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,82 | 47 |
| 107 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S,4S,6R)-6-hidroxi-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  | 1,70 | 95 |
| 108 | 1-(3,3-difluorociclobutil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 2,08 | 51 |
| 109 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3- |  | 0,30 | 51 |

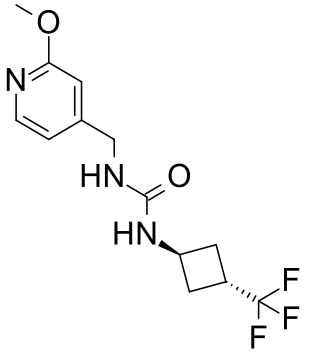
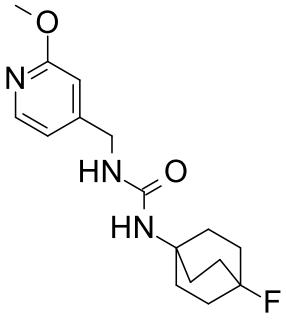
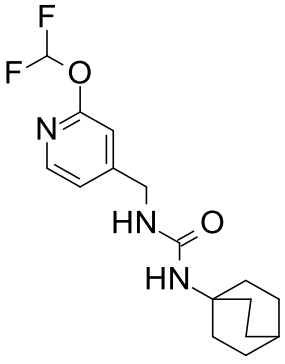
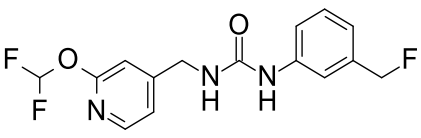
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | (3,3-dimetilbutil)urea | | | |
| 110 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)ciclopropil]urea |  | 1,23 | 40 |
| 111 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S,6S,7R)-7-hidroxi-6-biciclo[3.2.0]heptanil]urea |  | 2,78 | 63 |
| 112 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(2R,3aS,6aS |  | 4,91 | 49 |

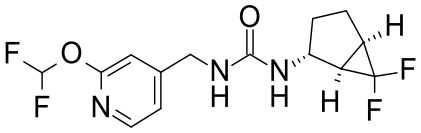
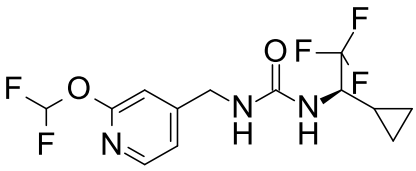
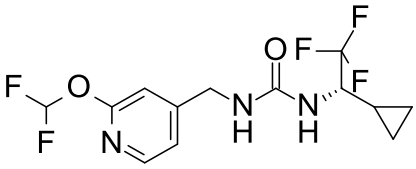
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | )-6a-(hidroximetil)-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-pentalen-2-il]urea | | | |
| 113 | 1-(2,2-difluorociclopentil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 3,49 | 77 |
| 114 | 1-(3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 7,43 | 68 |
| 115 | 1-[(1R)-3,3-difluorociclopentil]-3-[[2- |  | 0,33 | 48 |

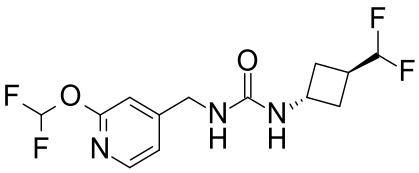
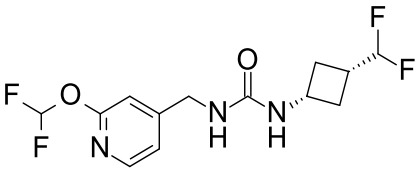
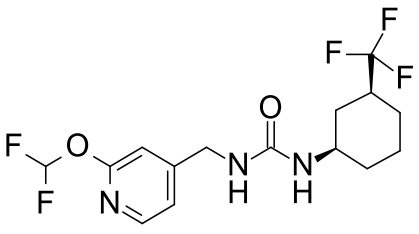
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | (difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea | | | |
| 116 | 1-[(1S)-3,3-difluorociclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,32 | 58 |
| 117 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-3-hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  | 1,90 | 94 |
| 118 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]urea |  | 7,87 | 63 |
| 119 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4- |  | 1,60 | 41 |

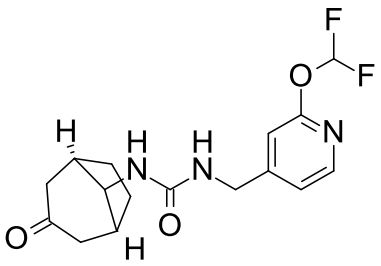
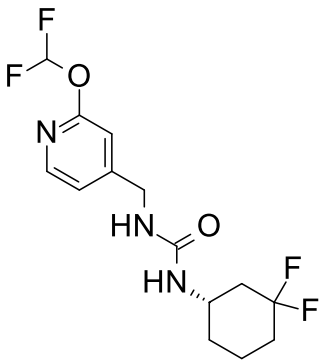
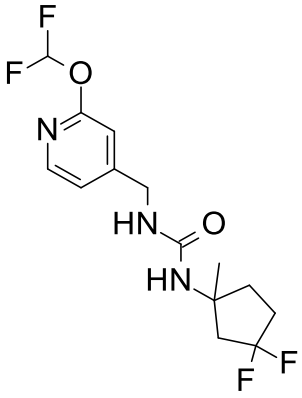
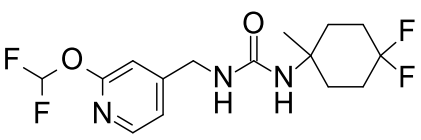
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | il]metil]-3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)urea | | | |
| 120 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[rac-(3aR,6aR)-2,3,3a,4,5,6-hexahidrociclopenta[b]furan-6a-il]metil]urea |  | 3,45 | 53 |
| 121 | 1-[[2-(2,2-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  | 0,12 | 62 |
| 122 | 1-[[2-(2,2-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1- |  | 0,19 | 61 |

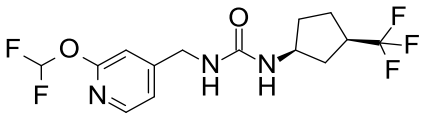
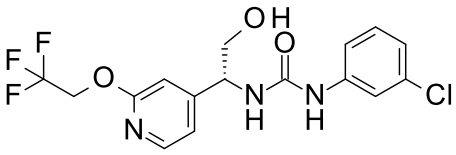
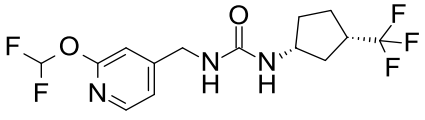
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | biciclo[2.2.2]octanil)urea | | | |
| 123 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S)-2-fluorociclobutil]urea |  | 4,16 | 40 |
| 125 | 1-[ciclobutil(dideuterio)metil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,75 | 62 |
| 126 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metilfenil)urea |  | 0,65 | 50 |

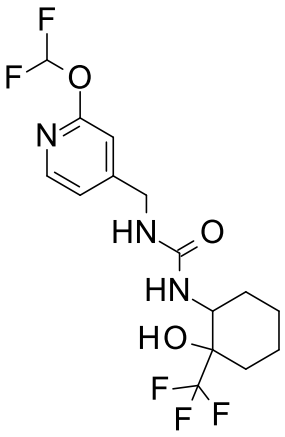
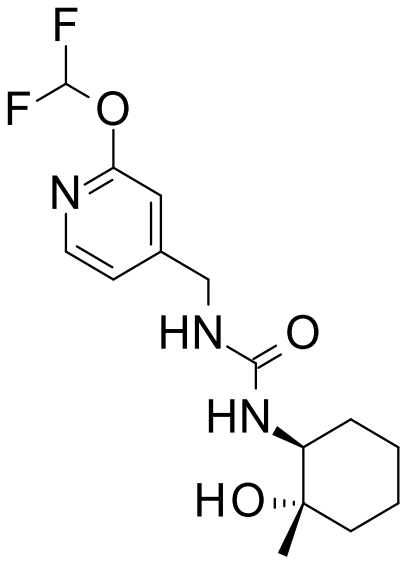
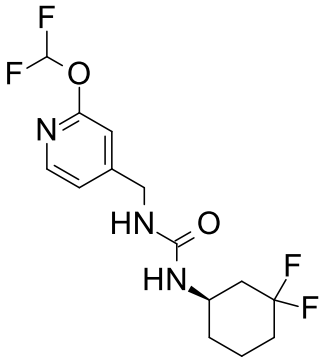
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 128 | 1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  | 5,36 | 75 |
| 129 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]urea |  | 4,97 | 53 |
| 131 | 1-(1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,17 | 61 |
| 132 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(fluorometil)fenil]urea |  | 1.07 | 43 |

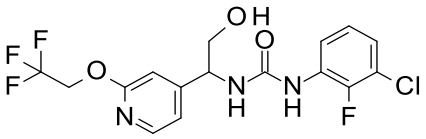
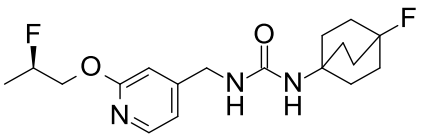
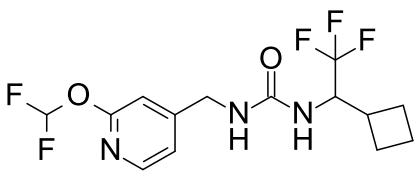
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 133 | 1-[(1R,2R,5R)-6,6-difluoro-2-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,60 | 62 |
| 134 | 1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,55 | 43 |
| 135 | 1-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 1.11 | 68 |

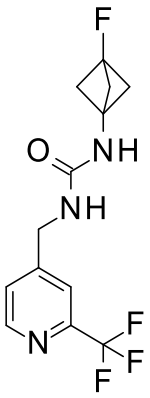
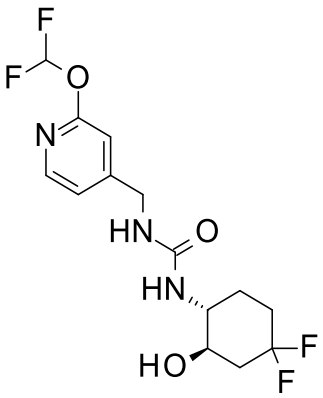
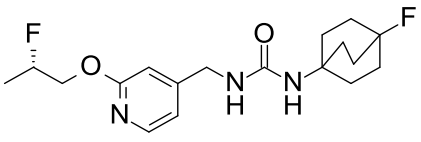
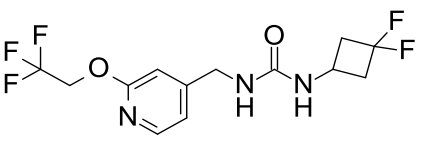
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 136 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(difluorometil)ciclobutil]urea |  | 0,28 | 50 |
| 137 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1s,3s)-3-(difluorometil)ciclobutil]urea |  | 2,41 | 48 |
| 138 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexil]urea |  | 0,10 | 40 |

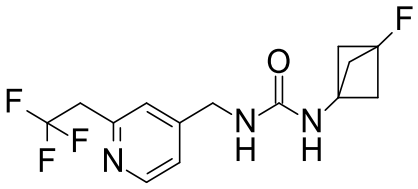
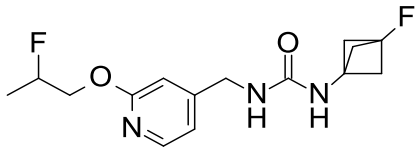
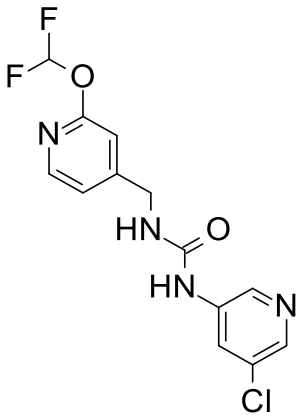
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 139 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S)-3-oxo-8-biciclo[3.2.1]octanil]urea |  | 5,25 | 61 |
| 140 | 1-[(1S)-3,3-difluorociclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,10 | 42 |
| 142 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)urea |  | 1.03 | 40 |
| 143 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3- |  | 1.05 | 40 |

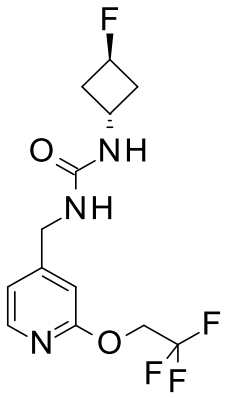
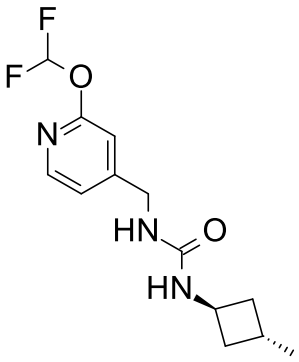
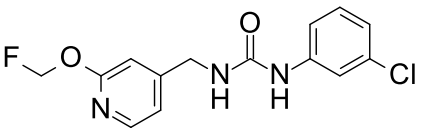
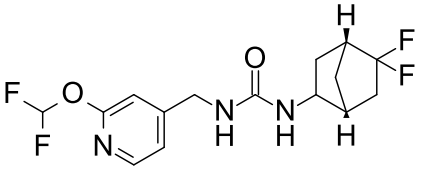
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | (4,4-difluoro-1-metilciclohexil)urea | | | |
| 144 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,3R)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  | 0,22 | 48 |
| 145 | 1-(3-clorofenil)-3-[(1R)-2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  | 0,08 | 58 |
| 146 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  | 0,16 | 68 |

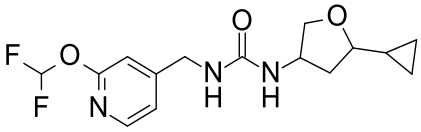
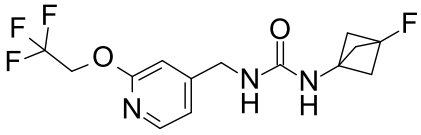
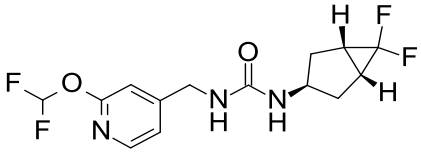
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 147 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[2-hidroxi-2-(trifluorometil)ciclohexil]urea |  | 0,54 | 56 |
| 148 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R)-2-hidroxi-2-metilciclohexil]urea |  | 5,07 | 64 |
| 149 | 1-[(1R)-3,3-difluorociclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,24 | 43 |

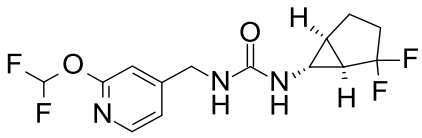
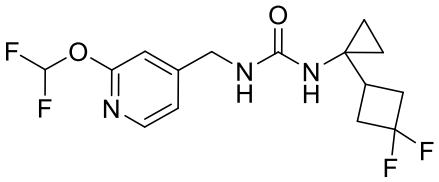
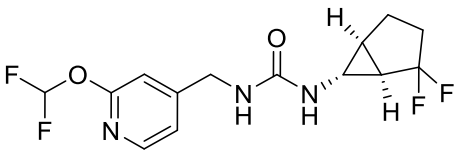
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 150 | 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  | 0,08 | 73 |
| 151 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-[(2R)-2-fluoropropoxi]piridin-4-il]metil]urea |  | 0,65 | 42 |
| 152 | 1-(1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,14 | 64 |

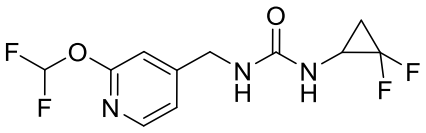
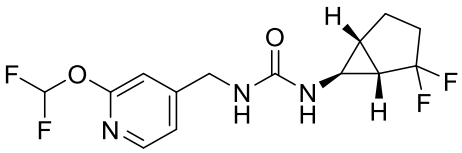
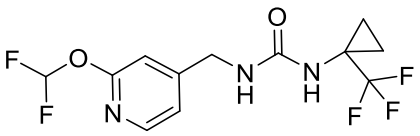
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 153 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]metil]urea |  | 7,27 | 41 |
| 154 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R)-4,4-difluoro-2-hidroxiciclohexil]urea |  | 2.13 | 60 |
| 156 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-[(2S)-2-fluoropropoxi]piridin-4-il]metil]urea |  | 0,56 | 50 |
| 157 | 1-(3,3-difluorociclobutil)-3-[[2-(2,2,2- |  | 0,38 | 50 |

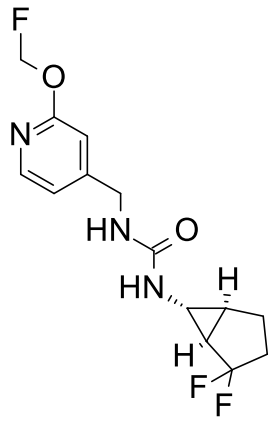
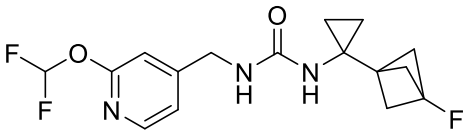
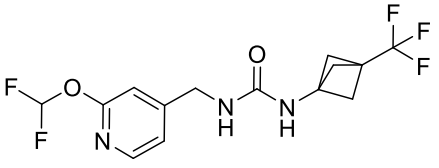
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea | | | |
| 159 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  | 5,18 | 67 |
| 160 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 6,31 | 61 |
| 161 | 1-(5-cloropiridin-3-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 1.05 | 43 |

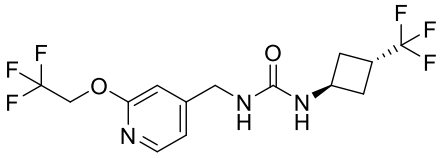
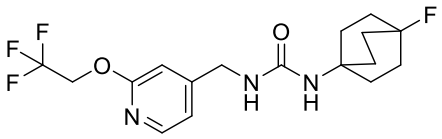
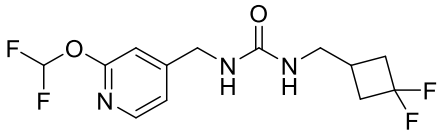
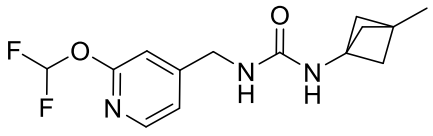
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 162 | 1-((1r,3r)-3-fluorociclobutil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,19 | 50 |
| 163 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-((1r,3r)-3-metilciclobutil)urea |  | 0,24 | 83 |
| 164 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 1,72 | 78 |
| 165 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,4R)-5,5-difluoro-2- |  | 0,25 | 94 |

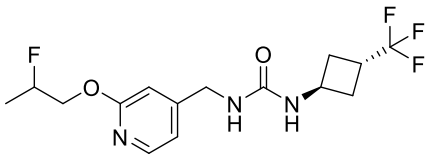
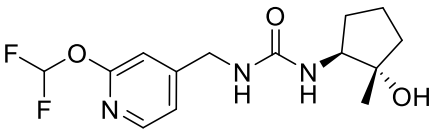
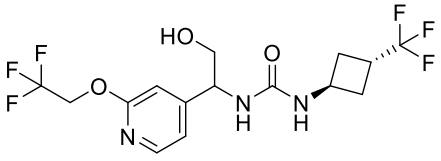
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | biciclo[2.2.1]heptanil]urea | | | |
| 166 | 1-(5-ciclopropiloxolan-3-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 3,33 | 66 |
| 168 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,21 | 59 |
| 169 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S)-6,6-difluoro-3-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  | 0,34 | 69 |

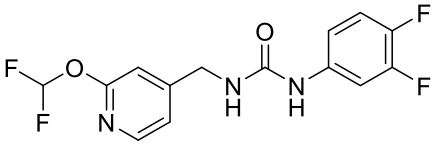
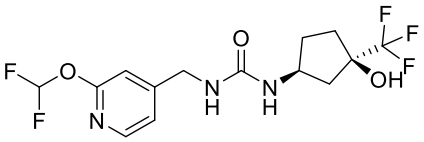
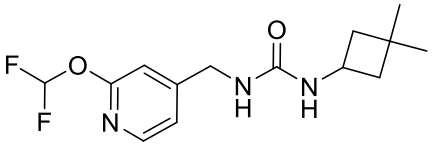
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 170 | 1-[(1R,5S,6R)-2,2-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,08 | 59 |
| 171 | 1-[1-(3,3-difluorociclobutil)ciclopropil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,36 | 48 |
| 172 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S,6R)-2,2-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  | 0,46 | 66 |

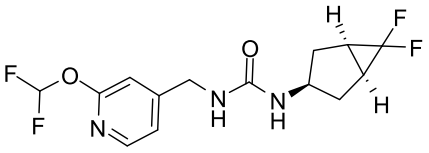
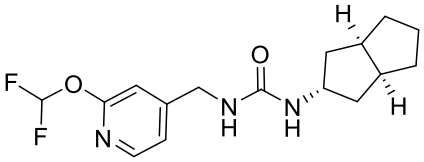
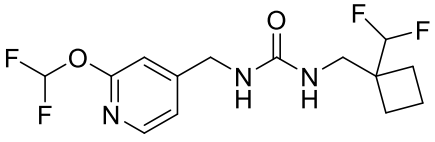
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 173 | 1-(2,2-difluorociclopropil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 4,40 | 57 |
| 174 | 1-[(1S,5R,6S)-2,2-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,20 | 51 |
| 175 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]urea |  | 8,30 | 50 |

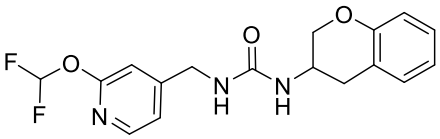
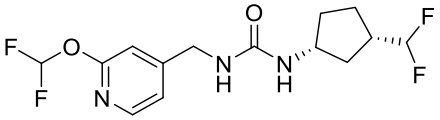
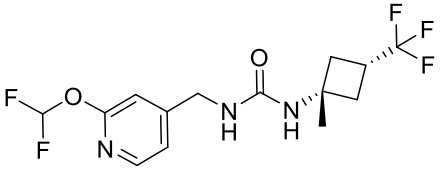
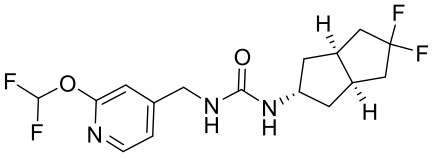
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 176 | 1-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S,6R)-2,2-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  | 0,89 | 62 |
| 177 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)ciclopropil]urea |  | 1,40 | 43 |
| **Ejemplo** | **Nombre** | **Estructura** | **$EC_{50}$ de Kv7.2 (µM)** | **Kv7.2 máx (%)** |
| 178 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometil)-1-biciclo[1.1.1] |  | 1,86 | 62 |

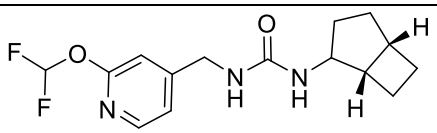
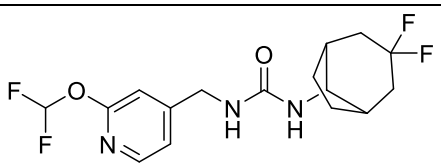
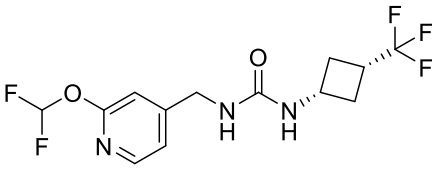
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | pentanil]urea | | | |
| 179 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  | 0,02 | 48 |
| 180 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,31 | 72 |
| 181 | 1-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,66 | 41 |
| 182 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4- |  | 0,09 | 63 |

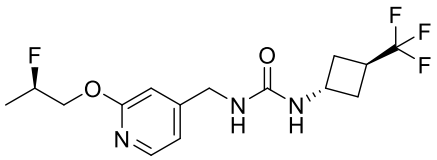
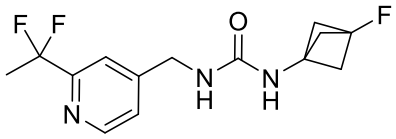
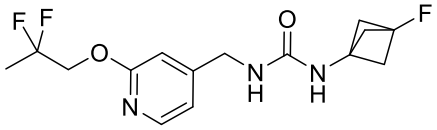
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | il]metil]-3-(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea | | | |
| 183 | 1-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  | 0,26 | 58 |
| 184 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,2S)-2-hidroxi-2-metilciclopentil]urea |  | 1,81 | 55 |
| 185 | 1-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]ur |  | 0,38 | 84 |

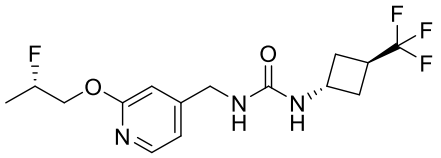
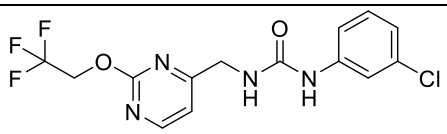
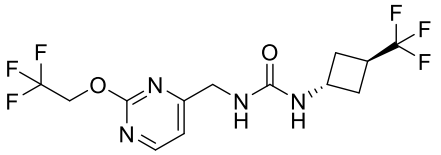
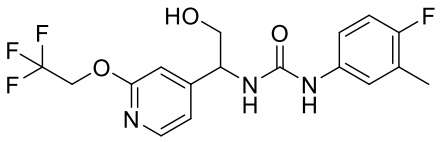
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | ea | | | |
| 186 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,4-difluorofenil)urea |  | 0,55 | 62 |
| 187 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  | 1.14 | 40 |
| 188 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,3-dimetilciclobutil)urea |  | 0,05 | 82 |

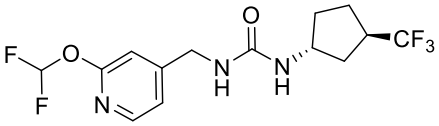
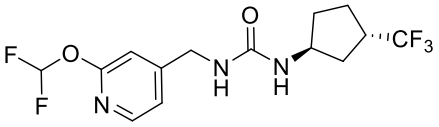
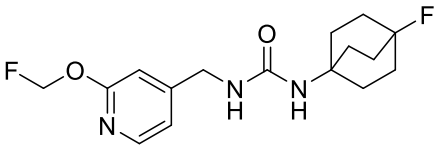
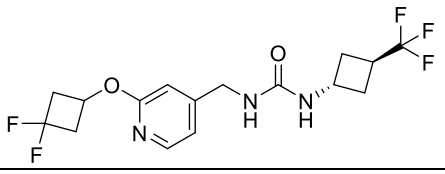
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 189 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1R,3r,5S)-6,6-difluoro-3-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  | 0,13 | 74 |
| 190 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2s,3aR,6aS)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-2-il]urea |  | 0,03 | 85 |
| 191 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(difluorometil)ciclobutil]metil]urea |  | 0,45 | 68 |

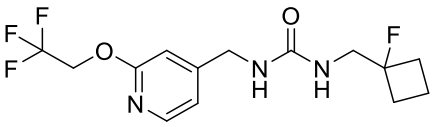
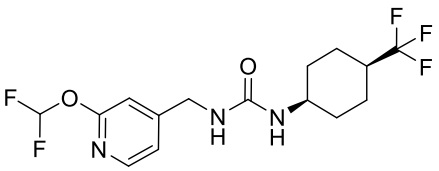
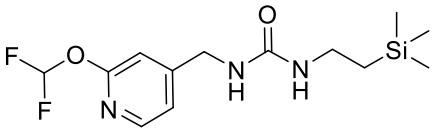
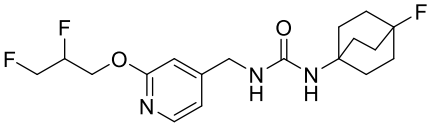
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 192 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)urea |  | 0,24 | 51 |
| 193 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-(difluorometil)ciclopentil]urea |  | 0,22 | 48 |
| 194 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-1-metil-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  | 1,54 | 40 |
| 195 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3- |  | 0,29 | 51 |

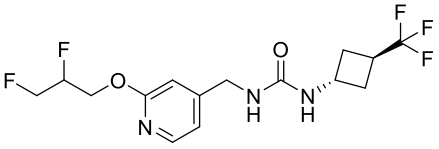
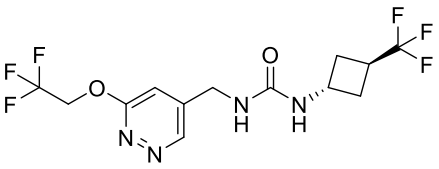
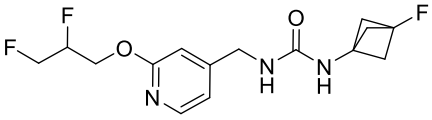
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | [(2r,3aR,6aS)-5,5-difluoro-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pentalen-2-il]urea | | | |
| 196 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5R)-2-biciclo[3.2.0]heptanil]urea |  | 0,07 | 75 |
| 197 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S)-3,3-difluoro-8-biciclo[3.2.1]octanil]urea |  | 0,50 | 54 |
| 198 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4- |  | 0,40 | 65 |

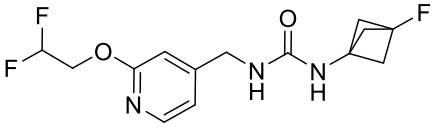
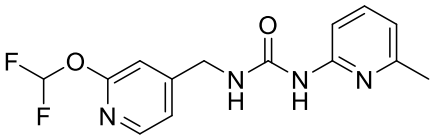
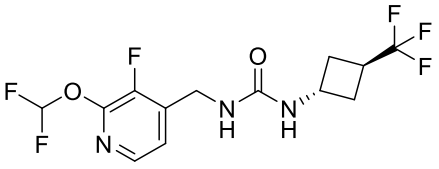
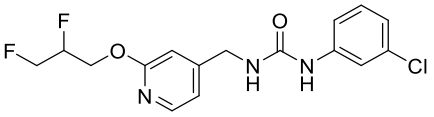
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | il]metil]-3-[(1s,3s)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea | | | |
| 199 | 1-[[2-[(2R)-2-fluoropropoxi]piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  | 0,29 | 52 |
| 200 | 1-[[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea |  | 4,93 | 54 |
| 201 | 1-[[2-(2,2-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)ure |  | 0,21 | 60 |

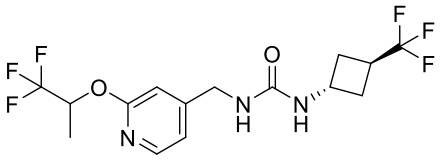
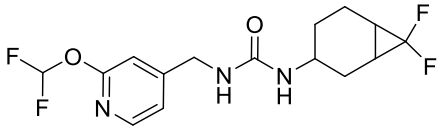
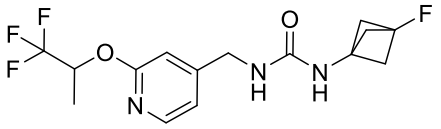
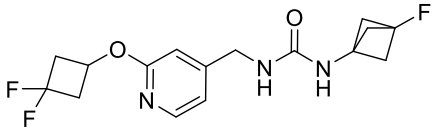
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | a | | | |
| 202 | 1-[[2-[(2S)-2-fluoropropoxi]piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  | 0,26 | 57 |
| 203 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metil]urea |  | 0,21 | 42 |
| 204 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  | 0,34 | 45 |
| 205 | 1-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi |  | 0,24 | 64 |

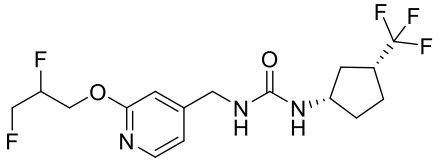
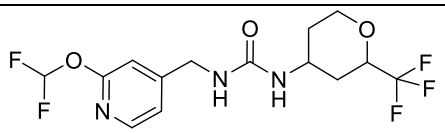
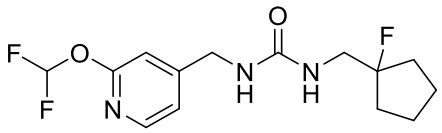
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | )piridin-4-il]etil]urea | | | |
| 206 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1R,3R)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  | 0,49 | 75 |
| 207 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  | 0,23 | 58 |
| 208 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,47 | 58 |
| 209 | 1-[[2-(3,3-difluorociclobutil)oxipiridi |  | 0,49 | 71 |

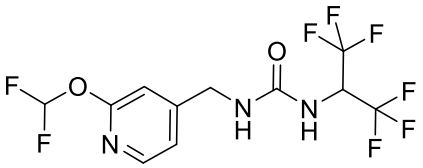
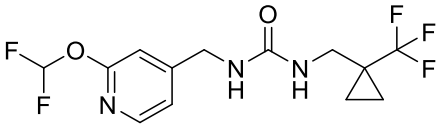
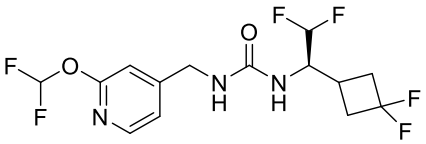
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | n-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea | | | |
| 210 | 1-[(1-fluorociclobutil)metil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,16 | 48 |
| 211 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1s,4s)-4-(trifluorometil)ciclohexil]urea |  | 0,32 | 61 |
| 212 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-trimetilsililetil)urea |  | 0,40 | 82 |
| 213 | 1-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4- |  | 0,34 | 47 |

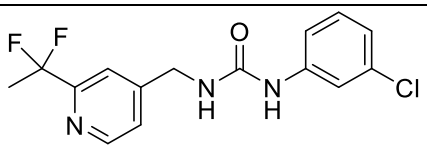
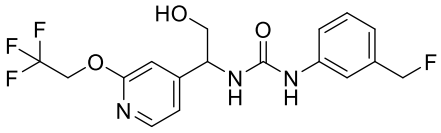
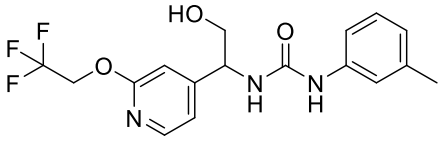
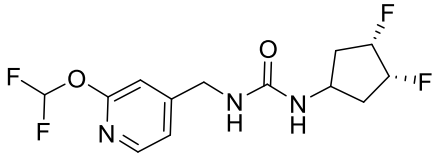
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea | | | |
| 214 | 1-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  | 0,50 | 54 |
| 215 | 1-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  | 6,83 | 40 |
| 216 | 1-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea |  | 1,47 | 50 |

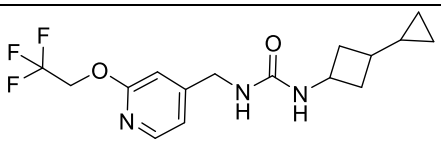
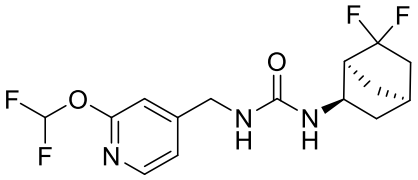
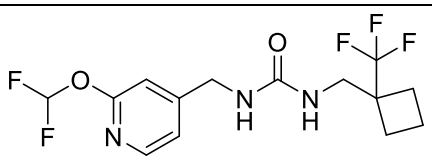
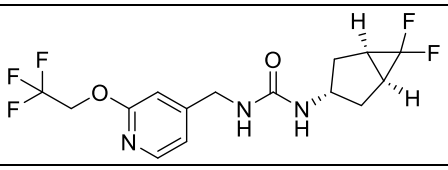
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 217 | 1-[[2-(2,2-difluoroetoxi) piridin-4-il]metil]-3-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1] pentanil)urea |  | 0,31 | 43 |
| 218 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(6-metilpiridin-2-il)urea |  | 1,49 | 54 |
| 219 | 1-[[2-(difluorometoxi)-3-fluoropiridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  | 0,38 | 48 |
| 220 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,46 | 48 |

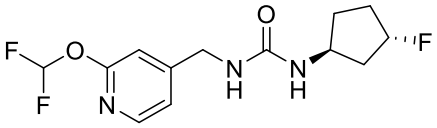
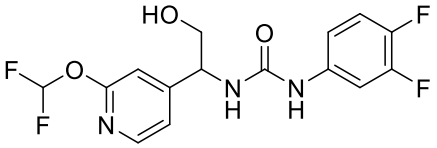
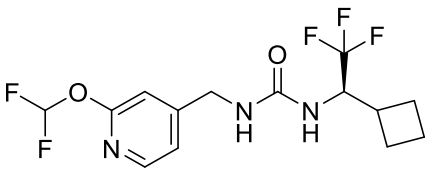
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 221 | 1-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]-3-[[2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,07 | 78 |
| 222 | 1-(7,7-difluoro-3-biciclo[4.1.0]heptanil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,18 | 76 |
| 223 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,21 | 66 |
| 224 | 1-[[2-(3,3-difluorociclo |  | 0,54 | 40 |

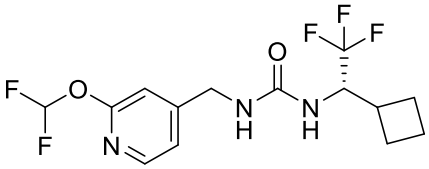
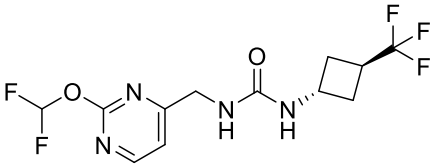
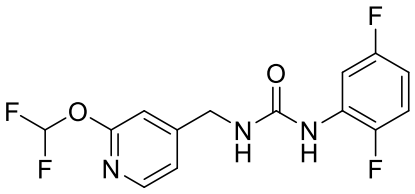
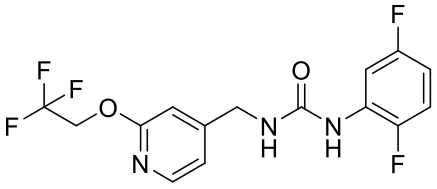
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | butil)oxipiridin-4-il]metil]-3-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea | | | |
| 225 | 1-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  | 0,31 | 52 |
| 226 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[2-(trifluorometil)oxan-4-il]urea |  | 2,45 | 40 |
| 227 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1-fluorociclope |  | 0,41 | 49 |

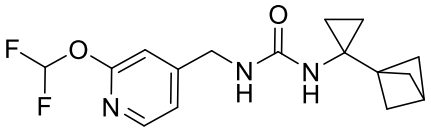
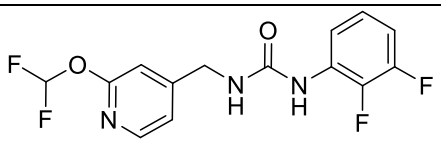
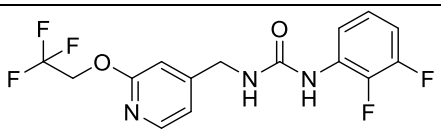
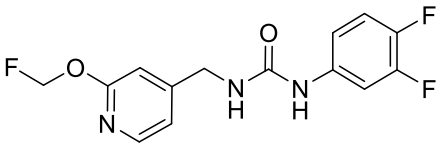
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | ntil)metil]urea | | | |
| 228 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)urea |  | 0,26 | 58 |
| 229 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]urea |  | 0,60 | 49 |
| 230 | 1-[(1R)-1-(3,3-difluorociclobutil)-2,2-difluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 1.09 | 55 |

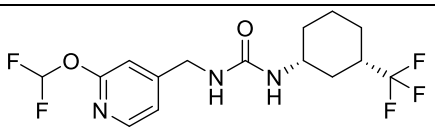
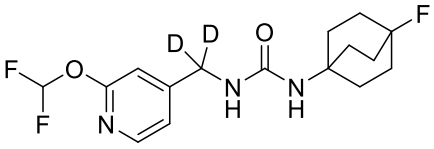
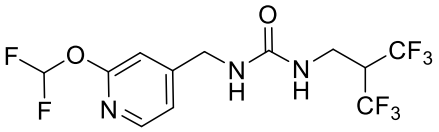
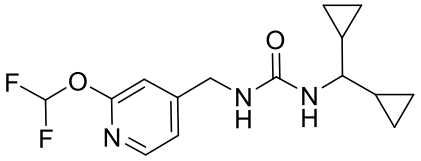
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 231 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,80 | 51 |
| 232 | 1-[3-(fluorometil)fenil]-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  | 0,25 | 47 |
| 233 | 1-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]-3-(3-metilfenil)urea |  | 0,13 | 68 |
| 234 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(3R,4S)-3,4-difluorociclopentil]urea |  | 4,27 | 56 |

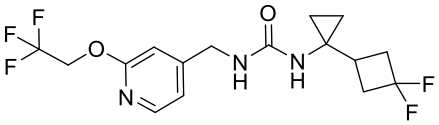
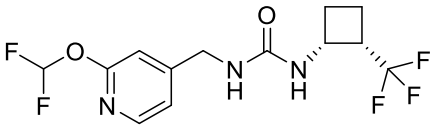
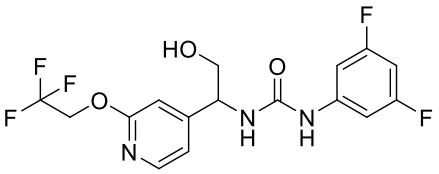
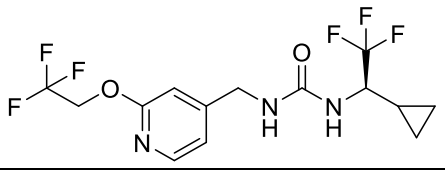
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 235 | 1-(3-ciclopropilciclobutil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,08 | 88 |
| 236 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S,4S)-6,6-difluoro-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  | 0,46 | 87 |
| 237 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  | 0,16 | 54 |
| 238 | 1-[(1R,3s,5S)-6,6-difluoro- |  | 0,06 | 79 |

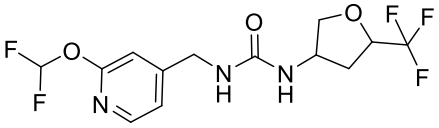
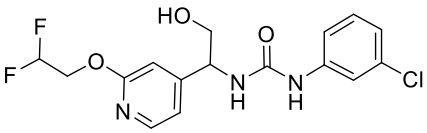
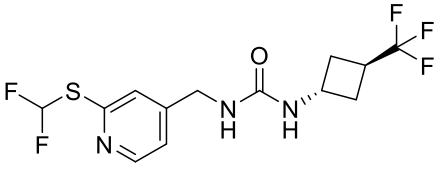
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | 3-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea | | | |
| 239 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,3S)-3-fluorociclopentil]urea |  | 0,44 | 57 |
| 240 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(3,4-difluorofenil)urea |  | 0,30 | 55 |
| 241 | 1-[(1R)-1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4- |  | 0,07 | 68 |

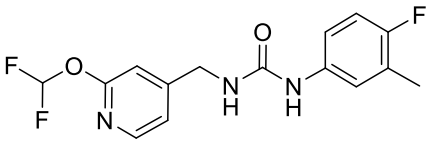
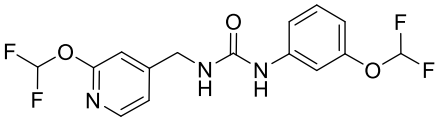
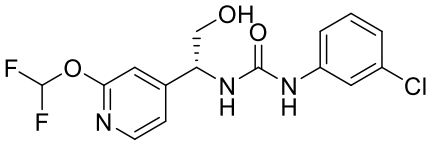
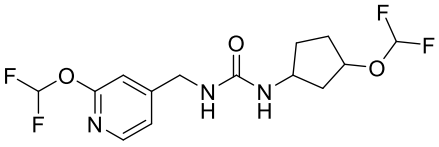
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | il]metil]urea | | | |
| 242 | 1-[(1S)-1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,75 | 51 |
| 243 | 1-[[2-(difluorometoxi)pirimidin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  | 0,76 | 42 |
| 244 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,5-difluorofenil)urea |  | 0,25 | 50 |
| 245 | 1-(2,5-difluorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi |  | 0,05 | 54 |

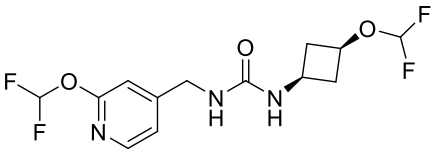
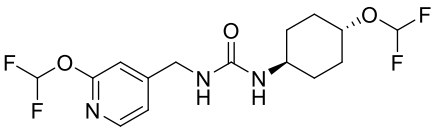
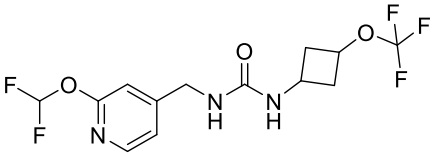
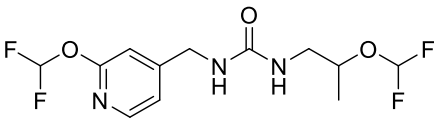
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | )piridin-4-il]metil]urea | | | |
| 246 | 1-[1-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)ciclopropil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,54 | 60 |
| 247 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,3-difluorofenil)urea |  | 0,09 | 53 |
| 248 | 1-(2,3-difluorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,14 | 62 |
| 249 | 1-(3,4-difluorofenil)-3-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,26 | 43 |

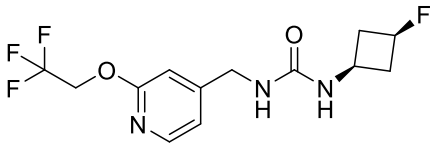
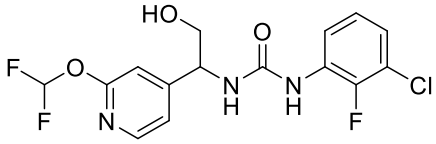
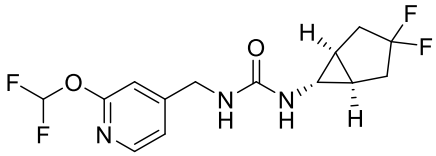
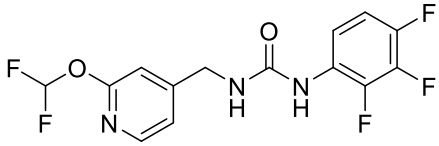
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 250 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexil]urea |  | 0,12 | 75 |
| 251 | 1-[dideuterio-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  | 0,13 | 60 |
| 252 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil]urea |  | 0,72 | 73 |
| 253 | 1-(diciclopropilmetil)-3-[[2-(difluoromet |  | 0,32 | 70 |

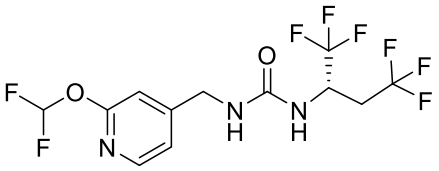
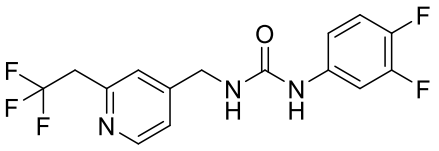
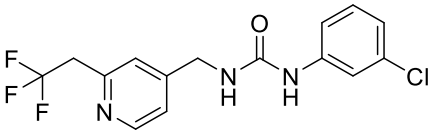
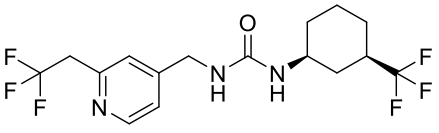
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | oxi)piridin-4-il]metil]urea | | | |
| 254 | 1-[1-(3,3-difluorociclobutil)ciclopropil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 1.01 | 40 |
| 255 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S)-2-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  | 2,57 | 78 |
| 256 | 1-(3,5-difluorofenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  | 0,03 | 84 |
| 257 | 1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2- |  | 0,24 | 61 |

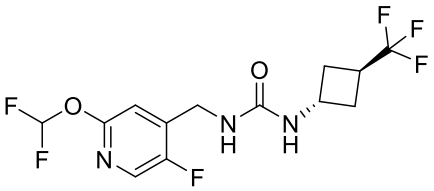
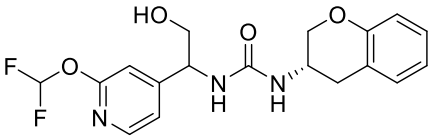
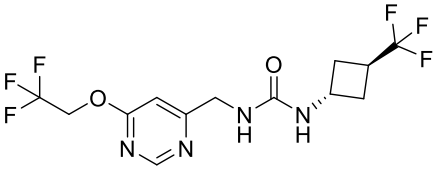
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | trifluoroetil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea | | | |
| 258 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[5-(trifluorometil)oxolan-3-il]urea |  | 0,50 | 53 |
| 259 | 1-(3-clorofenil)-3-[1-[2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  | 0,24 | 63 |
| 260 | 1-[[2-(difluorometilsulfanil)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  | 0,37 | 51 |

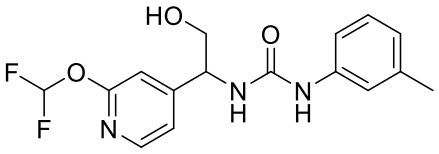
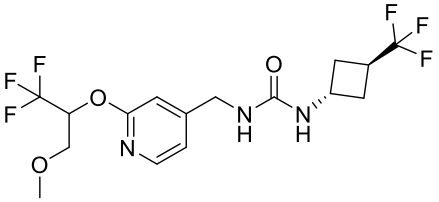
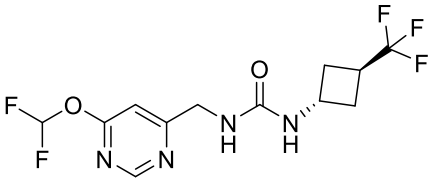
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 261 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-3-metilfenil)urea |  | 0,07 | 40 |
| 262 | 1-[3-(difluorometoxi)fenil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 3,51 | 65 |
| 263 | rel-1-(3-clorofenil)-3-[(1R)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  | 0,31 | 73 |
| 264 | 1-[3-(difluorometoxi)ciclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,43 | 49 |

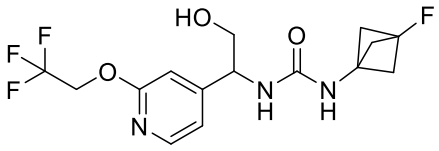
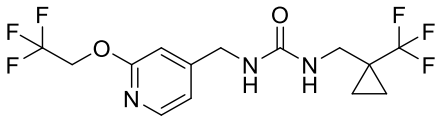
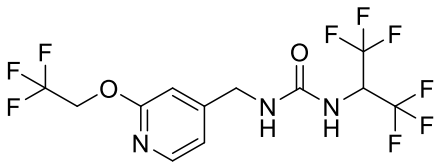
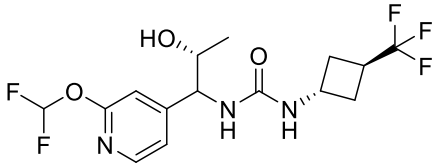
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 265 | 1-[(1s,3s)-3-(difluorometoxi)ciclobutil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,47 | 47 |
| 266 | 1-[(1r,4r)-4-(difluorometoxi)ciclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,30 | 49 |
| 267 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]urea |  | 0,29 | 51 |
| 268 | 1-[2-(difluorometoxi)propil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 1,88 | 39 |

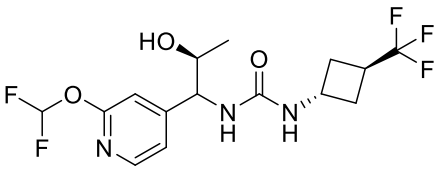
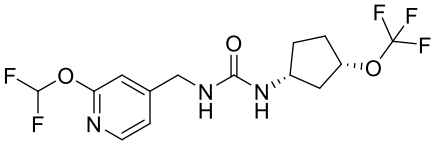
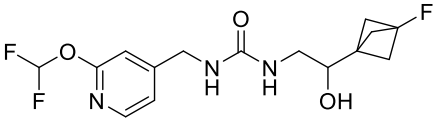
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 269 | 1-((1s,3s)-3-fluorociclobutil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,35 | 46 |
| 270 | 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  | 0,17 | 65 |
| 271 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S,6R)-3,3-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  | 0,34 | 42 |
| 272 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4- |  | 0,91 | 44 |

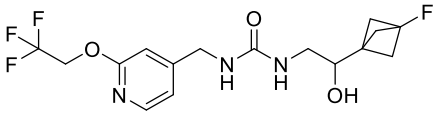
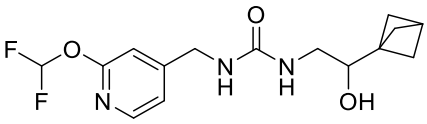
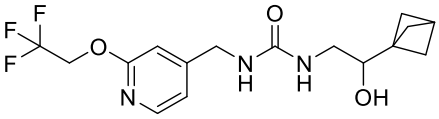
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | il]metil]-3-(2,3,4-trifluorofenil)urea | | | |
| 273 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2S)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea |  | 0,89 | 48 |
| 274 | 1-(3,4-difluorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,36 | 48 |
| 275 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,55 | 59 |
| 276 | 1-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexil]- |  | 0,54 | 62 |

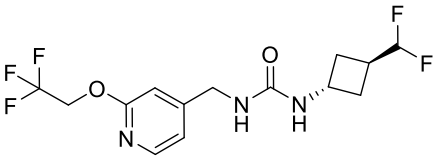
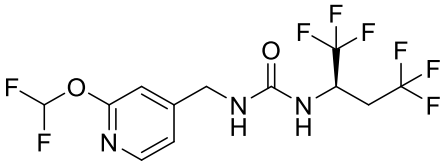
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | 3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea | | | |
| 277 | 1-[[2-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  | 0,33 | 58 |
| 278 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-[(3S)-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il]urea |  | 0,43 | 52 |
| 279 | 1-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]ur |  | 0,17 | 75 |

| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | ea | | | |
| 280 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(3-metilfenil)urea |  | 0,25 | 67 |
| 281 | 1-[[2-(1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-il)oxipiridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  | 0,20 | 59 |
| 282 | 1-[[6-(difluorometoxi)pirimidin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  | 0,09 | 78 |

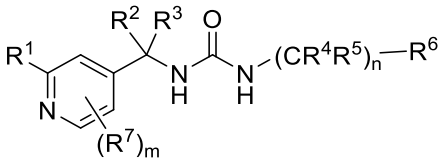
| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 283 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  | 0,49 | 68 |
| 284 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]urea |  | 0,99 | 82 |
| 285 | 1-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,38 | 87 |
| 286 | 1-[(2R)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2- |  | 0,55 | 66 |

| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea | | | |
| 287 | 1-[(2S)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  | 0,74 | 96 |
| 288 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1R,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]urea |  | 0,25 | 68 |
| 289 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[2-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2- |  | 0,98 | 40 |

| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (µM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| | hidroxietil]urea | | | |
| 290 | 1-[2-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-hidroxietil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,89 | 81 |
| 291 | 1-[2-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-hidroxietil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,46 | 64 |
| 292 | 1-[2-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-hidroxietil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,62 | 62 |

| Ejemplo | Nombre | Estructura | $EC_{50}$ de Kv7.2 (μM) | Kv7.2 máx (%) |
|---|---|---|---|---|
| 293 | 1-[(1r,3r)-3-(difluorometil)ciclobutil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  | 0,61 | 93 |
| 294 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2R)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea |  | | |

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I*), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I*)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo,

heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi; o

$R^4$ y $R^5$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1, 2 o 3;

$R^7$ es halógeno, y

m es 0, 1, 2 o 3.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I*), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^7$ es F- o Cl-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I*), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^7$ es F-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I*), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 1 o 2.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un

compuesto de fórmula (I*), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I*), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 1.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I*), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 2.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I*), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 3.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I*), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 1 y $R^7$ es F-.

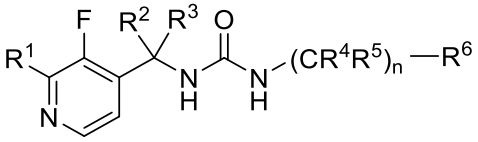
En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I*), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 0 o 1, m es 1 y $R^7$ es F-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I*), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, n y $R^6$ son como se describen en la presente, m es 1 y $R^7$ es F-.

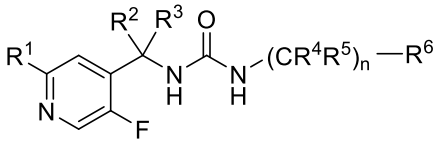
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I*), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente, n es 0 o 1, m es 1 y $R^7$ es F-.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I*), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^7$ está en la posición orto o meta del átomo de N en el anillo de piridina de la fórmula (I*).

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I*), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^7$ está en la posición meta del átomo de N en el anillo de piridina de la fórmula (I) y el compuesto tiene la fórmula (I**):



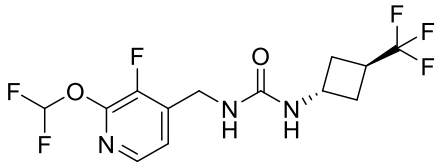
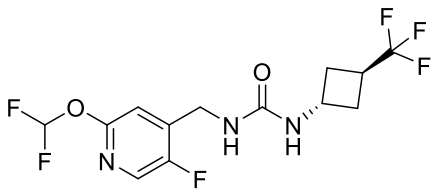
o



ambas (I**)

En todas las formas de realización de la presente seleccionadas de cualquiera de las fórmulas (I*) y (I**), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, n y $R^6$ son como se describen en la presente, es decir, que incluye cualquier combinación de $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, n y $R^6$ como se describe en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I*) o (I**), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^7$ es F y un ejemplo no limitativo es:

| | | |
|---|---|---|
| 219 | 1-[[2-(difluorometoxi)-3-fluoropiridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 277 | 1-[[2-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |

Los átomos de halógeno se pueden introducir en la molécula mediante cualquier

método conocido por la persona del oficio de nivel medio.

Los átomos de F- se pueden introducir en la molécula mediante cualquier método conocido por la persona del oficio de nivel medio.

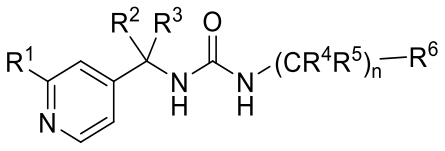
Los compuestos se caracterizaron como se describe en la presente.

En algunas formas de realización de la invención, uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un deuterio. Se descubrió sorprendentemente que la deuteración de los compuestos de la presente invención ofrece la ventaja de retener el perfil farmacológico de sus homólogos de hidrógeno mientras impactan positivamente en su resultado metabólico. El reemplazo selectivo de uno o más hidrógenos con deuterio, en los compuestos de la presente invención, mejora el perfil farmacéutico de los compuestos de la presente invención, por ejemplo, al reducir la cantidad de metabolitos no deseados en comparación con todos sus homólogos de hidrógeno y al disminuir las velocidades de metabolismo y, por lo tanto, aumentar la semivida.

Los métodos para la incorporación de deuterio en los compuestos están bien establecidos. Mediante el uso de estudios metabólicos establecidos en la técnica, el compuesto de la presente invención se puede evaluar para identificar sitios para la colocación selectiva de un isótopo de deuterio, cuyo isótopo no se metabolizará o se metabolizará a una velocidad menor. Además, estos estudios identifican los sitios de metabolismo como la ubicación donde se colocaría un átomo de deuterio.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno unidos al compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable, se reemplazan con deuterio.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este



(I)

en donde uno o más de $R^2$, $R^3$, $R^4$ o $R^5$ son deuterio y los otros son como se describen en la presente, y $R^6$ se selecciona de;

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

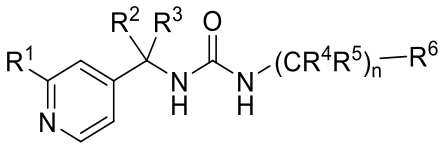
c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

d) fenilo; o

e) haloalquil $C_{1-6}$;

en donde el heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquenilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este




(I)

en donde uno o más de $R^2$, $R^3$, $R^4$ o $R^5$ son deuterio y los otros son como se

describen en la presente, y $R^6$ se selecciona de;

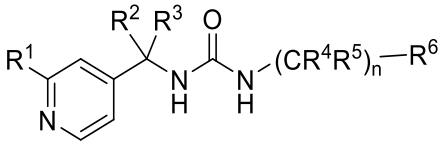
a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

en donde el heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico, heterocicloalquilo en puente, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquenilo, cicloalquilo en puente o cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este

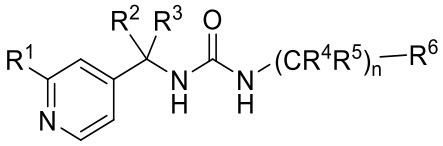


(I)

en donde uno o más de $R^2$, $R^3$, $R^4$ o $R^5$ son deuterio y los otros son como se describen en la presente, y $R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo,

biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este



(I)

en donde uno o más de $R^2$, $R^3$, $R^4$ o $R^5$ son deuterio y los otros son como se describen en la presente, y $R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno o ambos de $R^2$ y $R^3$ son deuterio.

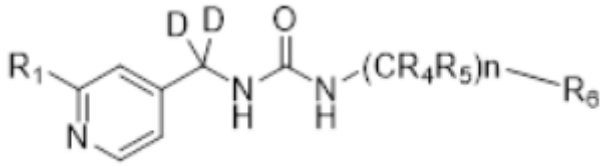
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde ambos de $R^2$ y $R^3$ son deuterio.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde ambos de $R^2$ y $R^3$ son deuterio, $R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$ y $R^4$, $R^5$, n y $R^6$ son como se describen en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde ambos de $R^2$ y $R^3$ son deuterio, $R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$ seleccionado de $CHF_2O$-, $CF_3CH_2O$-, $CF_2HCH_2O$-, $CH_3CF_2CH_2O$- y $CH_3CFHCH_2O$- y $R^4$, $R^5$, n y $R^6$ son como se describen en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde ambos de $R^2$ y $R^3$ son deuterio, $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, y $R^4$, $R^5$, n y $R^6$ son como se describen en la presente.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde ambos de $R^2$ y $R^3$ son deuterio, $R^1$, $R^4$, $R^5$, n y $R^6$ son como se describen en la presente y un ejemplo no limitativo con la fórmula (II) es:




(II)

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de $R^2$ y $R^3$ es deuterio y el otro es como se describe en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de $R^2$ y $R^3$ es deuterio y el otro es como se describe en la presente, $R^1$, $R^4$, $R^5$, n y $R^6$ son como se describen en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de $R^2$ y $R^3$ es deuterio y el otro es como se describe en la presente, $R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$ y $R^4$, $R^5$, n y $R^6$ son como se describen en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de

fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de $R^2$ y $R^3$ es deuterio y el otro es como se describe en la presente, $R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$ seleccionado de $CHF_2O$-, $CF_3CH_2O$-, $CF_2HCH_2O$-, $CH_3CF_2CH_2O$- y $CH_3CFHCH_2O$-, $R^4$, $R^5$, n y $R^6$ son como se describen en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de $R^2$ y $R^3$ es deuterio y el otro es como se describe en la presente, $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, y $R^4$, $R^5$, n y $R^6$ son como se describen en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, y uno de $R^4$ y $R^5$ es deuterio y el otro es como se describe en la presente o ambos de $R^4$ y $R^5$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, y ambos de $R^4$ y $R^5$ son deuterio.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, y ambos de $R^4$ y $R^5$ son deuterio, $R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$ y $R^2$, $R^3$ y $R^6$ son como se describen en la presente.

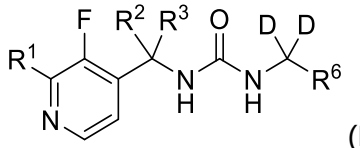
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, y ambos de $R^4$ y $R^5$ son deuterio, $R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$ seleccionado de $CHF_2O$-, $CF_3CH_2O$-, $CF_2HCH_2O$-, $CH_3CF_2CH_2O$- y $CH_3CFHCH_2O$-, $R^2$, $R^3$ y $R^6$ son como se describen en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, y ambos de $R^4$ y $R^5$ son deuterio, $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, y $R^2$, $R^3$ y $R^6$ son como se describen en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1 y

ambos de $R^4$ y $R^5$ son deuterio y $R^1$ es $CHF_2O$-, y $R^2$, $R^3$ y $R^6$ son como se describen en la presente.

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1 y ambos de $R^2$ y $R^3$ son deuterio, $R^1$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se describen en la presente y un ejemplo no limitativo con la fórmula (III) es:




(III)

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (III), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde ambos de $R^4$ y $R^5$ son deuterio y $R^1$ es $CHF_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n y $R^6$ son como se describen en la presente

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (III), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde ambos de $R^4$ y $R^5$ son deuterio y $R^1$ es $CHF_2$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, y $R^6$ es como se describe en la presente

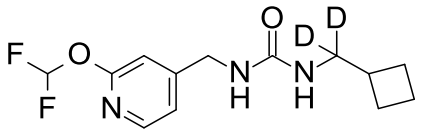
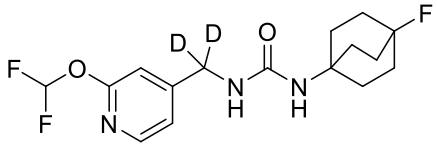
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (III), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde ambos de $R^4$ y $R^5$ son deuterio y $R^{1,}$ $R^2$, $R^3$ son como se describen en la presente, n es 1, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (III), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde ambos de $R^4$ y $R^5$ son deuterio y $R^{1,}$ $R^2$, $R^3$ son como se describen en la presente, n es 1, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros y un cicloalquilo de 4-10 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo o cicloalquilo están

opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (III), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde ambos de $R^4$ y $R^5$ son deuterio y $R^{1,}$ $R^2$, $R^3$ son como se describen en la presente, n es 1, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros y un cicloalquilo de 4-10 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo o cicloalquilo no están sustituidos.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1, ambos de $R^4$ y $R^5$ son deuterio y un ejemplo no limitativo es:

| | | |
|---|---|---|
| 125 | 1-[ciclobutil(dideuterio)metil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 251 | 1-[dideuterio-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 2 o 3 y solo en un par ambos de $R^4$ y $R^5$ son deuterio, mientras que los otros pares de $R^4$ y $R^5$ son como se describen en la presente.

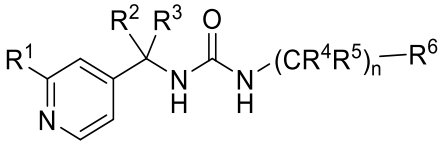
En formas de realización, cuando n es 2 o 3, un par de $R^4$ y $R^5$ son deuterio y los otros pares de $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de

fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 2 o 3 y solo en un primer par ambos de $R^4$ y $R^5$ son deuterio, mientras que los otros pares de $R^4$ y $R^5$ son como se describen en la presente.

Se descubrió que los compuestos que tienen una o más de las siguientes combinaciones de características muestran valores de $EC_{50}$ de Kv7.2 y/o relaciones de selectividad de Kv7.5_7.3/Kv7.2 particularmente beneficiosos.

Se descubrió que los compuestos que tienen una o más de las siguientes combinaciones de características muestran valores de $EC_{50}$ de Kv7.2 y/o relaciones de selectividad de Kv7.5_7.3/Kv7.2 particularmente beneficiosos en el rango de: $EC_{50}$<3µM, Select.>10x, $EC_{50}$<1µM, Select.>30x o $EC_{50}$<1µM, Select.>30x con un perfil farmacológico favorable.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:  (I)

en donde:

$R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo de 5 miembros, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

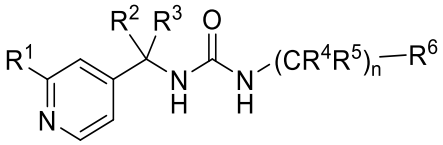
$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, heteroarilo de 6 miembros, cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, en donde el heterocicloalquilo de 5-12 miembros, heteroarilo de 6 miembros, cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados

independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, ciclopropilo, $CF_3$- y $CH_3O$-; y

n es 0 o 1.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:  (I)

en donde:

$R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo de 5 miembros, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$;

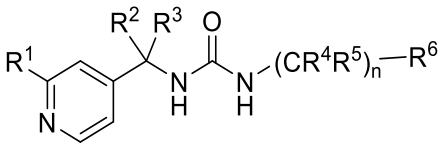
$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, heteroarilo de 6 miembros y cicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 5-12 miembros, heteroarilo de 6 miembros y cicloalquilo de 4-10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo, y $CH_3O$-, ciano e hidroxi; y

n es 0 o 1.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:  (I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de $CHF_2O$-, $CH_3CF_2O$-, $CH_3CFHCH_2O$-, $CF_3CH_2O$-, pirazolilo e imidazolilo; en donde el pirazolilo e imidazolilo no están sustituidos o están sustituidos con un $CF_3$-;

$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

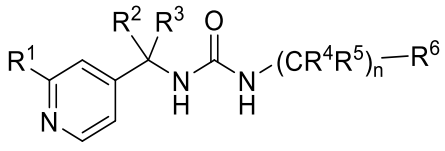
$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos; un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros; un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado; fenilo; un cicloalquilo en puente de 7-10 miembros; un cicloalquilo fusionado de 7-10 miembros; ter-butilo; cicloalquilo $(CH_3)_2CF$-; pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde los heterocicloalquilos fusionados bicíclicos, heterocicloalquilo en puente, cicloalquilo monocíclico saturado, cicloalquilo en puente, fenilo, cicloalquilo fusionado, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, ciclopropilo, $CF_3$- y $CH_3O$-; y

n es 0 o 1.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de $CHF_2O$-, $CH_3CF_2O$-, $CH_3CFHCH_2O$-, $CF_3CH_2O$-, pirazolilo e imidazolilo; en donde el pirazolilo e imidazolilo no están sustituidos o están sustituidos con

un $CF_3$-;

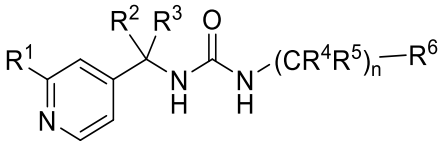
$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido;

$R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, ciclopropilo, $CF_3$- y $CH_3O$-; y

n es 0 o 1.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:  (I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de $CHF_2O$-, $CH_3CF_2O$-, $CH_3CFHCH_2O$-, $CF_3CH_2O$-, pirazolilo e imidazolilo; en donde el pirazolilo e imidazolilo no están sustituidos o están sustituidos con un $CF_3$-;

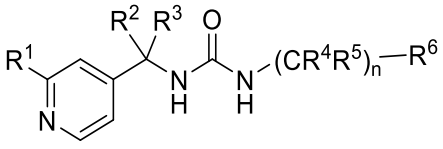
$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido;

$R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, ciclopropilo, $CF_3$- y $CH_3O$-; y

n es 0 o 1.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:  (I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de $CHF_2O$-, $CH_3CF_2O$-, $CH_3CFHCH_2O$-, $CF_3CH_2O$-, pirazolilo e imidazolilo; en donde el pirazolilo e imidazolilo no están sustituidos o están sustituidos con un $CF_3$-;

$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno; o

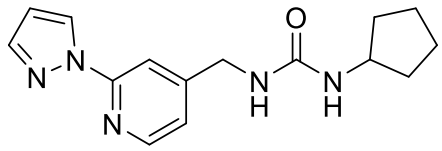
$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido;

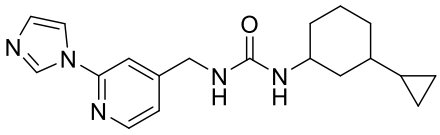
$R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo,

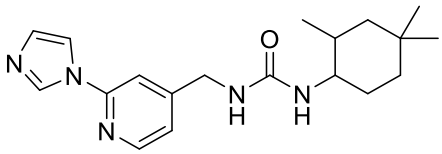
pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, ciclopropilo, $CF_3$- y $CH_3O$- ; y

n es 0 o 1.

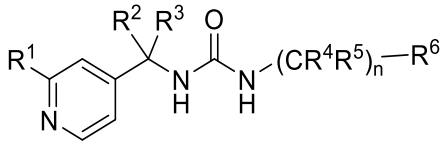
siempre que


;


; y


;

estén excluidos.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:  (I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de $CHF_2O$-, $CH_3CF_2O$-, $CH_3CFHCH_2O$-, $CF_3CH_2O$-, pirazolilo e imidazolilo; en donde el pirazolilo e imidazolilo no están sustituidos o están sustituidos con un $CF_3$-;

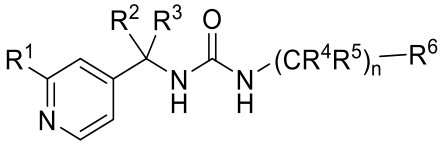
$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido;

$R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, ciclopropilo, $CF_3$- y $CH_3O$-; y

n es 0 o 1.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:  (I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de $CHF_2O$-, $CH_3CF_2O$-, $CH_3CFHCH_2O$-, $CF_3CH_2O$-, pirazolilo e imidazolilo; en donde el pirazolilo e imidazolilo no están sustituidos o están sustituidos con un $CF_3$-;

$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

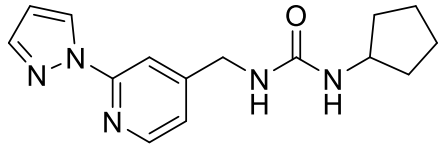
$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno; o

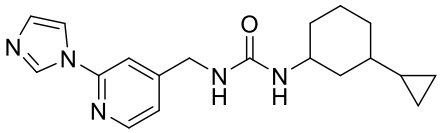
$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido;

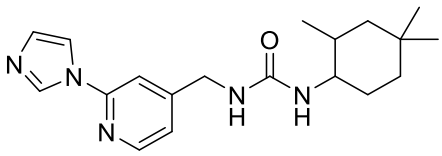
$R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, ciclopropilo, $CF_3$- y $CH_3O$-; y

n es 0 o 1.

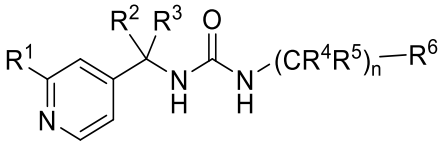
siempre que


;


; y


;

estén excluidos.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:  (I)

en donde:

$R^1$ es $CHF_2O$-, $CH_3CF_2O$-, $CH_3CFHCH_2O$- o $CF_3CH_2O$-;

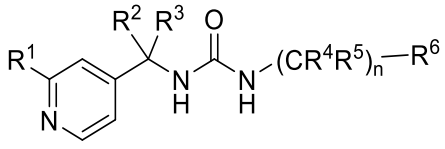
$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido;

$R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, ciclopropilo, $CF_3$- y $CH_3O$-; y

n es 0 o 1.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:  (I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de $CHF_2O$-, $CH_3CF_2O$-, $CH_3CFHCH_2O$-, $CF_3CH_2O$-, pirazolilo e imidazolilo; en donde el pirazolilo e imidazolilo no están sustituidos o están sustituidos con un $CF_3$-;

$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

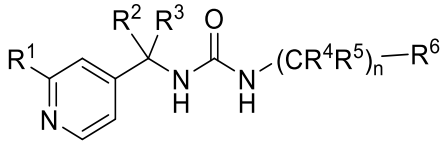
$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido;

$R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, ciclohexilo,

biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, ciclopropilo, $CF_3$- y $CH_3O$-; y

n es 0 o 1.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:  (I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de $CHF_2O$-, $CH_3CF_2O$-, $CH_3CFHCH_2O$- y $CF_3CH_2O$-.

$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno; o

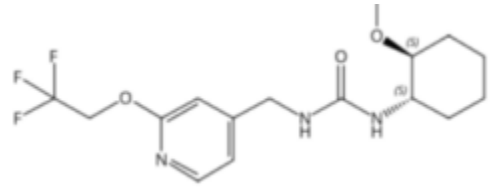
$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido;

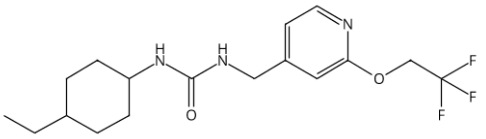
$R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados

independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, ciclopropilo, $CF_3$- y $CH_3O$-; y

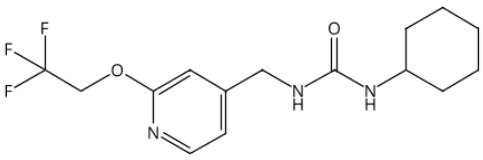
n es 0 o 1.

siempre que

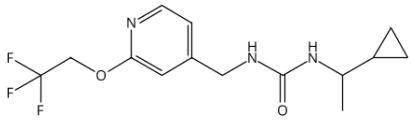




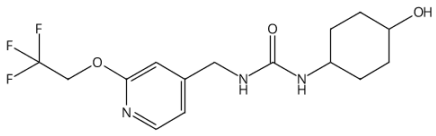
,



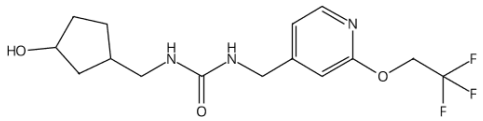
,



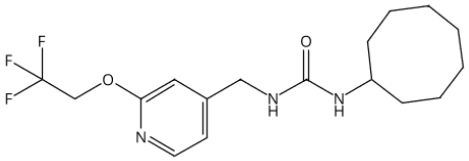
,



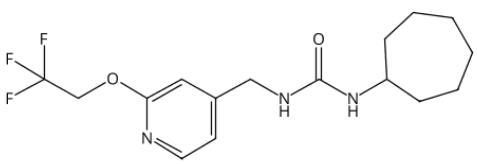
,



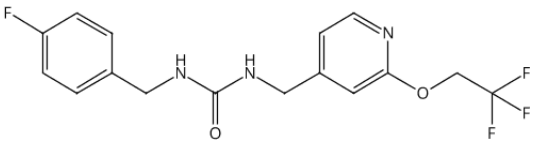
,

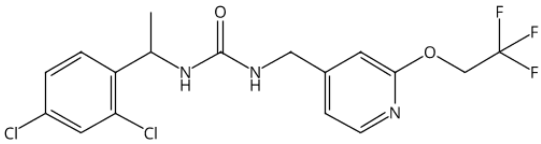


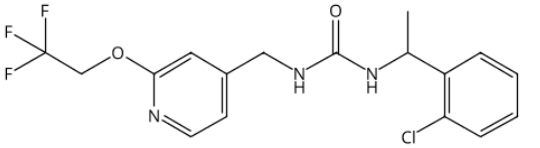
,

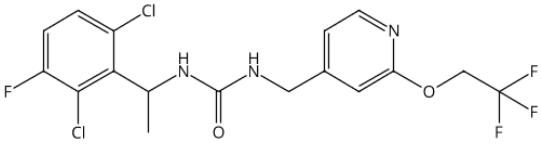


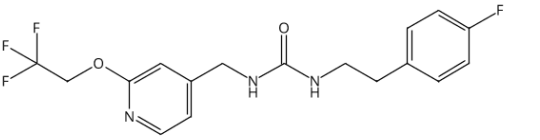
,

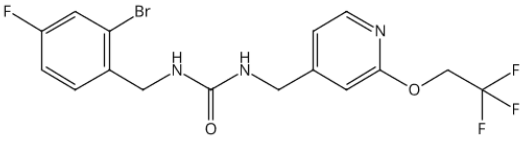

,

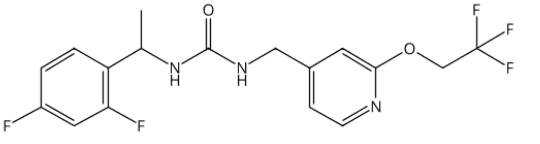

,

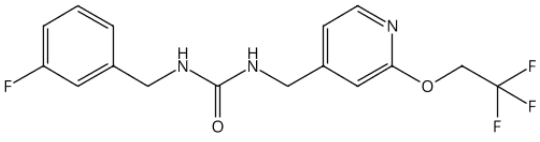

,

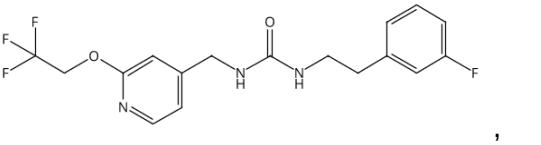

,

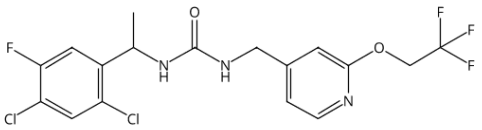

,

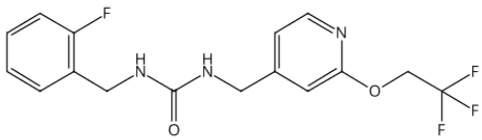

,

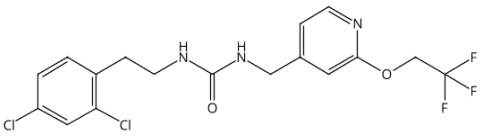

,

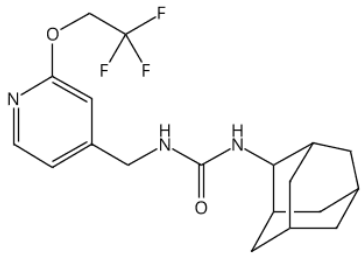

,

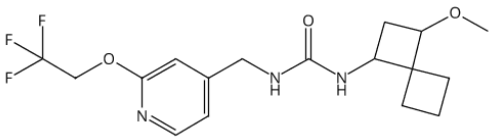

,


,

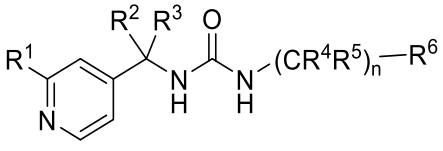

,


,


y



estén excluidos.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:  (I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de $CHF_2O$-, $CH_3CF_2O$-, $CH_3CFHCH_2O$- y $CF_3CH_2O$-.

$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

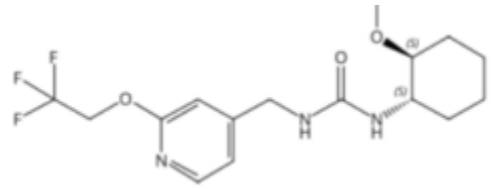
$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno; o

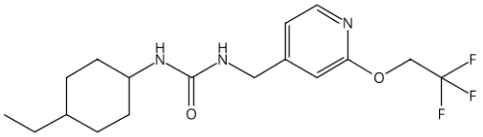
$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido;

$R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, ciclopropilo, $CF_3$- y $CH_3O$-; y

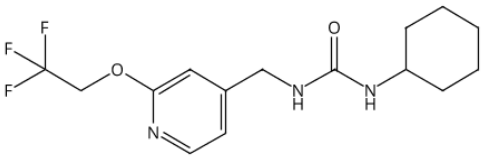
n es 0 o 1.

siempre que

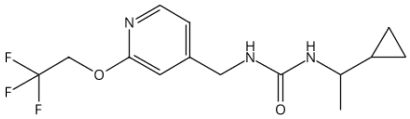




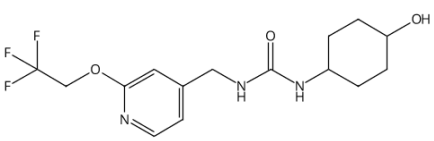
,



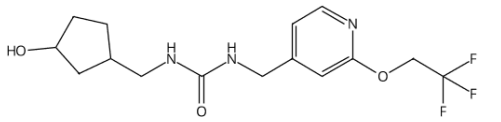
,

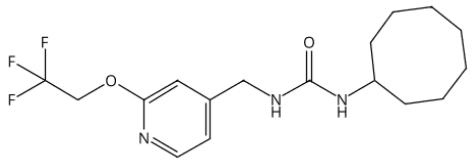


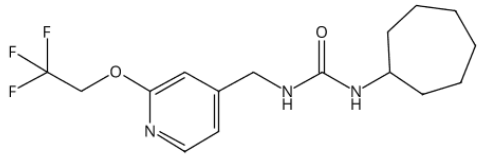
,

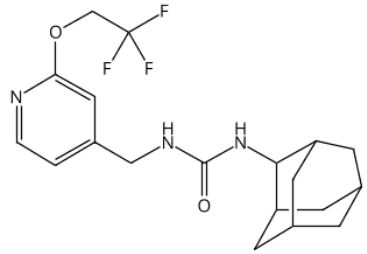


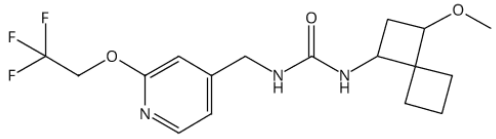
,


,

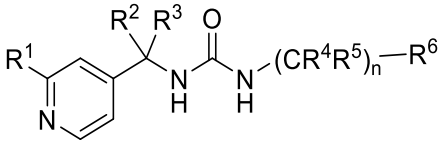

,


,


y



estén excluidos.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:  (I)

en donde:

$R^1$ es $CHF_2O$- o imidazolilo, que está opcionalmente sustituido con un $CF_3$-;

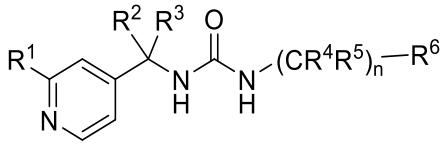
$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido;

$R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, ciclopropilo, $CF_3$- y $CH_3O$-; y

n es 0 o 1.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:  (I)

en donde:

$R^1$ es $CHF_2O$- o imidazolilo no sustituido;

$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

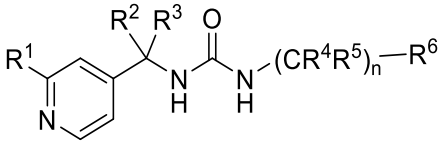
$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido;

$R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo,

hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, ciclopropilo, $CF_3$- y $CH_3O$-; y

n es 0 o 1.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:  (I)

en donde:

$R^1$ es $CHF_2O$- o imidazolilo no sustituido;

$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

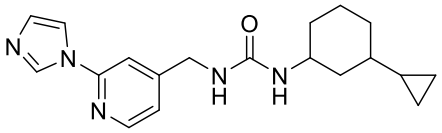
$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno; o

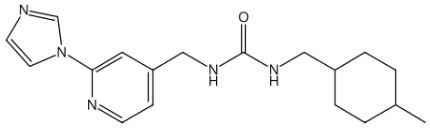
$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido;

$R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, ciclopropilo, $CF_3$- y $CH_3O$-; y

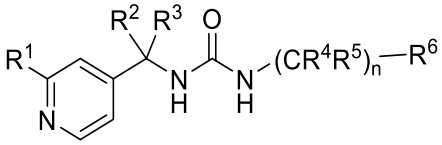
n es 0 o 1.

siempre que


; y


;

estén excluidos.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:  (I)

en donde:

$R^1$ es $CHF_2O$-;

$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

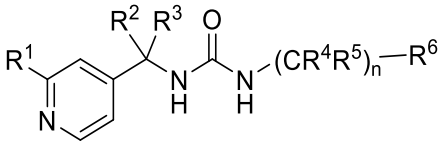
$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido;

$R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados

independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, ciclopropilo, $CF_3$- y $CH_3O$-; y

n es 0 o 1.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:  (I)

en donde:

$R^1$ es $CHF_2O$-;

$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

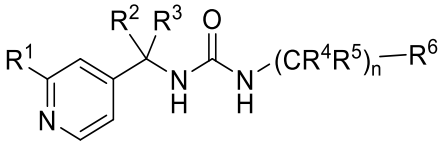
$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido;

$R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de F- y $CF_3$-; y

n es 0 o 1.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente

aceptable de este:  (I)

en donde:

$R^1$ es imidazolilo no sustituido o imidazolilo sustituido con un sustituyente seleccionado de $CH_3CF_2$-, $CF_3$-, $CH_2F$ y $CHF_2$-;

$R^2$ y $R^3$ son hidrógeno;

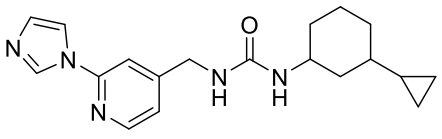
$R^4$ y $R^5$ son hidrógeno; o

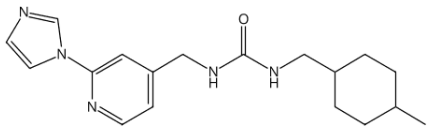
$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo no sustituido;

$R^6$ se selecciona de dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, en donde el dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, ciclopropilo, $CF_3$- y $CH_3O$-; y

n es 0 o 1.

siempre que

 ; y

 ;

estén excluidos.

Las mediciones mostraron que los compuestos de fórmula (I) o fórmula (I'), o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de estos, tienen propiedades farmacológicas favorables como se describe en la presente si la $EC_{50}$ de Kv7.2 <3μM y la relación de selectividad de Kv7.5_7.3/Kv7.2 >10x.

Las mediciones también mostraron que los compuestos de fórmula (I) o fórmula (I'), o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de estos, tienen propiedades farmacológicas favorables como se describe en la presente y, por lo tanto, se prefieren, si demuestran una o más de las siguientes propiedades:relación de selectividad de Kv7.5_7.5/Kv7.3 >10x; y/o

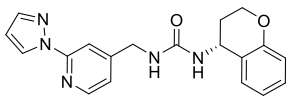
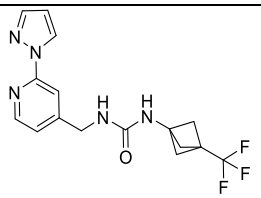
velocidad de depuración microsómica del hígado humano <20 ul/min/mg; y/o

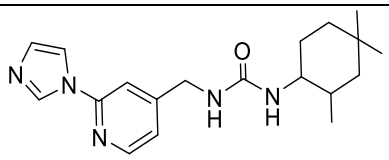
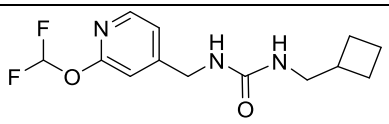
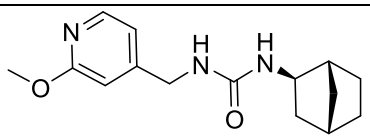
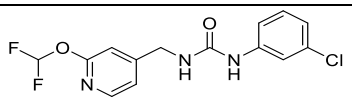
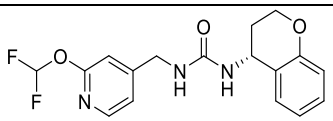
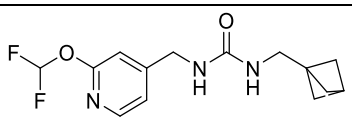
selectividad de Kv7.4/Kv7.2 >10x.

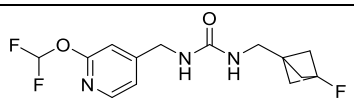
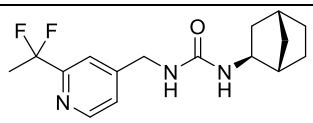
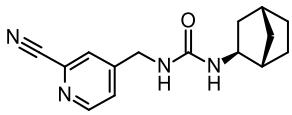
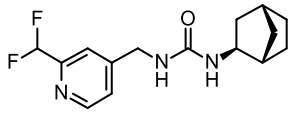
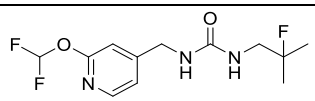
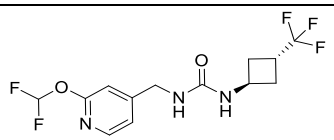
Se descubrió que los compuestos que tienen una o más de las siguientes combinaciones de características muestran valores de $EC_{50}$ de Kv7.2 y/o relaciones de selectividad de Kv7.5_7.3/Kv7.2 particularmente beneficiosos en el rango de: $EC_{50}$<3μM, Select.>10x (Tabla 2 y Tabla 5), $EC_{50}$<1μM, Select.>30x (Tabla 3 y Tabla 6) o $EC_{50}$<1μM, Select.>30x con una depuración metabólica favorable (Tabla 4 y Tabla 7).

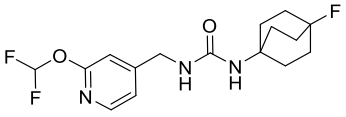
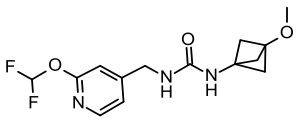
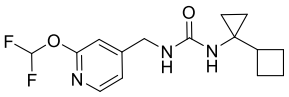
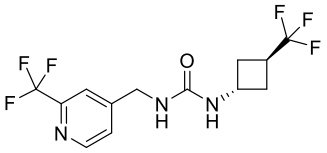
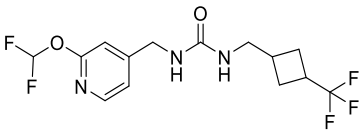
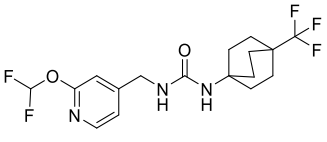
En una forma de realización preferida, los compuestos de fórmula (I) o fórmula (I') se seleccionan de la Tabla 2 ($EC_{50}$ de Kv7.2 <3μM y selectividad de Kv7.5_7.3/Kv2 >10X).

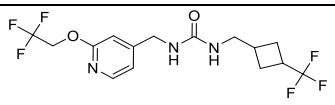
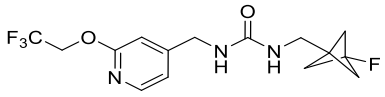
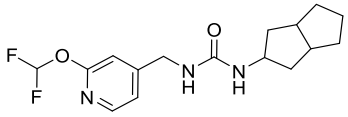
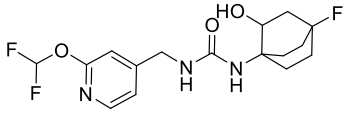
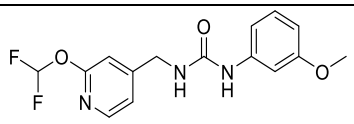
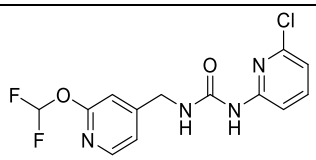
Tabla 2

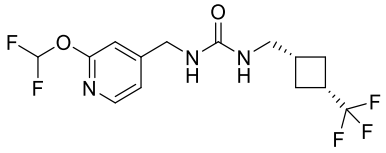
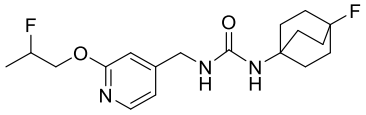
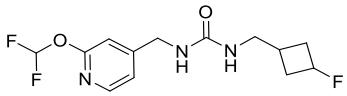
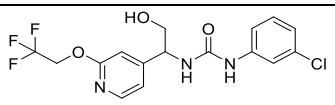
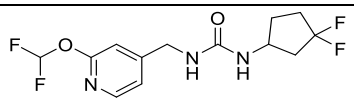
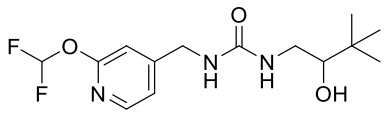
| | | |
|---|---|---|
| 1 | 1-[(4R)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| 6 | 1-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]-3-[3-(trifluorometil)-1-biciclo[1.1.1]penta |  |

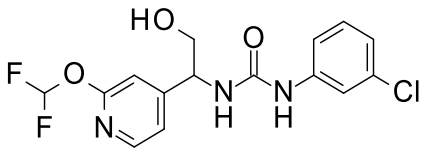
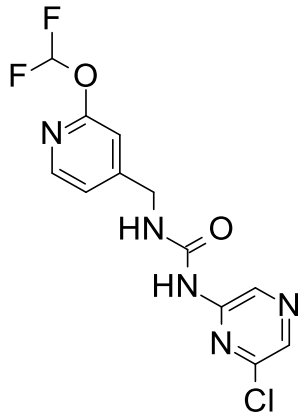
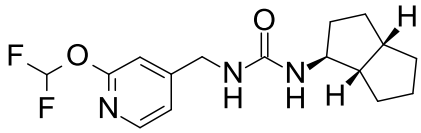
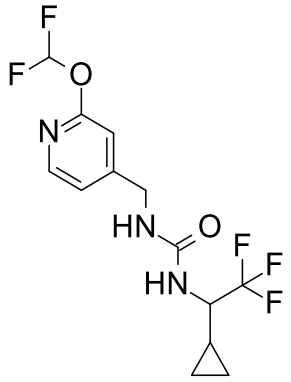
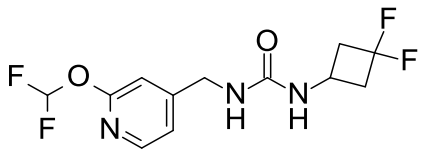
| | | |
|---|---|---|
| | nil]urea | |
| 9 | 1-[(2-imidazol-1-ilpiridin-4-il)metil]-3-(2,4,4-trimetilciclohexil)urea |  |
| 13 | 1-(ciclobutilometil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 14 | 1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 22 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 23 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(4R)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]urea |  |
| 31 | 1-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

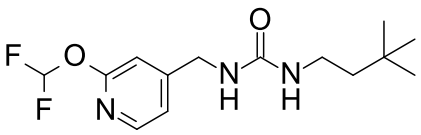
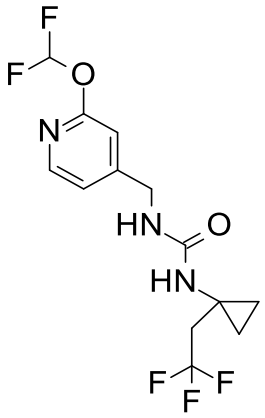
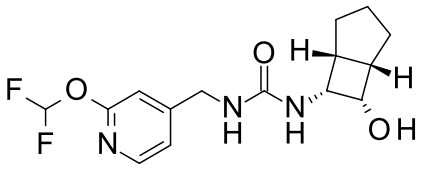
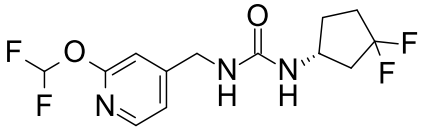
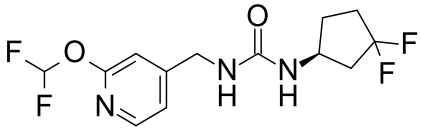
| | | |
|---|---|---|
| 32 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]urea |  |
| 33 | 1-[[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 34 | 1-[(2-cianopiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 35 | 1-[[2-(difluorometil)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 39 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-fluoro-2-metilpropil)urea |  |
| 42 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclo |  |

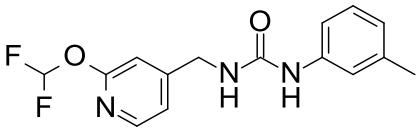
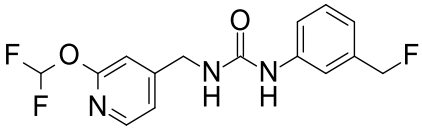
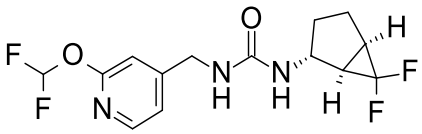
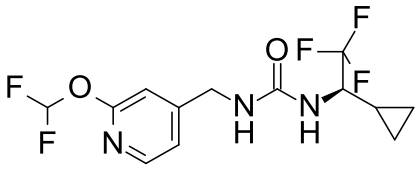
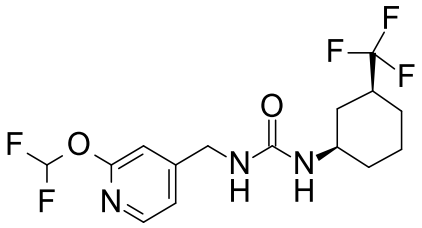
| | | |
|---|---|---|
| | butil]urea | |
| 48 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 49 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metoxi-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea |  |
| 50 | 1-(1-ciclobutilciclopropil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 58 | 1-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]-3-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 62 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 68 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[4-(trifluorometil)-1- |  |

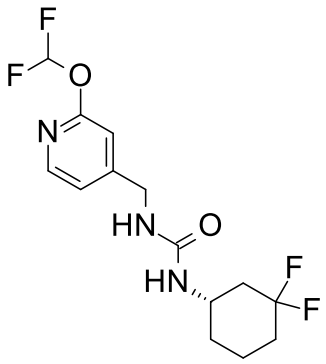
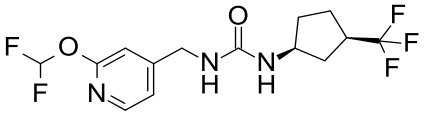
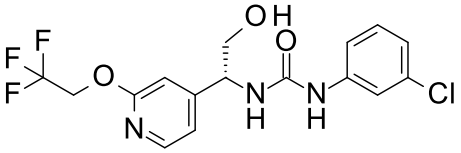
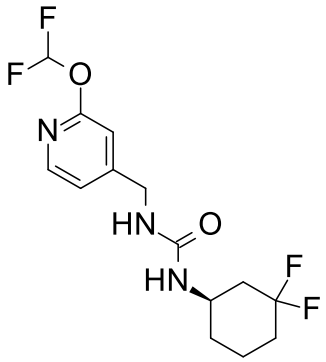
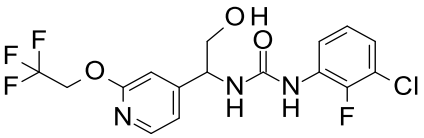
| | | |
|---|---|---|
| | biciclo[2.2.2]octanil]urea | |
| 71 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 75 | 1-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]lurea |  |
| 78 | 1-(1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 82 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-2-hidroxi-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 83 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metoxifenil)urea |  |
| 84 | 1-(6-cloropiridin-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

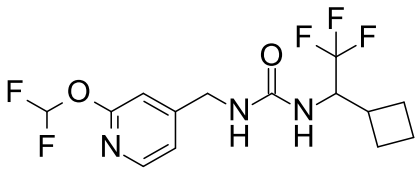
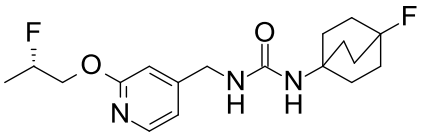
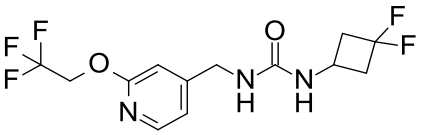
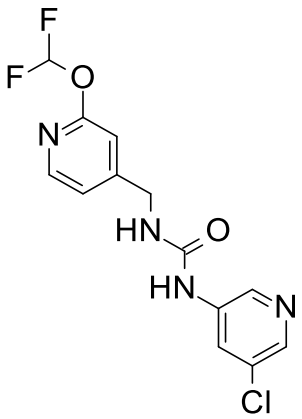
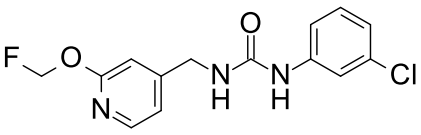
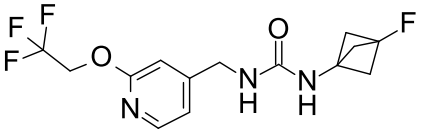
| | | |
|---|---|---|
| 87 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(1r,3r)-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 88 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 89 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3-fluorociclobutil)metil]urea |  |
| 92 | 1-(3-clorofenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 93 | 1-(3,3-difluorociclopentil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 95 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)urea |  |

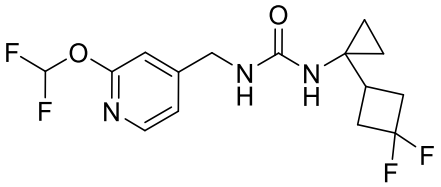
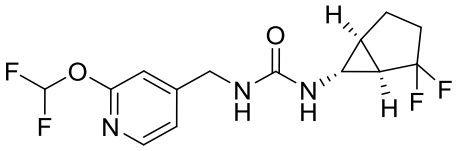
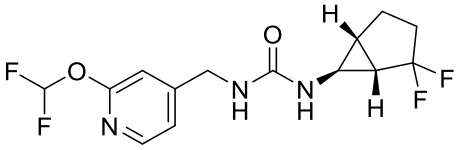
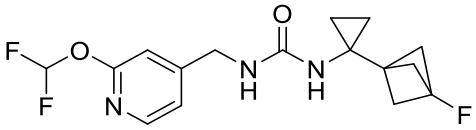
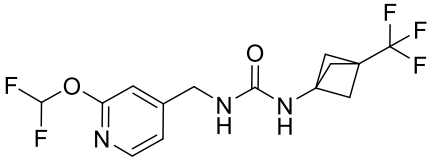
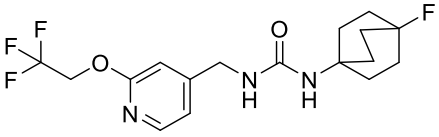
| | | |
|---|---|---|
| 97 | 1-(3-clorofenil)-3-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 98 | 1-(6-cloropirazin-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 103 | 1-[(1S,3aS,6aS)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-1-il]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 106 | 1-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 108 | 1-(3,3-difluorociclobutil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

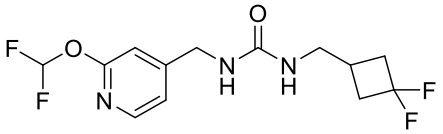
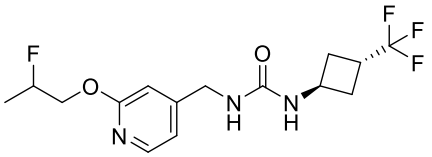
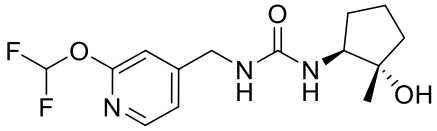
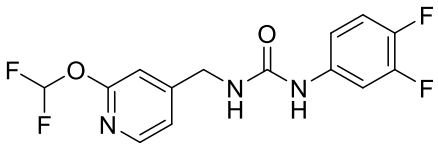
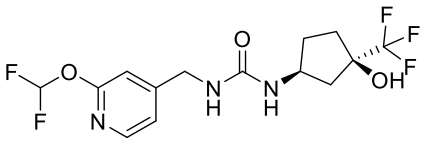
| | | |
|---|---|---|
| 109 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,3-dimetilbutil)urea |  |
| 110 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)ciclopropil]urea |  |
| 111 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S,6S,7R)-7-hidroxi-6-biciclo[3.2.0]heptanil]urea |  |
| 115 | 1-[(1R)-3,3-difluorociclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 116 | 1-[(1S)-3,3-difluorociclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

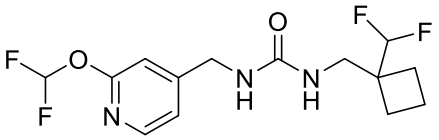
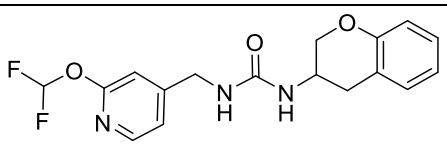
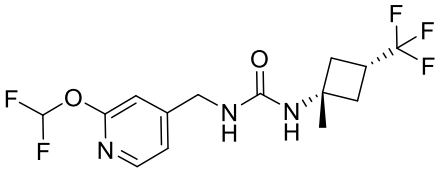
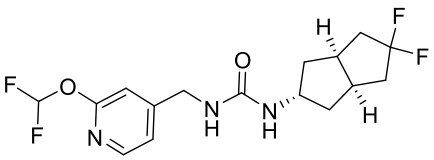
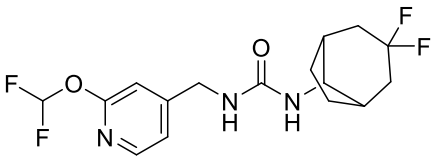
| | | |
|---|---|---|
| 126 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metilfenil)urea |  |
| 132 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(fluorometil)fenil]urea |  |
| 133 | 1-[(1R,2R,5R)-6,6-difluoro-2-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 134 | 1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 138 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexil]urea |  |

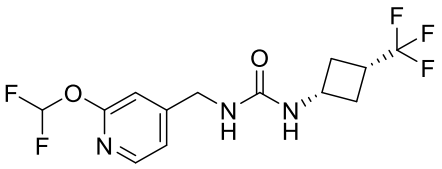
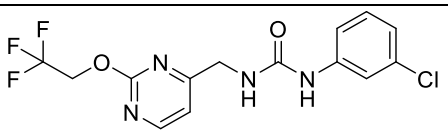
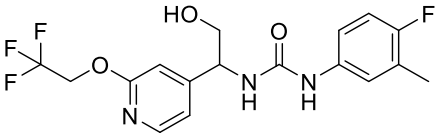
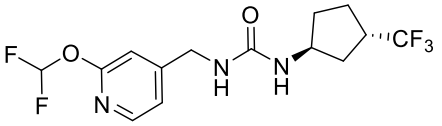
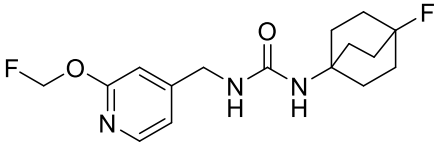
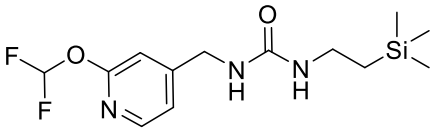
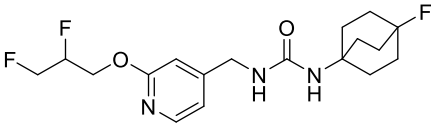
| | | |
|---|---|---|
| 140 | 1-[(1S)-3,3-difluorociclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 144 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,3R)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 145 | 1-(3-clorofenil)-3-[(1R)-2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 149 | 1-[(1R)-3,3-difluorociclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 150 | 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |

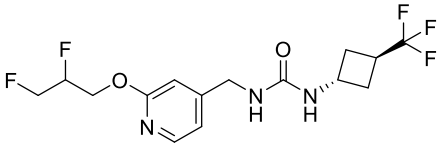
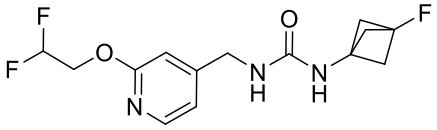
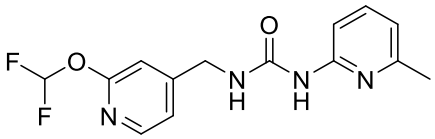
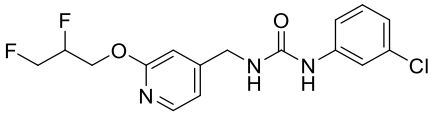
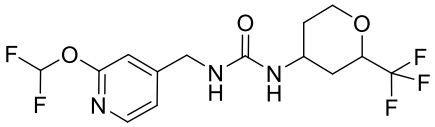
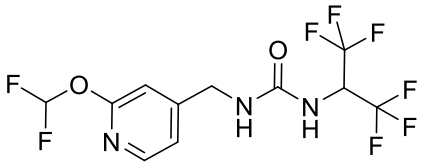
| | | |
|---|---|---|
| 152 | 1-(1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 156 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-[(2S)-2-fluoropropoxi]piridin-4-il]metil]urea |  |
| 157 | 1-(3,3-difluorociclobutil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 161 | 1-(5-cloropiridin-3-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 164 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 168 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

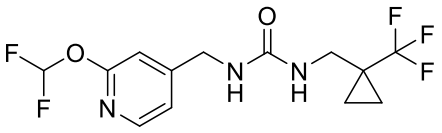
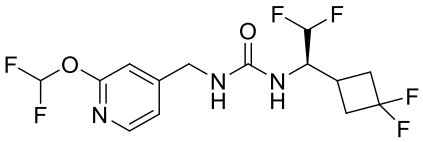
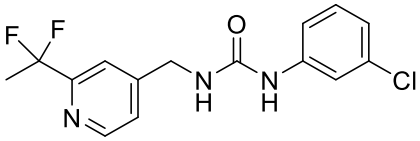
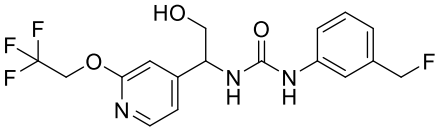
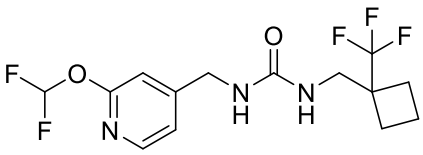
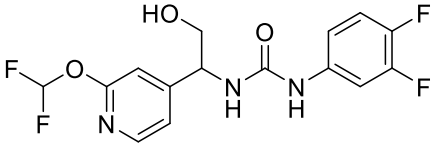
| | | |
|---|---|---|
| 171 | 1-[1-(3,3-difluorociclobutil)ciclopropil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 172 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S,6R)-2,2-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |
| 174 | 1-[(1S,5R,6S)-2,2-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 177 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)ciclopropil]urea |  |
| 178 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]urea |  |
| 180 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(2,2,2- |  |

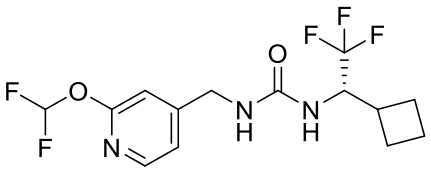
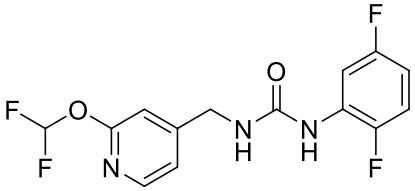
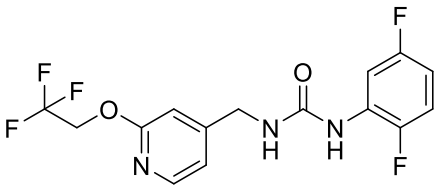
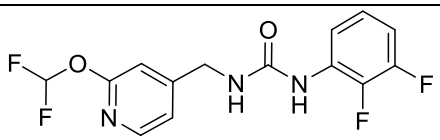
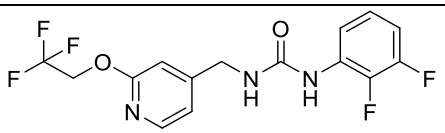
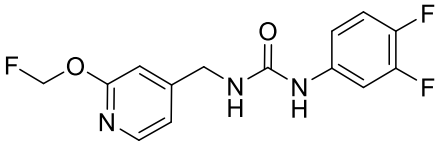
| | | |
|---|---|---|
| | trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea | |
| 181 | 1-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 183 | 1-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 184 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,2S)-2-hidroxi-2-metilciclopentil]urea |  |
| 186 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,4-difluorofenil)urea |  |
| 187 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |

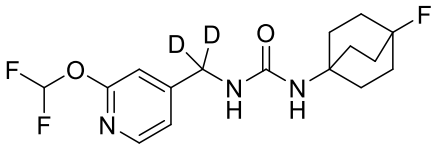
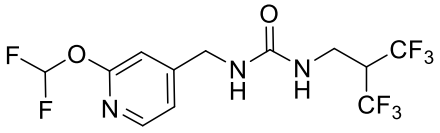
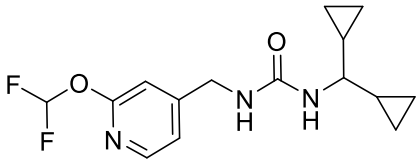
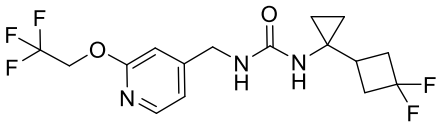
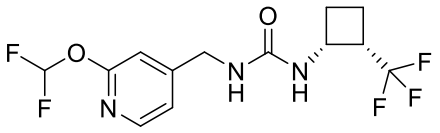
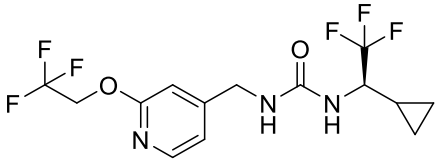
| | | |
|---|---|---|
| 191 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(difluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 192 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)urea |  |
| 194 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-1-metil-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 195 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2r,3aR,6aS)-5,5-difluoro-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pentalen-2-il]urea |  |
| 197 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S)-3,3-difluoro-8-biciclo[3.2.1]octanil]urea |  |

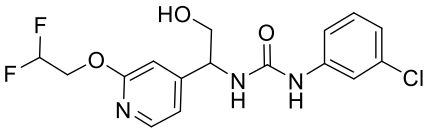
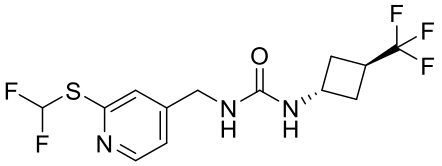
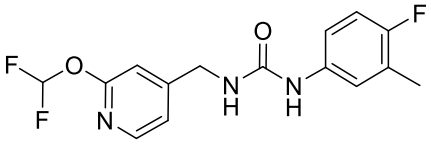
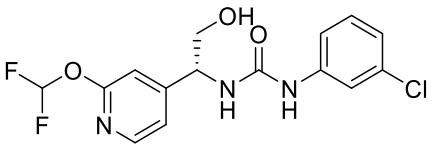
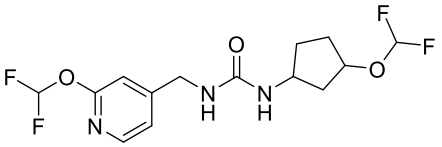
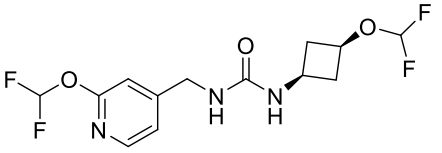
| | | |
|---|---|---|
| 198 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1s,3s)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 203 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metil]urea |  |
| 205 | 1-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 207 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 208 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 212 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-trimetilsililetil)urea |  |
| 213 | 1-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4- |  |

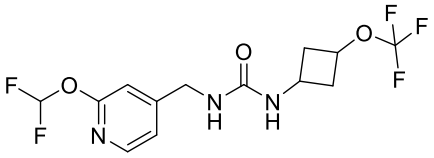
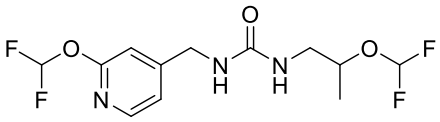
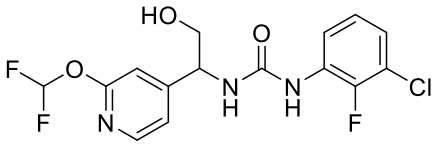
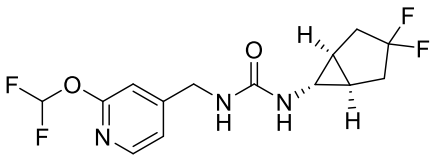
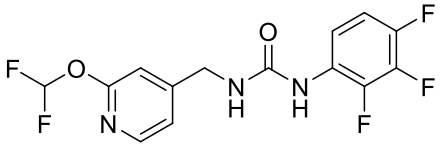
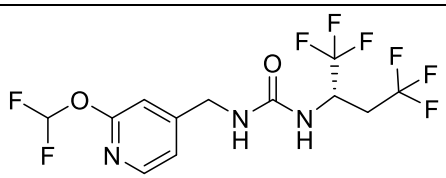
| | | |
|---|---|---|
| | fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea | |
| 214 | 1-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 217 | 1-[[2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea |  |
| 218 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(6-metilpiridin-2-il)urea |  |
| 220 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 226 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[2-(trifluorometil)oxan-4-il]urea |  |
| 228 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(1,1,1,3,3,3- |  |

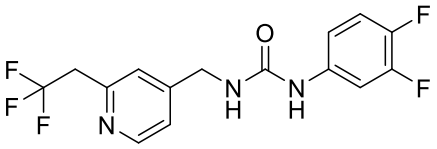
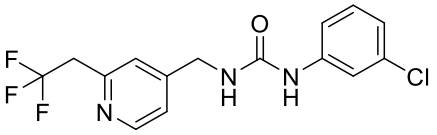
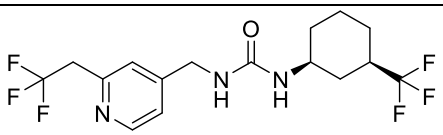
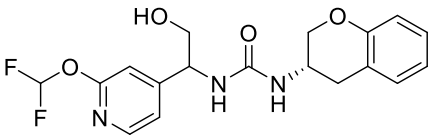
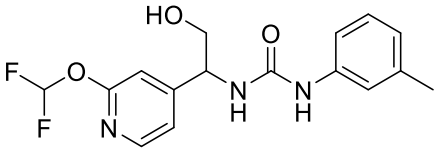
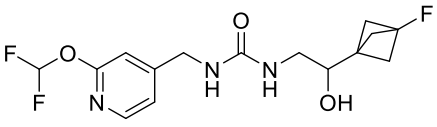
| | | |
|---|---|---|
| | hexafluoropropan-2-il)urea | |
| 229 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]urea |  |
| 230 | 1-[(1R)-1-(3,3-difluorociclobutil)-2,2-difluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 231 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 232 | 1-[3-(fluorometil)fenil]-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 237 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 240 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2- |  |

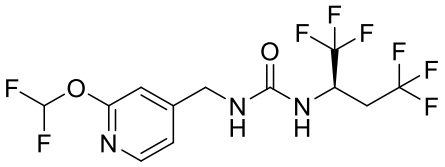
| | | |
|---|---|---|
| | hidroxietil]-3-(3,4-difluorofenil)urea | |
| 242 | 1-[(1S)-1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 244 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,5-difluorofenil)urea |  |
| 245 | 1-(2,5-difluorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 247 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,3-difluorofenil)urea |  |
| 248 | 1-(2,3-difluorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 249 | 1-(3,4-difluorofenil)-3-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 251 | 1-[dideuterio-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 252 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil]urea |  |
| 253 | 1-(diciclopropilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 254 | 1-[1-(3,3-difluorociclobutil)ciclopropil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 255 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S)-2-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 257 | 1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(2,2,2- |  |

| | | |
|---|---|---|
| | trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea | |
| 259 | 1-(3-clorofenil)-3-[1-[2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 260 | 1-[[2-(difluorometilsulfanil)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 261 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-3-metilfenil)urea |  |
| 263 | rel-1-(3-clorofenil)-3-[(1R)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 264 | 1-[3-(difluorometoxi)ciclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 265 | 1-[(1s,3s)-3-(difluorometoxi)ciclobutil]-3-[[2- |  |

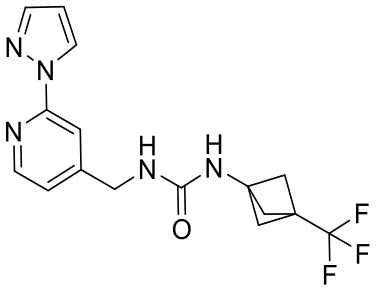
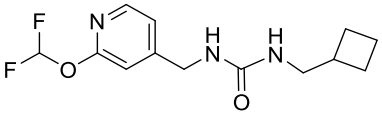
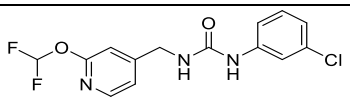
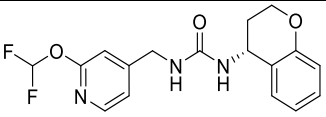
| | | |
|---|---|---|
| | (difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea | |
| 267 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]urea |  |
| 268 | 1-[2-(difluorometoxi)propil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 270 | 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 271 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S,6R)-3,3-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |
| 272 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,3,4-trifluorofenil)urea |  |
| 273 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3- |  |

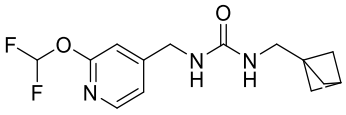
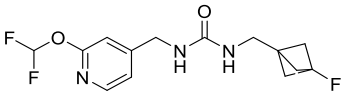
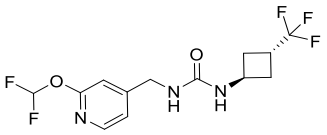
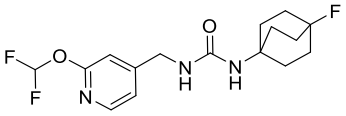
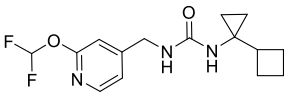
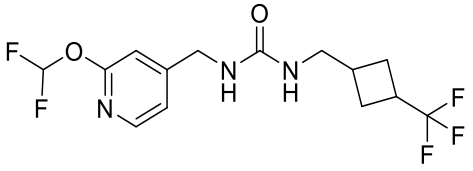
| | | |
|---|---|---|
| | [(2S)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea | |
| 274 | 1-(3,4-difluorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 275 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 276 | 1-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 278 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-[(3S)-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il]urea |  |
| 280 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(3-metilfenil)urea |  |
| 289 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[2-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]penta |  |

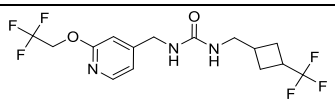
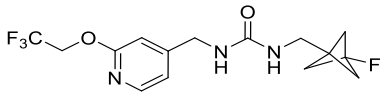
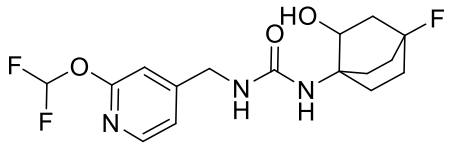
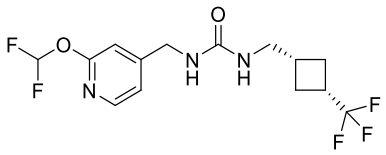
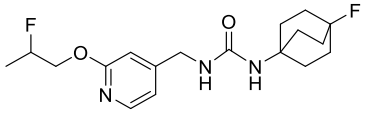
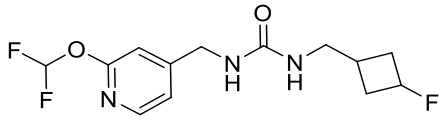
| | | |
|---|---|---|
| | nil)-2-hidroxietil]urea | |
| 294 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2R)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea |  |

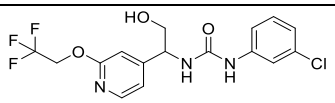
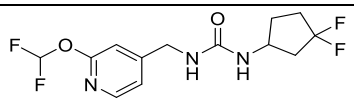
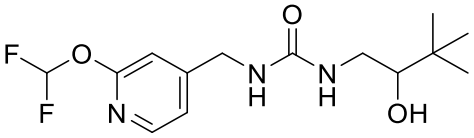
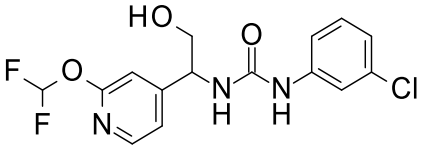
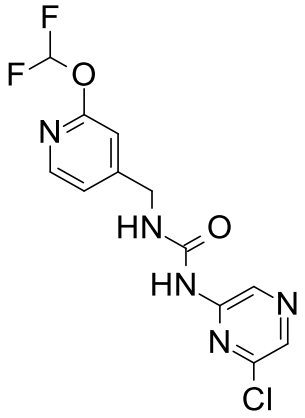
En otra forma de realización preferida, los compuestos de fórmula (I) o fórmula (I') se seleccionan de la Tabla 3 ($EC_{50}$ de Kv7.2 <1µM y selectividad >30x).

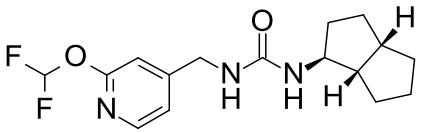
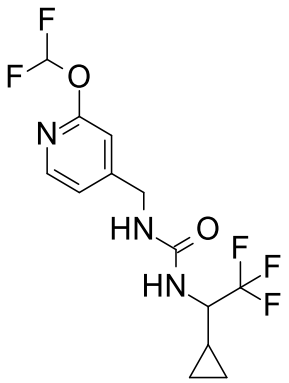
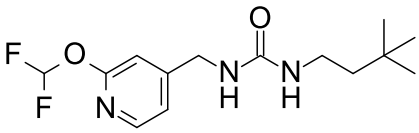
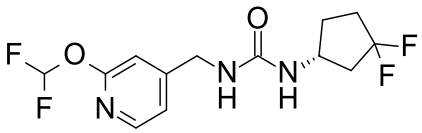
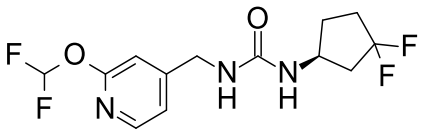
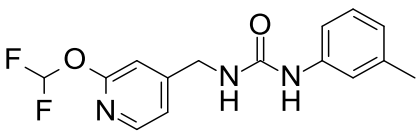
Tabla 3

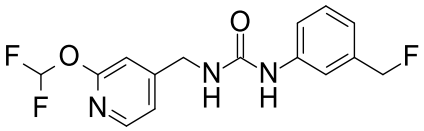
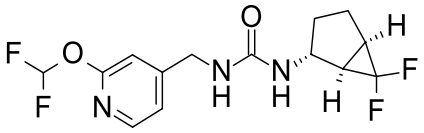
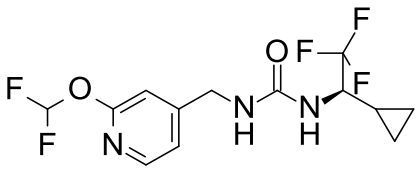
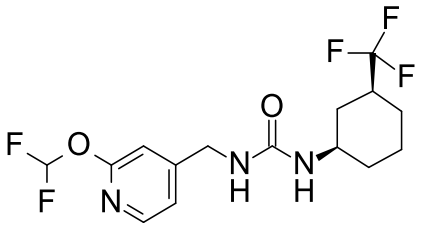
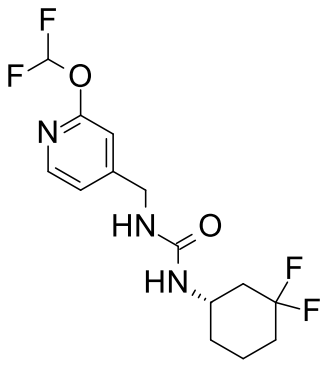
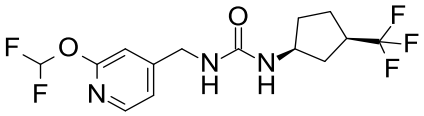
| | | |
|---|---|---|
| 6 | 1-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]-3-[3-(trifluorometil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]urea |  |
| 13 | 1-(ciclobutilometil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 22 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 23 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(4R)-3,4-dihidro- |  |

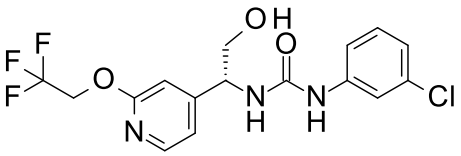
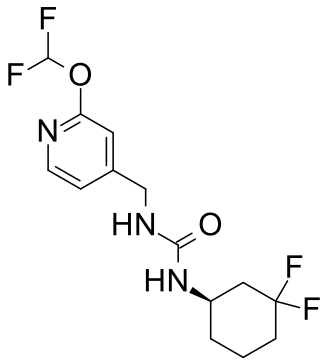
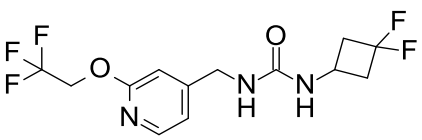
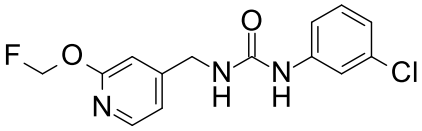
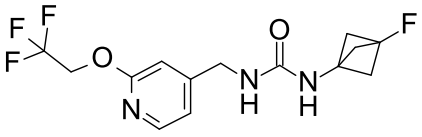
| | | |
|---|---|---|
| | 2H-cromen-4-il]urea | |
| 31 | 1-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 32 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]urea |  |
| 42 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 48 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 50 | 1-(1-ciclobutilciclopropil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 62 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3- |  |

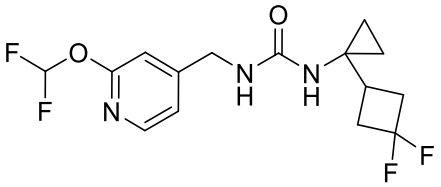
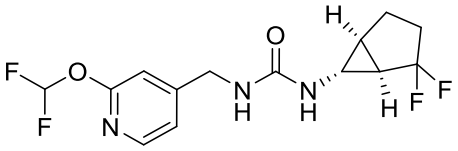
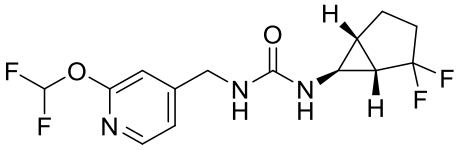
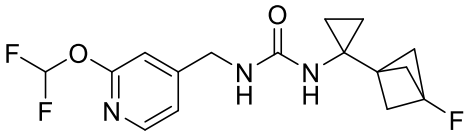
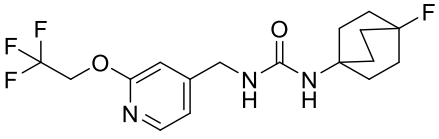
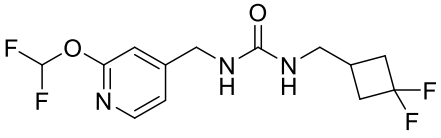
| | | |
|---|---|---|
| | [[3-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea | |
| 71 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 75 | 1-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]lurea |  |
| 82 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-2-hidroxi-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 87 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(1r,3r)-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 88 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 89 | 1-[[2-(difluorometoxi)piri |  |

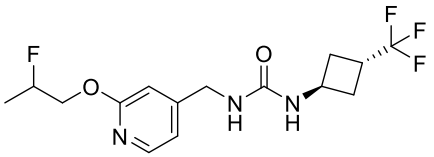
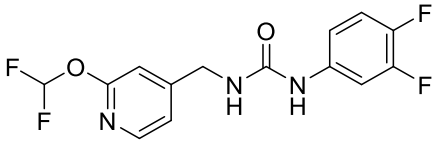
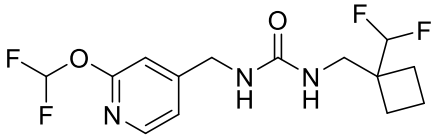
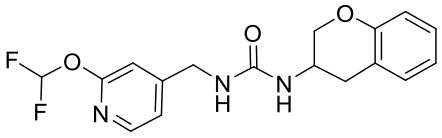
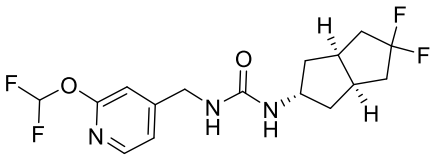
| | | |
|---|---|---|
| | din-4-il]metil]-3-[(3-fluorociclobutil)metil]urea | |
| 92 | 1-(3-clorofenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 93 | 1-(3,3-difluorociclopentil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 95 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)urea |  |
| 97 | 1-(3-clorofenil)-3-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 98 | 1-(6-cloropirazin-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

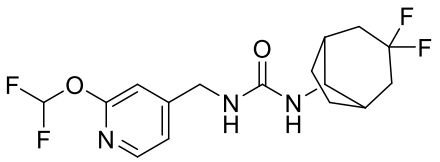
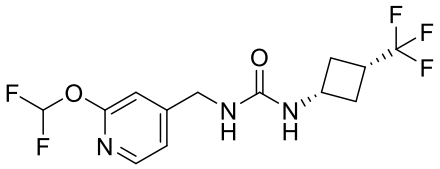
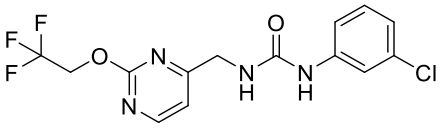
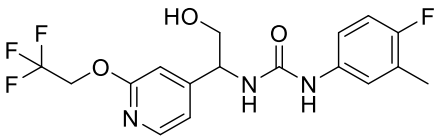
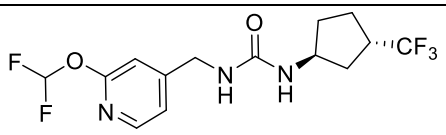
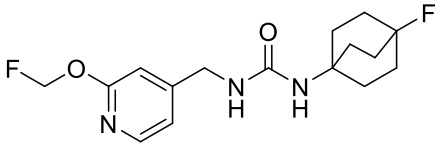
| | | |
|---|---|---|
| 103 | 1-[(1S,3aS,6aS)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-1-il]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 106 | 1-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 109 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,3-dimetilbutil)urea |  |
| 115 | 1-[(1R)-3,3-difluorociclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 116 | 1-[(1S)-3,3-difluorociclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 126 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metilfenil)urea |  |

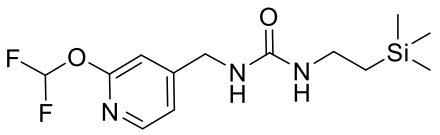
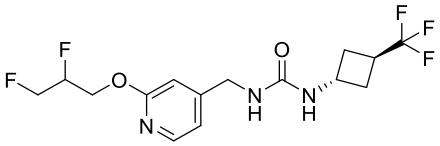
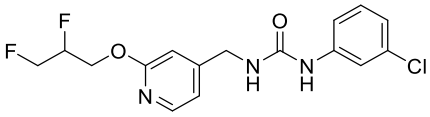
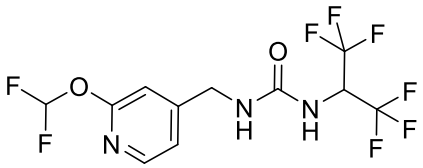
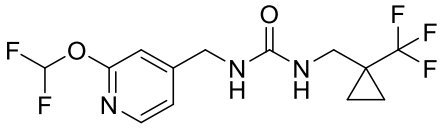
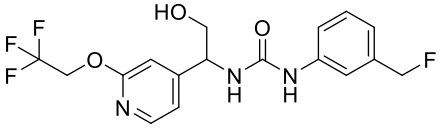
| | | |
|---|---|---|
| 132 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(fluorometil)fenil]urea |  |
| 133 | 1-[(1R,2R,5R)-6,6-difluoro-2-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 134 | 1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 138 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexil]urea |  |
| 140 | 1-[(1S)-3,3-difluorociclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 144 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3- |  |

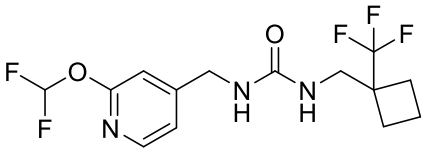
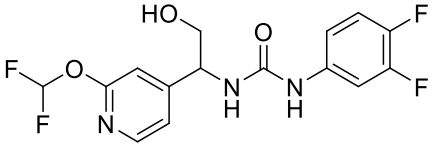
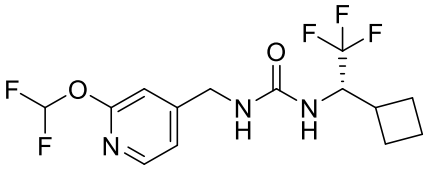
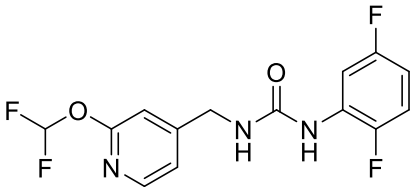
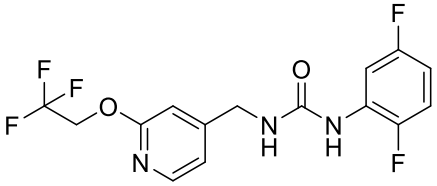
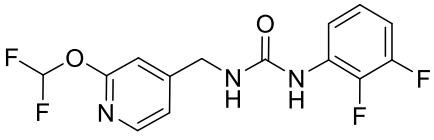
| | | |
|---|---|---|
| | [(1S,3R)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea | |
| 145 | 1-(3-clorofenil)-3-[(1R)-2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 149 | 1-[(1R)-3,3-difluorociclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 157 | 1-(3,3-difluorociclobutil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 164 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 168 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

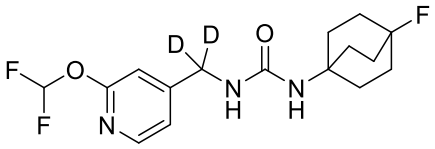
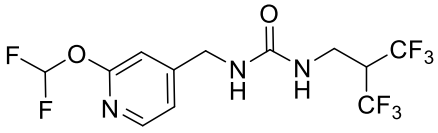
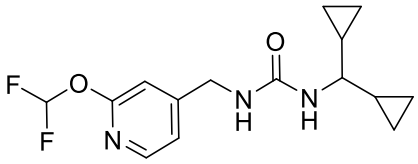
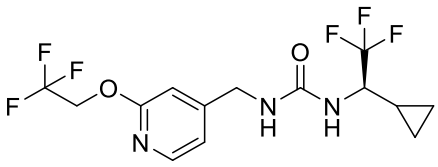
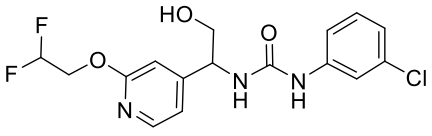
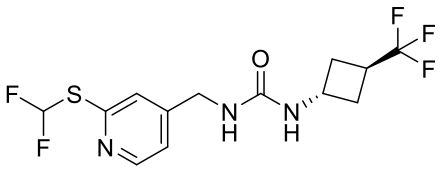
| | | |
|---|---|---|
| 171 | 1-[1-(3,3-difluorociclobutil)ciclopropil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 172 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S,6R)-2,2-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |
| 174 | 1-[(1S,5R,6S)-2,2-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 177 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)ciclopropil]urea |  |
| 180 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 181 | 1-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-3-[[2-(difluorometoxi)piri |  |

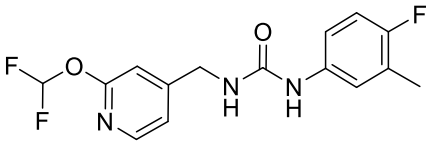
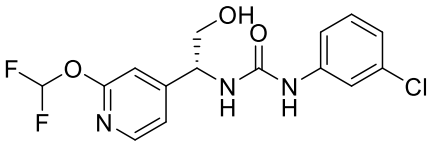
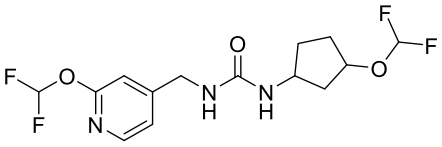
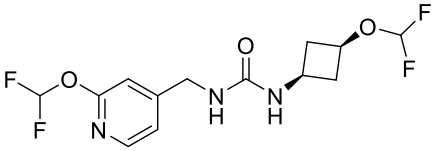
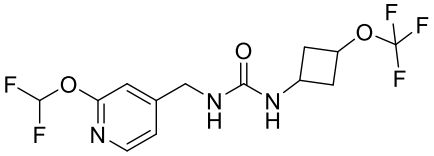
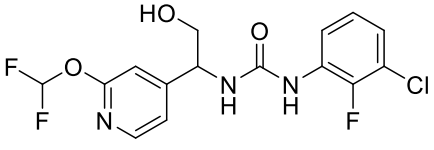
| | | |
|---|---|---|
| | din-4-il]metil]urea | |
| 183 | 1-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 186 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,4-difluorofenil)urea |  |
| 191 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(difluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 192 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)urea |  |
| 195 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2r,3aR,6aS)-5,5-difluoro-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pentalen-2-il]urea |  |

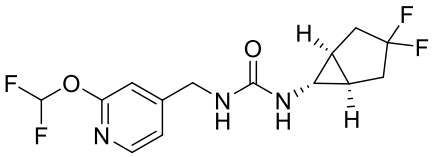
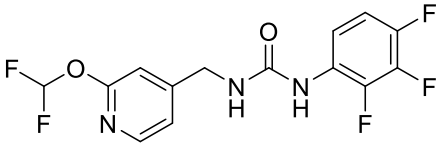
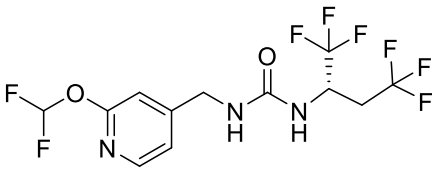
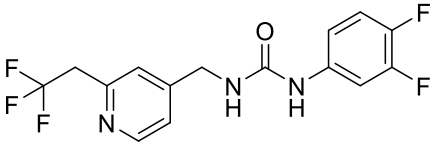
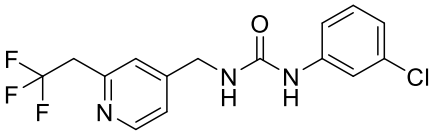
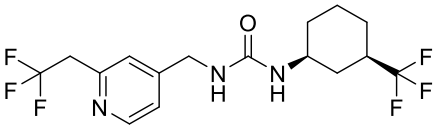
| | | |
|---|---|---|
| 197 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S)-3,3-difluoro-8-biciclo[3.2.1]octanil]urea |  |
| 198 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1s,3s)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 203 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metil]urea |  |
| 205 | 1-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 207 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 208 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

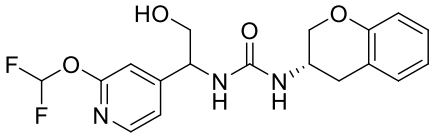
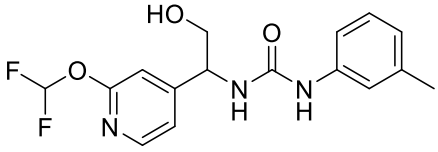
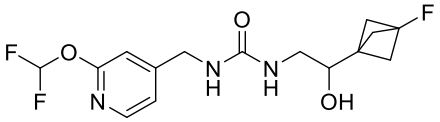
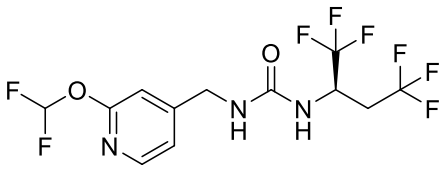
| | | |
|---|---|---|
| 212 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-trimetilsililetil)urea |  |
| 214 | 1-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 220 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 228 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)urea |  |
| 229 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]urea |  |
| 232 | 1-[3-(fluorometil)fenil]-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 237 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 240 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(3,4-difluorofenil)urea |  |
| 242 | 1-[(1S)-1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 244 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,5-difluorofenil)urea |  |
| 245 | 1-(2,5-difluorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 247 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,3-difluorofenil)urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 251 | 1-[dideuterio-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 252 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil]urea |  |
| 253 | 1-(diciclopropilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 257 | 1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 259 | 1-(3-clorofenil)-3-[1-[2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 260 | 1-[[2-(difluorometilsulfanil)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3- |  |

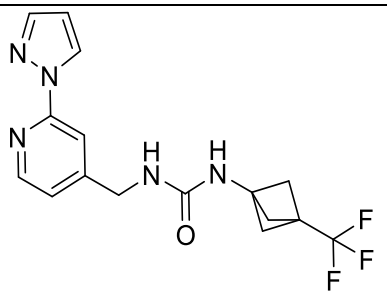
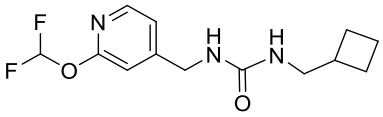
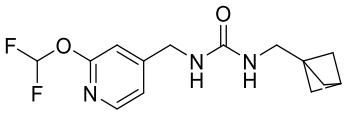
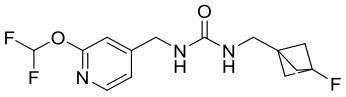
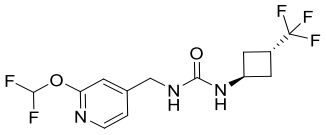
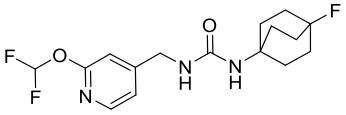
| | | |
|---|---|---|
| | (trifluorometil)ciclobutil]urea | |
| 261 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-3-metilfenil)urea |  |
| 263 | rel-1-(3-clorofenil)-3-[(1R)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 264 | 1-[3-(difluorometoxi)ciclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 265 | 1-[(1s,3s)-3-(difluorometoxi)ciclobutil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 267 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]urea |  |
| 270 | 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2- |  |

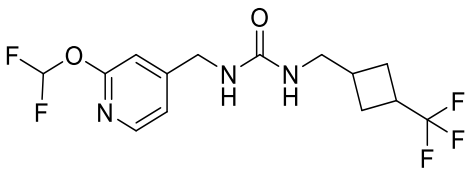
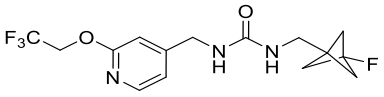
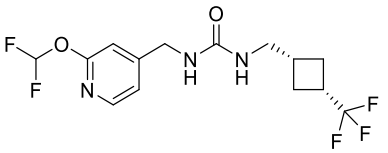
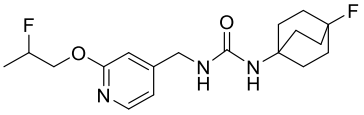
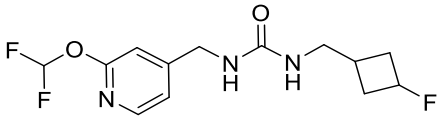
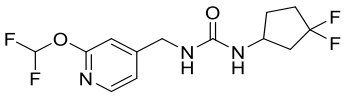
| | | |
|---|---|---|
| | hidroxietil]urea | |
| 271 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S,6R)-3,3-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |
| 272 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,3,4-trifluorofenil)urea |  |
| 273 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2S)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea |  |
| 274 | 1-(3,4-difluorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 275 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 276 | 1-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin- |  |

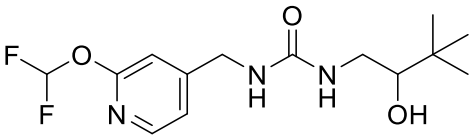
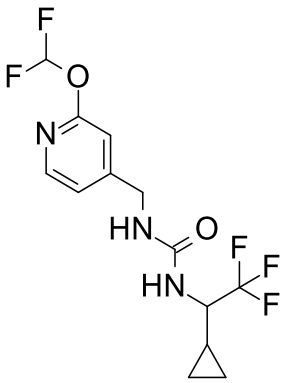
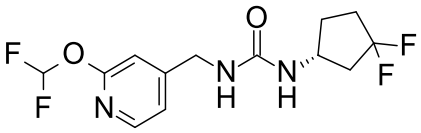
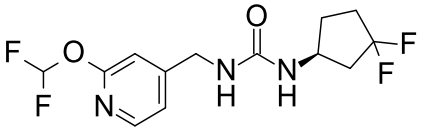
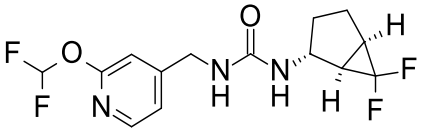
| | | |
|---|---|---|
| | 4-il]metil]urea | |
| 278 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-[(3S)-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il]urea |  |
| 280 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(3-metilfenil)urea |  |
| 289 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[2-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-hidroxietil]urea |  |
| 294 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2R)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea |  |

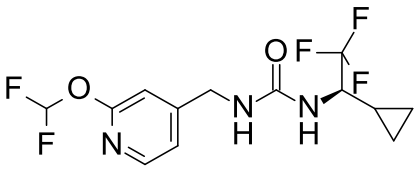
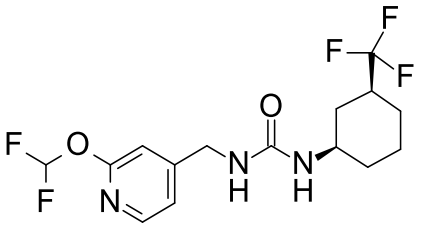
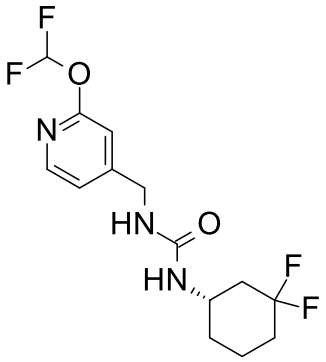
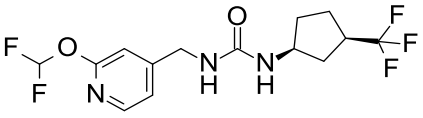
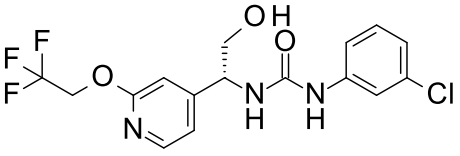
En otra forma de realización preferida, los compuestos de fórmula (I) o fórmula (I') se seleccionan de la Tabla 4 ($EC_{50}$ de Kv7.2 <1μM y selectividad >30x, y depuración microsómica <20).

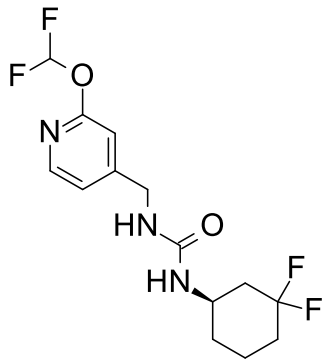
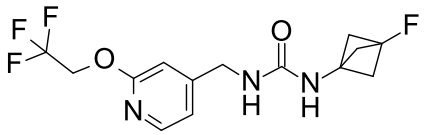
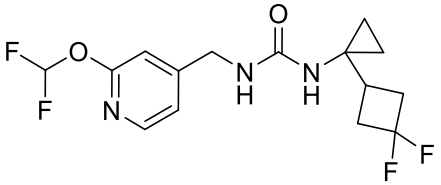
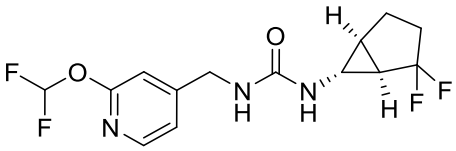
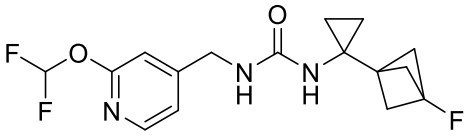
Tabla 4

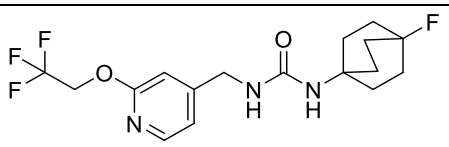
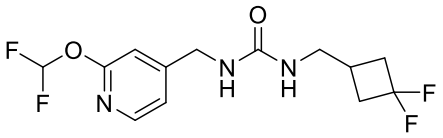
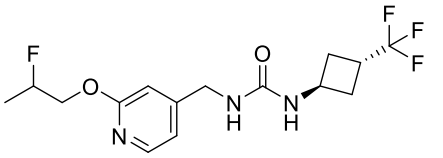
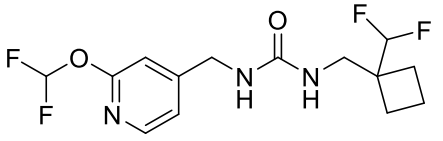
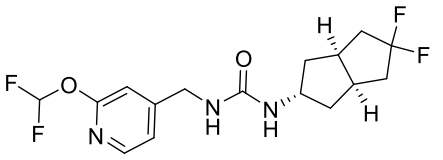
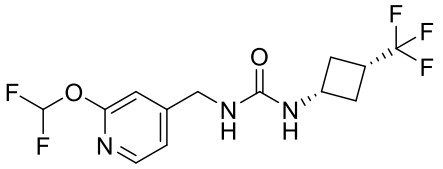
| | | |
|---|---|---|
| 6 | 1-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]-3-[3-(trifluorometil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]urea |  |
| 13 | 1-(ciclobutilometil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 31 | 1-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 32 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]urea |  |
| 42 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 48 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octani |  |

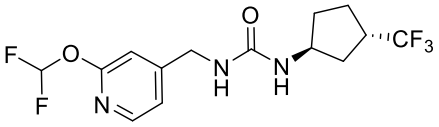
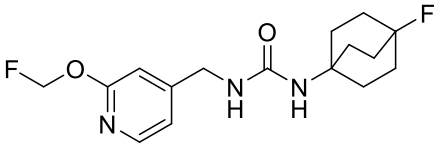
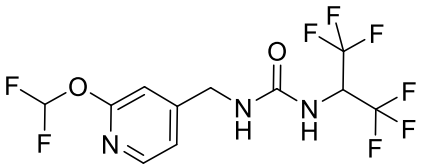
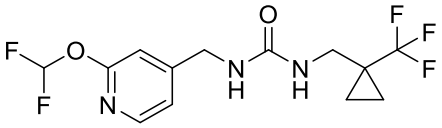
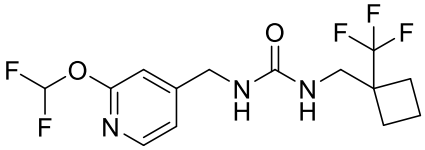
| | | |
|---|---|---|
| | l)urea | |
| 62 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 75 | 1-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]lurea |  |
| 87 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(1r,3r)-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 88 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 89 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3-fluorociclobutil)metil]urea |  |
| 93 | 1-(3,3-difluorociclopentil)-3-[[2- |  |

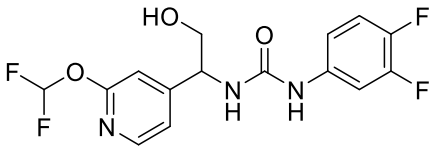
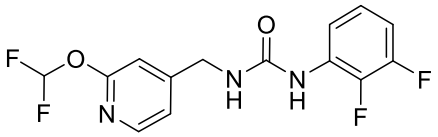
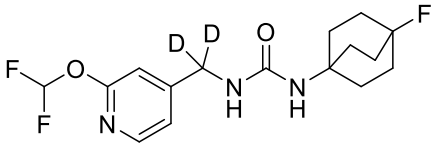
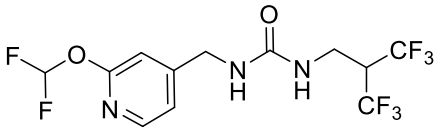
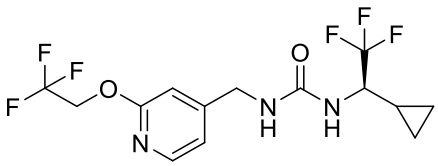
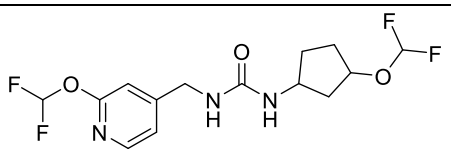
| | | |
|---|---|---|
| | (difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea | |
| 95 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)urea |  |
| 106 | 1-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 115 | 1-[(1R)-3,3-difluorociclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 116 | 1-[(1S)-3,3-difluorociclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 133 | 1-[(1R,2R,5R)-6,6-difluoro-2-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

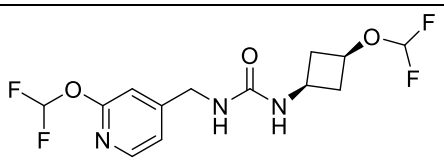
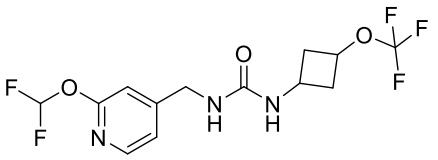
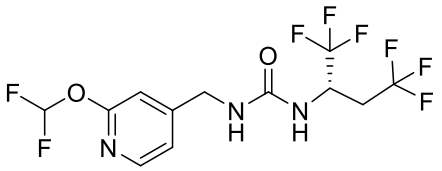
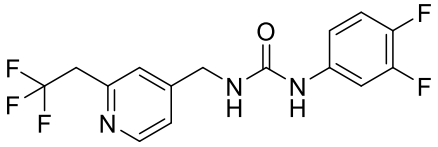
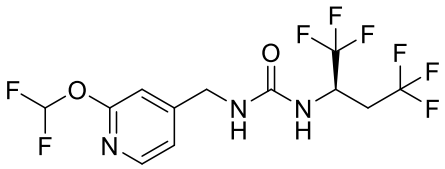
| | | |
|---|---|---|
| 134 | 1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 138 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexil]urea |  |
| 140 | 1-[(1S)-3,3-difluorociclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 144 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,3R)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 145 | 1-(3-clorofenil)-3-[(1R)-2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 149 | 1-[(1R)-3,3-difluorociclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 168 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 171 | 1-[1-(3,3-difluorociclobutil)ciclopropil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 172 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S,6R)-2,2-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |
| 177 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)ciclopropil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 180 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 181 | 1-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 183 | 1-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 191 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(difluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 195 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2r,3aR,6aS)-5,5-difluoro-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pentalen-2-il]urea |  |
| 198 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3- |  |

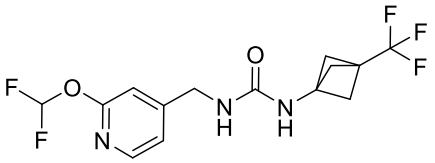
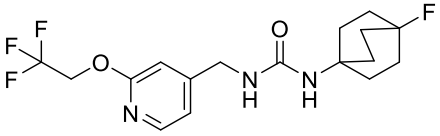
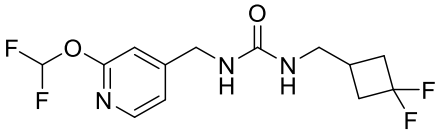
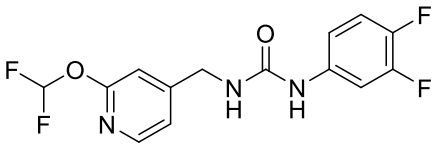
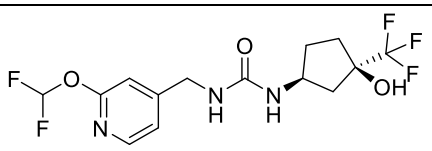
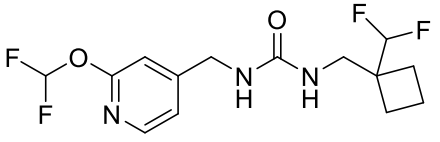
| | | |
|---|---|---|
| | [(1s,3s)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea | |
| 207 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 208 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 228 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)urea |  |
| 229 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]urea |  |
| 237 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |

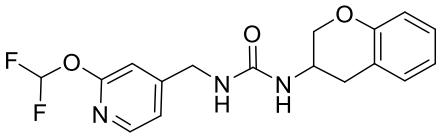
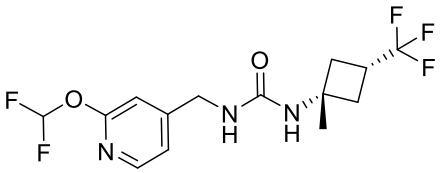
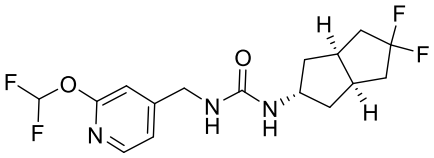
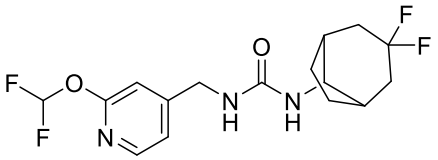
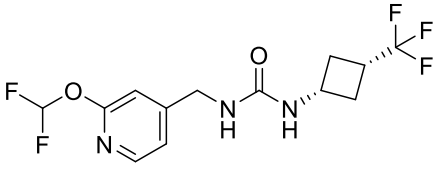
| | | |
|---|---|---|
| 240 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(3,4-difluorofenil)urea |  |
| 247 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,3-difluorofenil)urea |  |
| 251 | 1-[dideuterio-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 252 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil]urea |  |
| 257 | 1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 264 | 1-[3-(difluorometoxi)ciclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

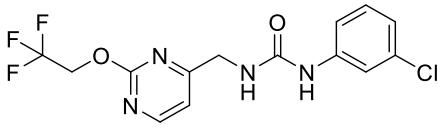
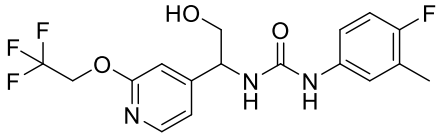
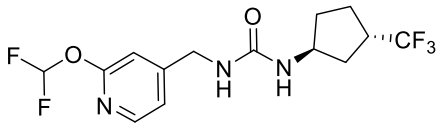
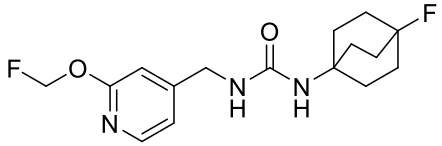
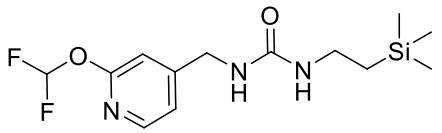
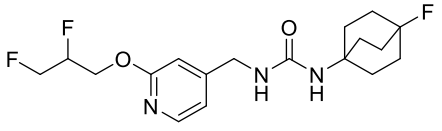
| | | |
|---|---|---|
| 265 | 1-[(1s,3s)-3-(difluorometoxi)ciclobutil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 267 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]urea |  |
| 273 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2S)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea |  |
| 274 | 1-(3,4-difluorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 294 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2R)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea |  |

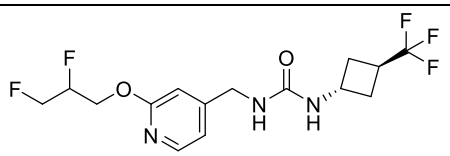
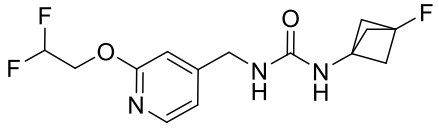
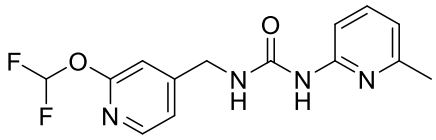
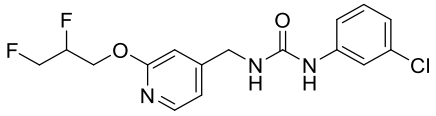
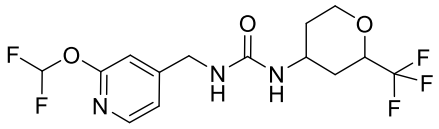
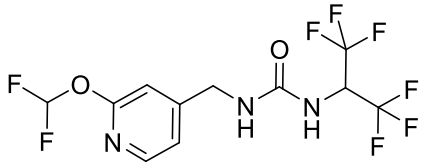
En otra forma de realización preferida, los compuestos de fórmula (I) o fórmula (I') se seleccionan de la Tabla 5.

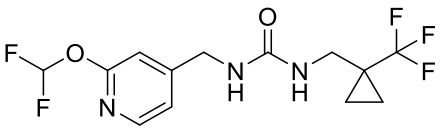
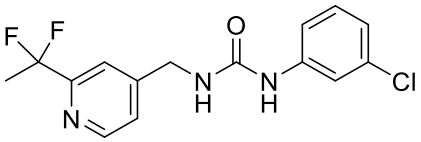
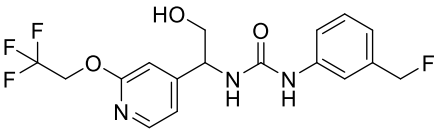
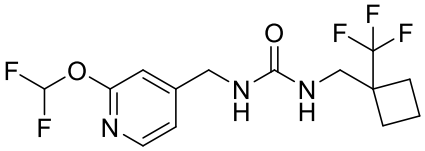
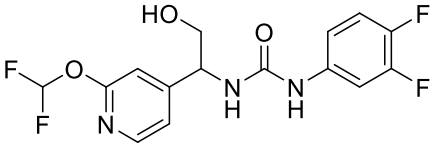
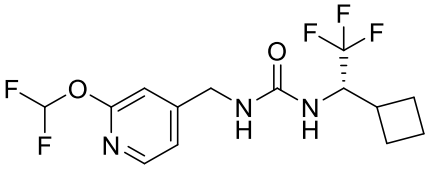
Tabla 5

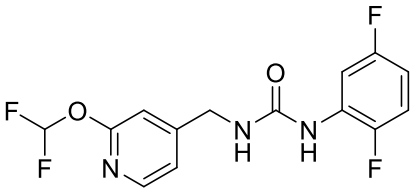
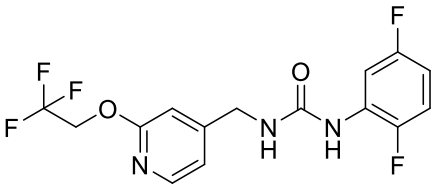
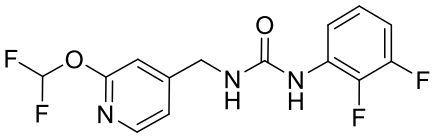
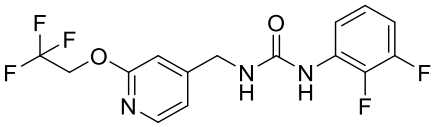
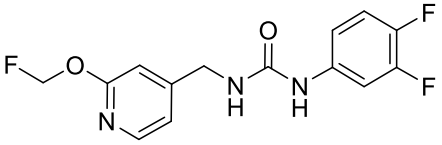
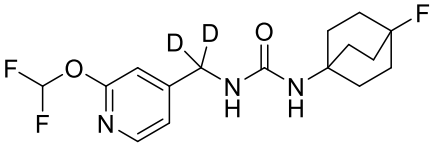
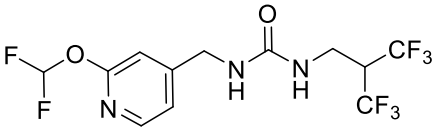
| | | |
|---|---|---|
| 178 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]urea |  |
| 180 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 181 | 1-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 186 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,4-difluorofenil)urea |  |
| 187 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 191 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(difluorometil)ciclob |  |

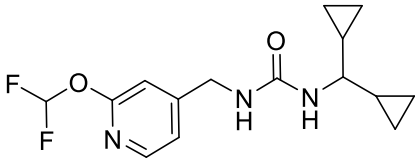
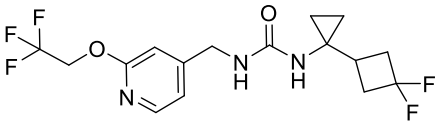
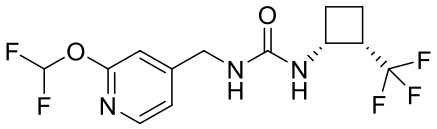
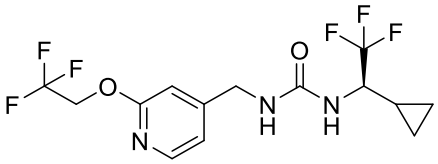
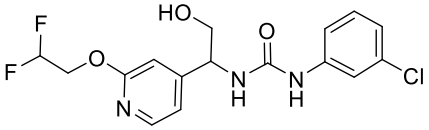
| | | |
|---|---|---|
| | util]metil]urea | |
| 192 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)urea |  |
| 194 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-1-metil-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 195 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2r,3aR,6aS)-5,5-difluoro-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pentalen-2-il]urea |  |
| 197 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S)-3,3-difluoro-8-biciclo[3.2.1]octanil]urea |  |
| 198 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1s,3s)-3- |  |

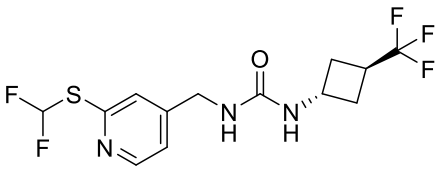
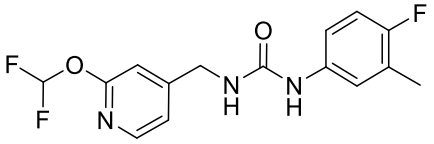
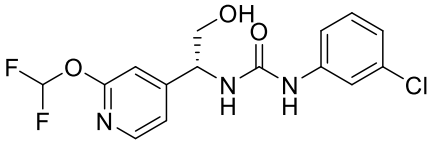
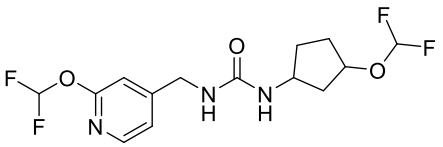
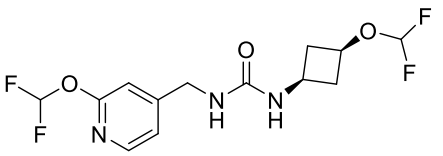
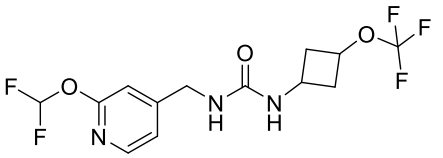
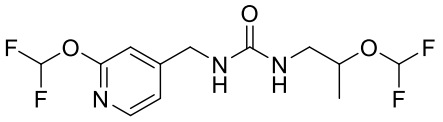
| | | |
|---|---|---|
| | (trifluorometil)ciclobutil]urea | |
| 203 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metil]urea |  |
| 205 | 1-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 207 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 208 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 212 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-trimetilsililetil)urea |  |
| 213 | 1-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |

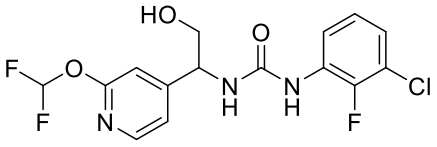
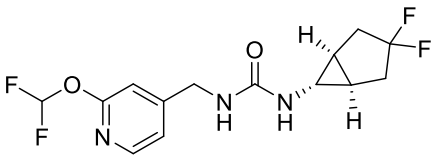
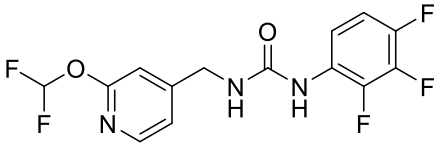
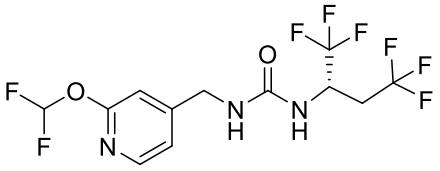
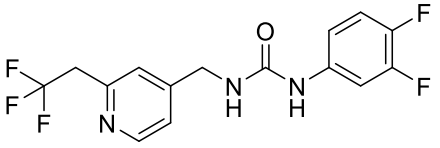
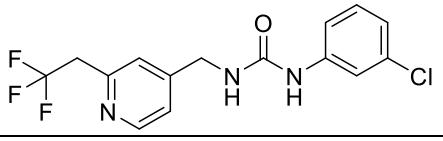
| | | |
|---|---|---|
| 214 | 1-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 217 | 1-[[2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea |  |
| 218 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(6-metilpiridin-2-il)urea |  |
| 220 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 226 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[2-(trifluorometil)oxan-4-il]urea |  |
| 228 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)urea |  |

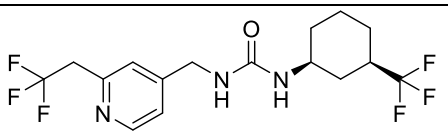
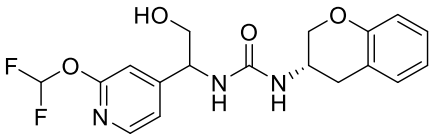
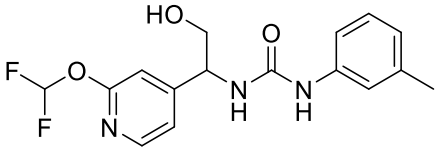
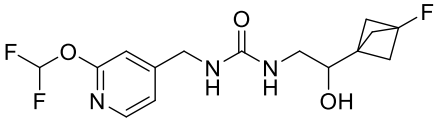
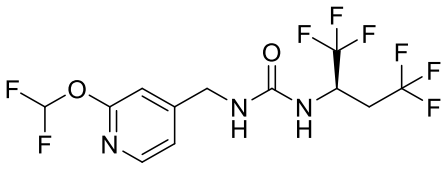
| | | |
|---|---|---|
| 229 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]urea |  |
| 231 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 232 | 1-[3-(fluorometil)fenil]-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 237 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 240 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(3,4-difluorofenil)urea |  |
| 242 | 1-[(1S)-1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 244 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,5-difluorofenil)urea |  |
| 245 | 1-(2,5-difluorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 247 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,3-difluorofenil)urea |  |
| 248 | 1-(2,3-difluorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 249 | 1-(3,4-difluorofenil)-3-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 251 | 1-[dideuterio-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 252 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3- |  |

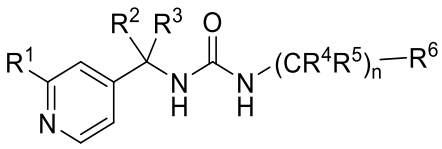
| | | |
|---|---|---|
| | [3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil]urea | |
| 253 | 1-(diciclopropilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 254 | 1-[1-(3,3-difluorociclobutil)ciclopropil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 255 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S)-2-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 257 | 1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 259 | 1-(3-clorofenil)-3-[1-[2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 260 | 1-[[2-(difluorometilsulfanil)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 261 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-3-metilfenil)urea |  |
| 263 | rel-1-(3-clorofenil)-3-[(1R)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 264 | 1-[3-(difluorometoxi)ciclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 265 | 1-[(1s,3s)-3-(difluorometoxi)ciclobutil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 267 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]urea |  |
| 268 | 1-[2-(difluorometoxi)pro |  |

| | | |
|---|---|---|
| | pil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea | |
| 270 | 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 271 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S,6R)-3,3-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |
| 272 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,3,4-trifluorofenil)urea |  |
| 273 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2S)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea |  |
| 274 | 1-(3,4-difluorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 275 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(2,2,2- |  |

| | | |
|---|---|---|
| | trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea | |
| 276 | 1-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 278 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-[(3S)-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il]urea |  |
| 280 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(3-metilfenil)urea |  |
| 289 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[2-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-hidroxietil]urea |  |
| 294 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2R)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea |  |

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de haloalcoxi $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$ y haloalquiltio $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio e hidroxialquil $C_{1-6}$;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, hidroxi e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

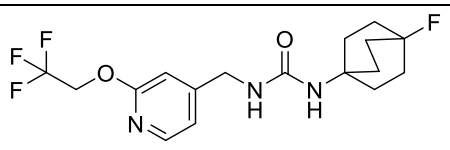
$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

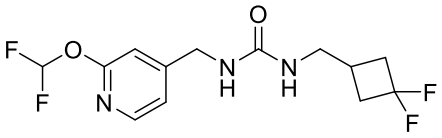
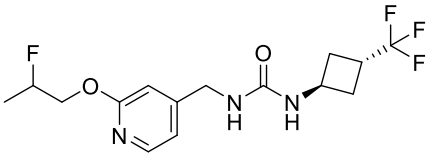
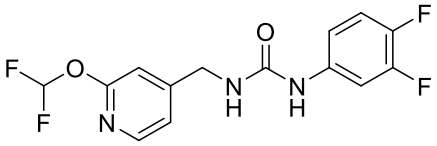
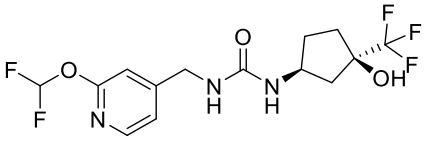
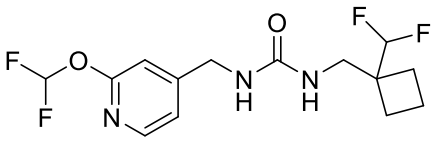
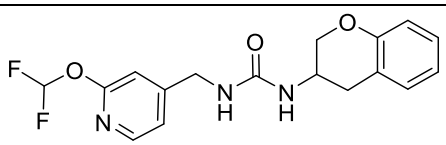
$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 3-10 miembros, fenilo, Si(alquil $C_{1-6}$)$_3$, haloalcoxi $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

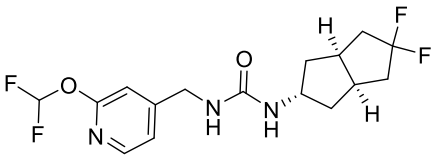
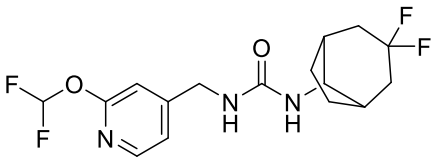
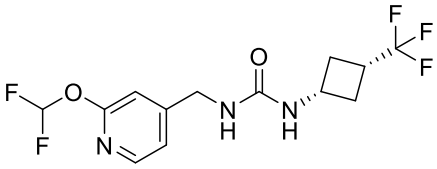
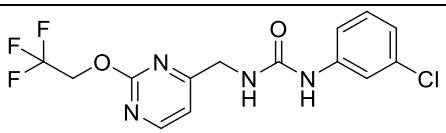
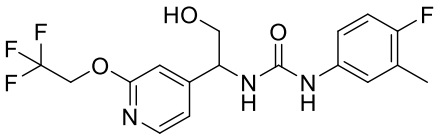
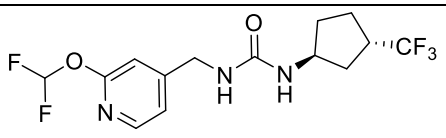
n es 0, 1 o 2.

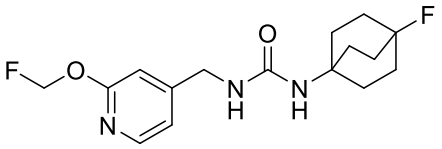
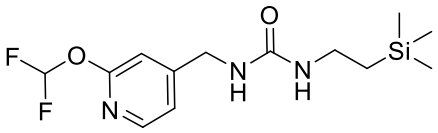
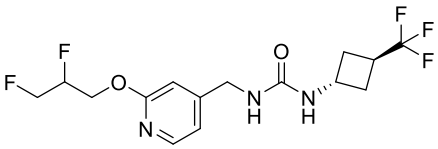
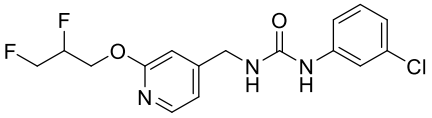
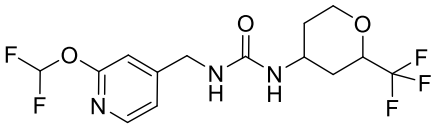
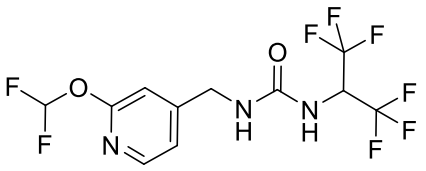
En otra forma de realización más preferida, los compuestos de fórmula (I) o fórmula (I') se seleccionan de la Tabla 6.

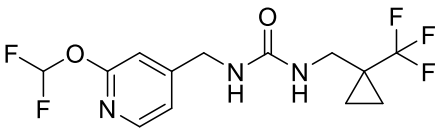
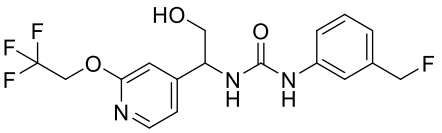
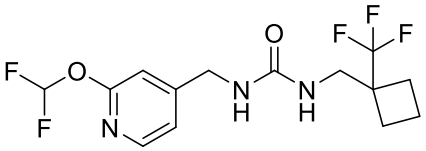
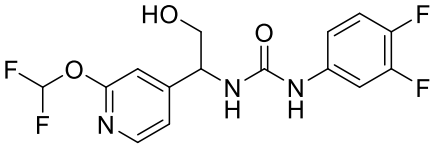
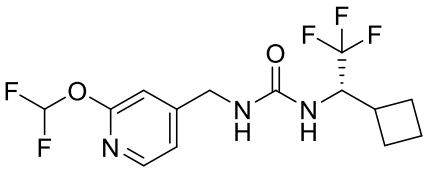
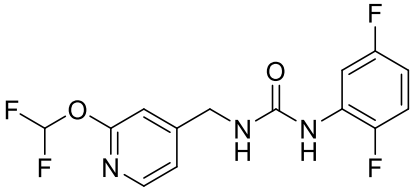
Tabla 6

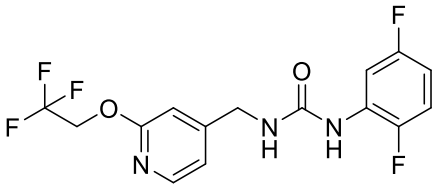
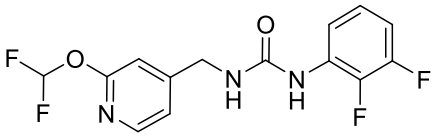
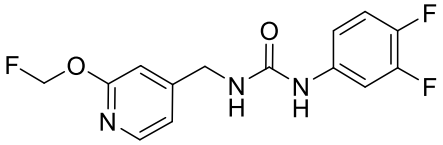
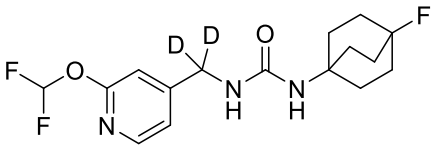
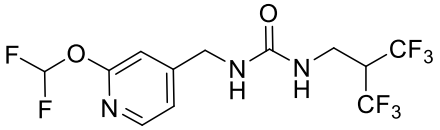
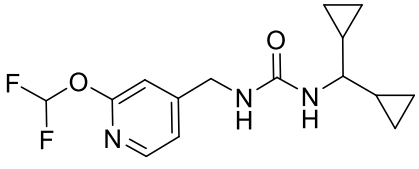
| | | |
|---|---|---|
| 180 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

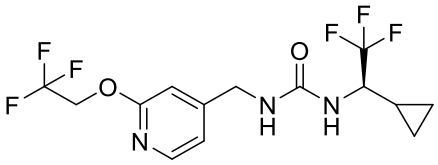
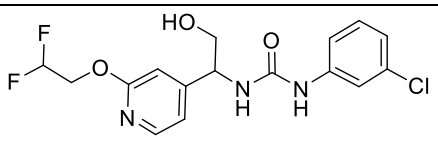
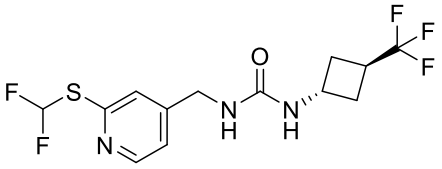
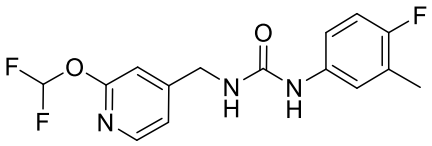
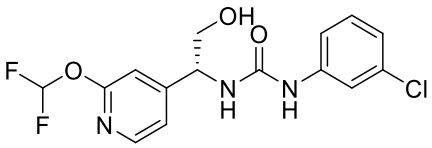
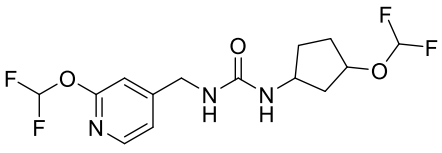
| | | |
|---|---|---|
| 181 | 1-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 183 | 1-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 186 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,4-difluorofenil)urea |  |
| 187 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 191 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(difluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 192 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)urea |  |

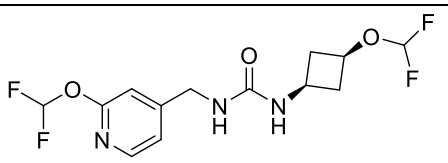
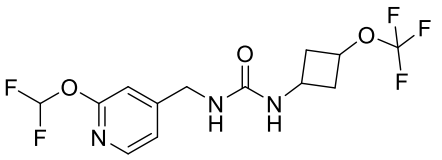
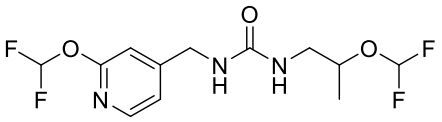
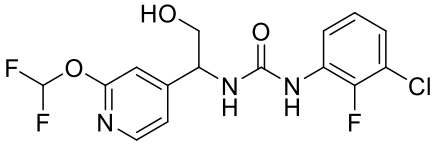
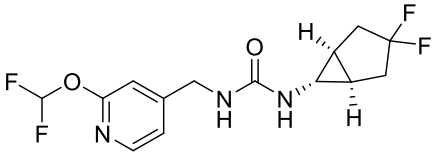
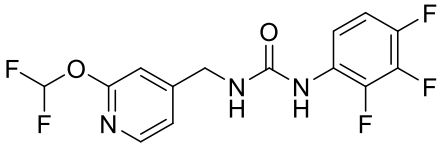
| | | |
|---|---|---|
| 195 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2r,3aR,6aS)-5,5-difluoro-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pentalen-2-il]urea |  |
| 197 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S)-3,3-difluoro-8-biciclo[3.2.1]octanil]urea |  |
| 198 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1s,3s)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 203 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metil]urea |  |
| 205 | 1-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 207 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3- |  |

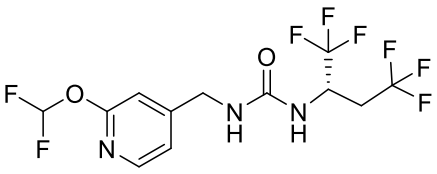
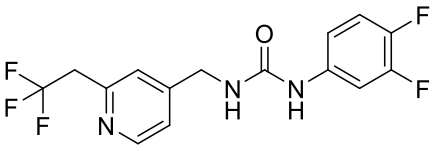
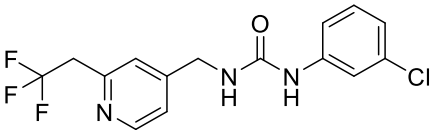
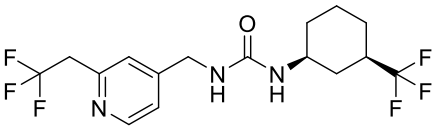
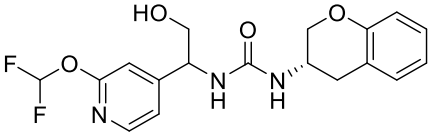
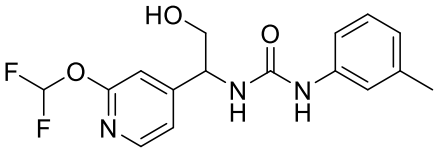
| | | |
|---|---|---|
| | [(1S,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea | |
| 208 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 212 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-trimetilsililetil)urea |  |
| 214 | 1-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 220 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 226 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[2-(trifluorometil)oxan-4-il]urea |  |
| 228 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)urea |  |

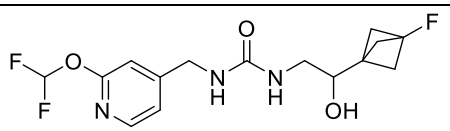
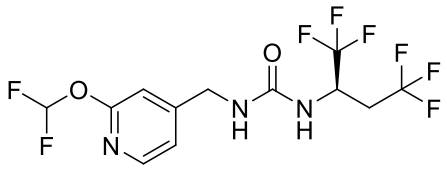
| | | |
|---|---|---|
| 229 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]urea |  |
| 232 | 1-[3-(fluorometil)fenil]-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 237 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 240 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(3,4-difluorofenil)urea |  |
| 242 | 1-[(1S)-1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 244 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,5-difluorofenil)urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 245 | 1-(2,5-difluorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 247 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,3-difluorofenil)urea |  |
| 249 | 1-(3,4-difluorofenil)-3-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 251 | 1-[dideuterio-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 252 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil]urea |  |
| 253 | 1-(diciclopropilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

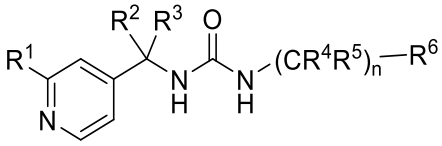
| | | |
|---|---|---|
| 257 | 1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 259 | 1-(3-clorofenil)-3-[1-[2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 260 | 1-[[2-(difluorometilsulfanil)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 261 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-3-metilfenil)urea |  |
| 263 | rel-1-(3-clorofenil)-3-[(1R)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 264 | 1-[3-(difluorometoxi)ciclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 265 | 1-[(1s,3s)-3-(difluorometoxi)ciclobutil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 267 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]urea |  |
| 268 | 1-[2-(difluorometoxi)propil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 270 | 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 271 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S,6R)-3,3-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |
| 272 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,3,4-trifluorofenil)urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 273 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2S)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea |  |
| 274 | 1-(3,4-difluorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 275 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 276 | 1-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 278 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-[(3S)-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il]urea |  |
| 280 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(3-metilfenil)urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 289 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[2-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-hidroxietil]urea |  |
| 294 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2R)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea |  |

En una forma de realización más preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de haloalcoxi $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$ y haloalquiltio $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio e hidroxialquil $C_{1-6}$;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado e hidroxi; o

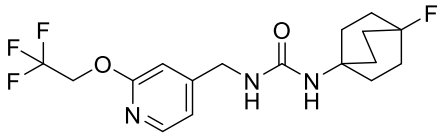
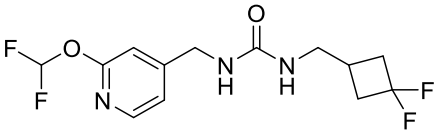
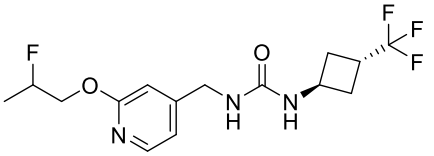
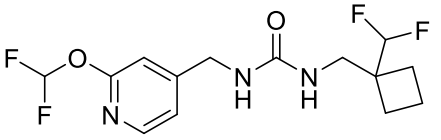
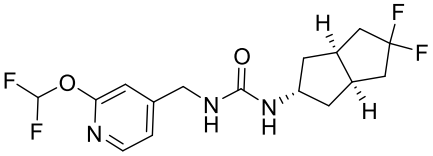
$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

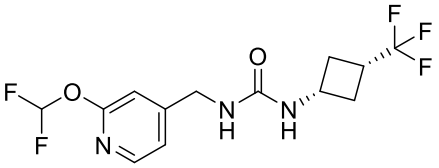
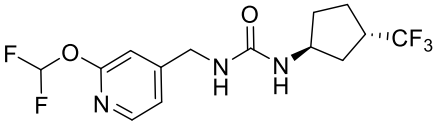
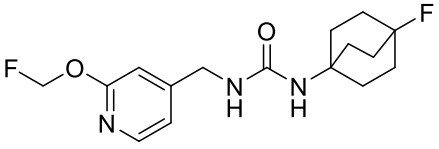
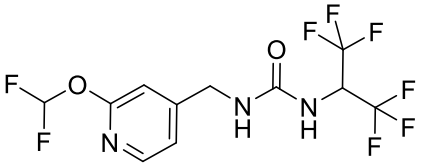
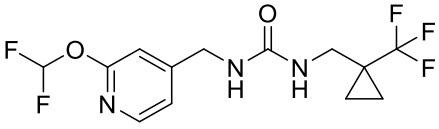
$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un cicloalquilo de 3-10 miembros, fenilo, Si(alquil $C_{1-6}$)$_3$, haloalcoxi $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres

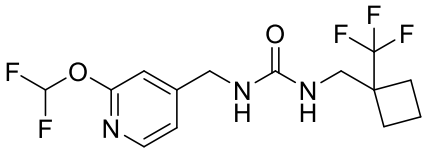
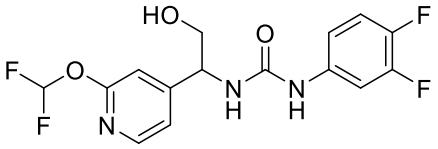
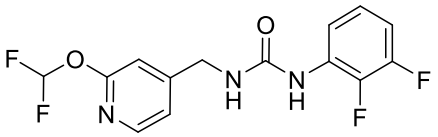
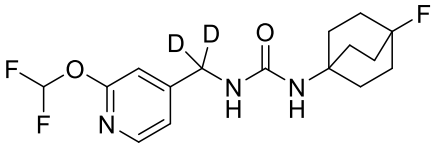
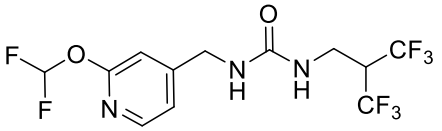
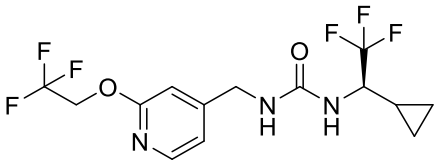
sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

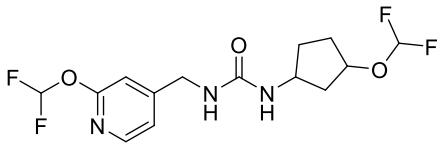
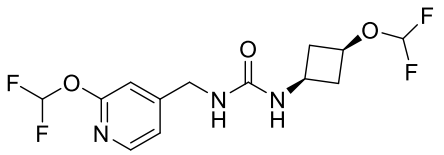
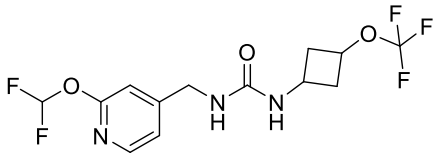
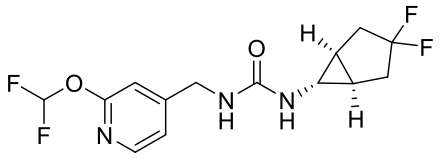
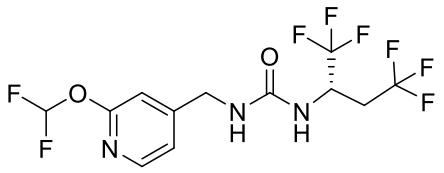
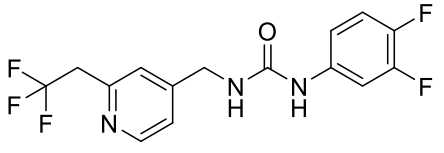
n es 0, 1 o 2.

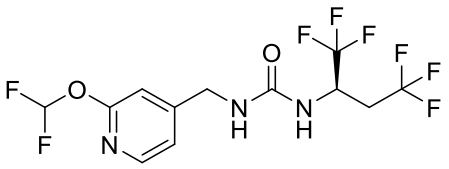
En otra forma de realización más preferida, los compuestos de fórmula (I) o fórmula (I') se seleccionan de la Tabla 7.

| | | |
|---|---|---|
| 180 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 181 | 1-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 183 | 1-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 191 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(difluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 195 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2r,3aR,6aS)-5,5-difluoro-2,3,3a,4,6,6a- |  |

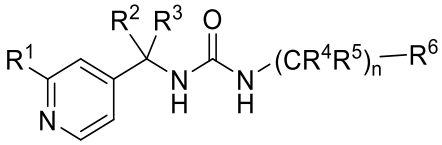
| | | |
|---|---|---|
| | hexahidro-1H-pentalen-2-il]urea | |
| 198 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1s,3s)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 207 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 208 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 228 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)urea |  |
| 229 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 237 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 240 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(3,4-difluorofenil)urea |  |
| 247 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,3-difluorofenil)urea |  |
| 251 | 1-[dideuterio-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 252 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil]urea |  |
| 257 | 1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 264 | 1-[3-(difluorometoxi)ciclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 265 | 1-[(1s,3s)-3-(difluorometoxi)ciclobutil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 267 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]urea |  |
| 271 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S,6R)-3,3-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |
| 273 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2S)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea |  |
| 274 | 1-(3,4-difluorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 294 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2R)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea |  |

En una forma de realización más preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de haloalcoxi $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio e hidroxialquil $C_{1-6}$;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, haloalquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, e hidroxi; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

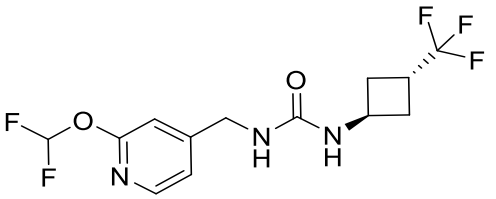
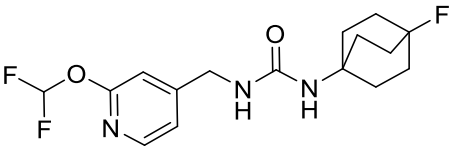
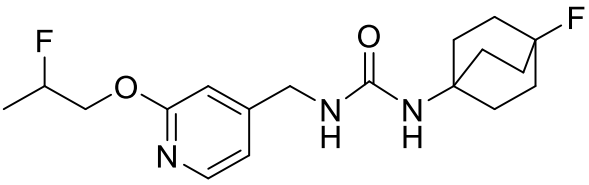
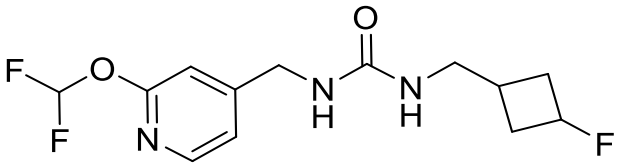
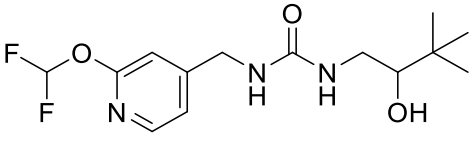
$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un cicloalquilo de 3-10 miembros y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

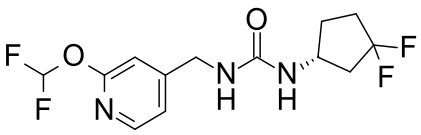
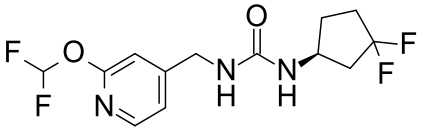
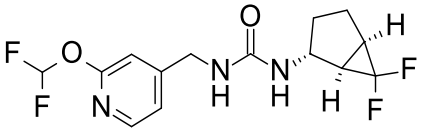
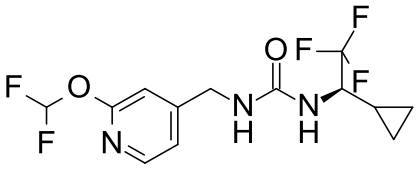
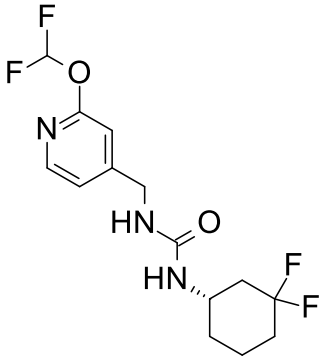
n es 0, 1 o 2.

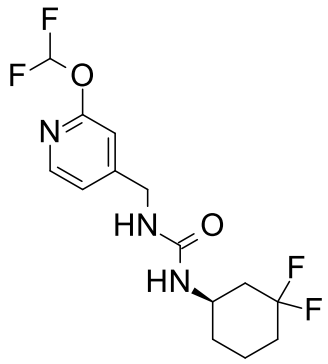
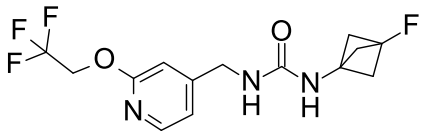
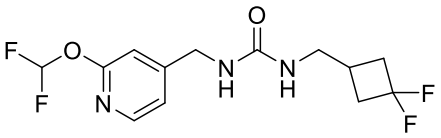
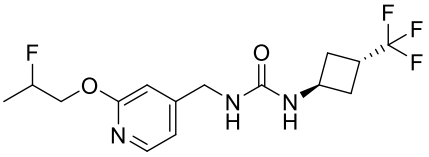
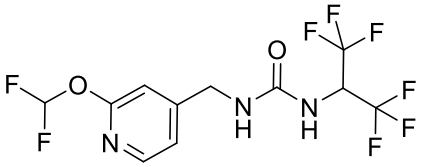
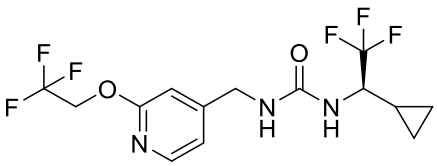
En otra forma de realización más preferida, los compuestos de fórmula (I) o fórmula

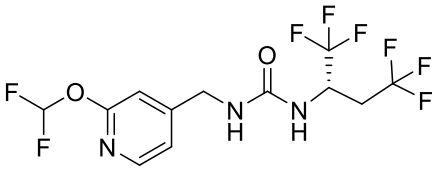
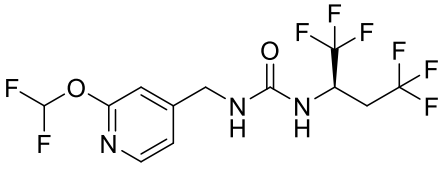
(I') se seleccionan de la Tabla 8.

Tabla 8

| | | |
|---|---|---|
| 42 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 48 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 88 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 89 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3-fluorociclobutil)metil]urea |  |
| 95 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 115 | 1-[(1R)-3,3-difluorociclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 116 | 1-[(1S)-3,3-difluorociclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 133 | 1-[(1R,2R,5R)-6,6-difluoro-2-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 134 | 1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 140 | 1-[(1S)-3,3-difluorociclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 149 | 1-[(1R)-3,3-difluorociclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 168 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 181 | 1-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 183 | 1-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 228 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)urea |  |
| 257 | 1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2- |  |

| | | |
|---|---|---|
| | (2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea | |
| 273 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2S)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea |  |
| 294 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2R)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea |  |

En cualquiera de las formas de realización descritas en la presente solicitud que se relacionan con un compuesto de la presente invención como se define en la presente, la forma de realización correspondiente se incorpora en la presente, por ejemplo, para compuestos seleccionados de cualquiera de las fórmulas (I'), (I*), (I**), (I),(II), (III), (IV) etc., o sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de estos y las respectivas formas de realización de uso médico. Cualquier forma de realización descrita en la presente se puede combinar con cualquier otra forma de realización en la medida en que no sea contradictorio.

Se descubrió que los compuestos que tienen una o más de las siguientes combinaciones de características muestran valores de $EC_{50}$ de Kv7.2 y/o relaciones de selectividad de Kv7.5_7.3/Kv7.2 particularmente beneficiosos.

Se descubrió que los compuestos que tienen una o más de las siguientes combinaciones de características muestran valores de $EC_{50}$ de Kv7.2 y/o relaciones de selectividad de Kv7.5_7.3/Kv7.2 particularmente beneficiosos en el rango de: $EC_{50}$<3µM, Select.>10x, $EC_{50}$<1µM, Select.>30x o $EC_{50}$<1µM, Select.>30x con una estabilidad metabólica favorable.

En una forma de realización preferida, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R_1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$ y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, cuyos heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En una forma de realización preferida, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R_1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$ y en donde $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

d) fenilo;

e) alquil $C_{1-6}$; y

e) haloalquil $C_{1-6}$;

que están todos opcionalmente sustituidos como se describe en la presente.

En una forma de realización preferida, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R_1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$ y en donde $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de

un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

que están todos opcionalmente sustituidos como se describe en la presente.

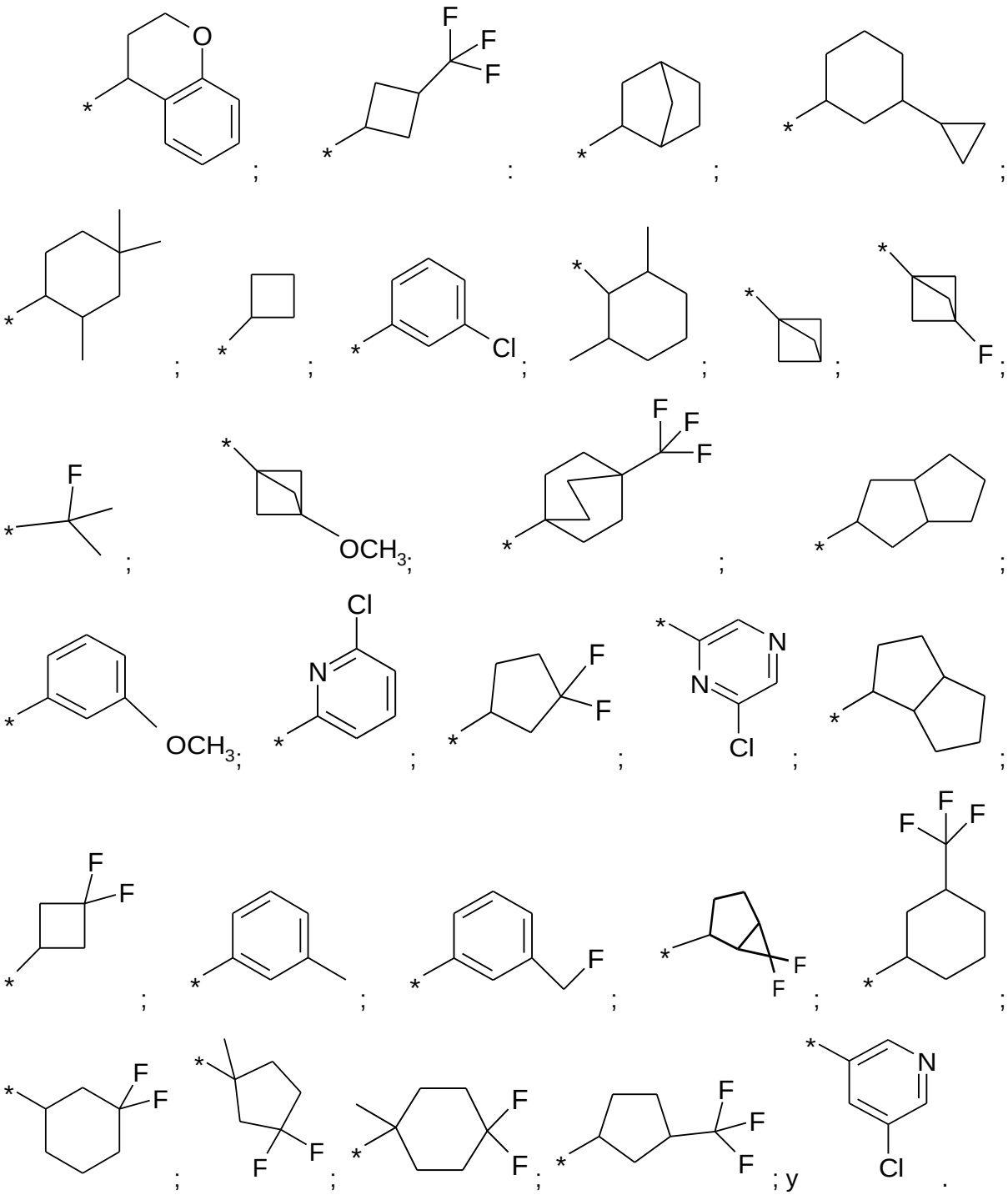
En una forma de realización preferida, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R_1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$ y en donde $R^6$ se selecciona de:

dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, que están opcionalmente sustituidos como se describe en la presente.

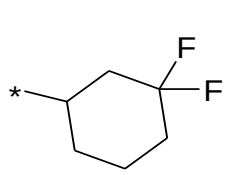
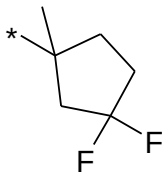
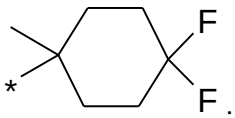
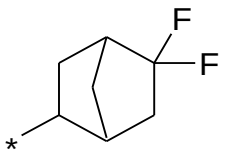
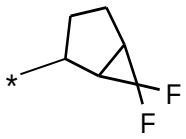
En una forma de realización preferida, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R_1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$ y en donde $R^6$ se selecciona de:

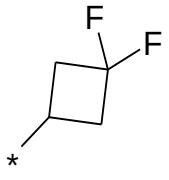
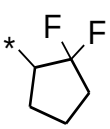
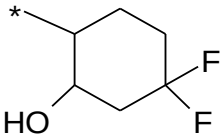
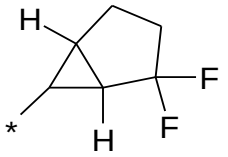
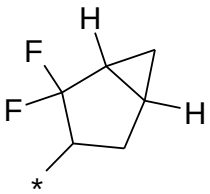
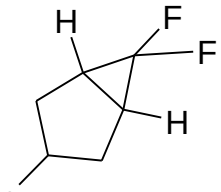
dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo, que están opcionalmente sustituidos como se describe en la presente.

En una forma de realización preferida, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, $R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$, en donde $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, heteroarilo de 6 miembros, cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, cuyos heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo tienen las estructuras:



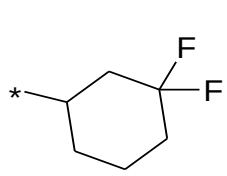
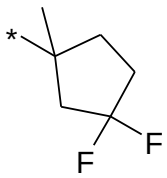
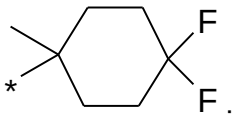
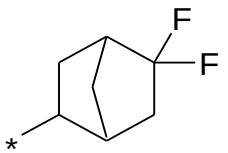
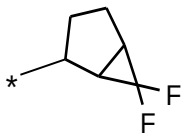
En una forma de realización preferida, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, $R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$, en donde $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, heteroarilo de 6 miembros, cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, cuyos heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo tienen las estructuras:

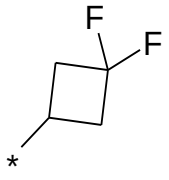
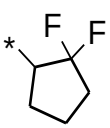
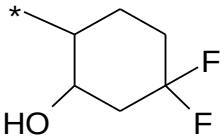
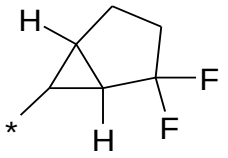
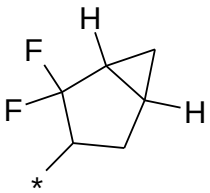
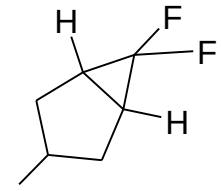






; y .

En una forma de realización particularmente preferida, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, heteroarilo de 6 miembros, cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, cuyos heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo tienen las estructuras:

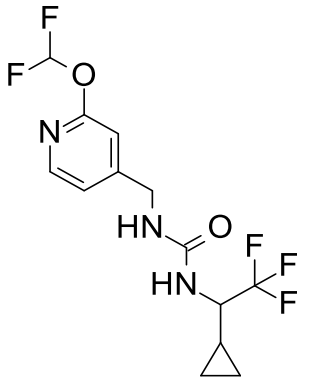
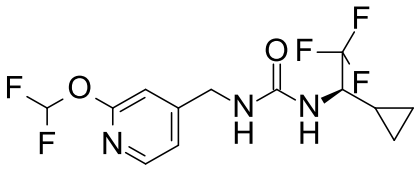
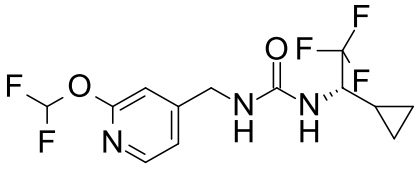
; y .

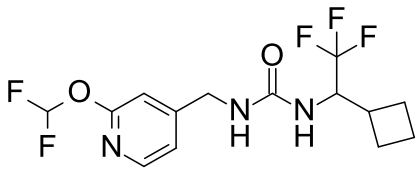
En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es

1, uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es un cicloalquilo saturado de 3-5 miembros seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo, que no están sustituidos, y $R^6$ es haloalquil $C_{1-6}$ seleccionado de $(CH_3)_2FC$-, $CF_3CH_2$-, $CH_3CF_2$-, $CF_3$- $CH_2F$- y $CHF_2$-.

En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es un cicloalquilo saturado de 3-5 miembros seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo no sustituidos, y $R^6$ es $CF_3$-.

En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 1, uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es un cicloalquilo saturado de 3-5 miembros seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo, que no están sustituidos, y $R^6$ es $CF_3$-, en donde los ejemplos no limitativos tienen las estructuras seleccionadas de:

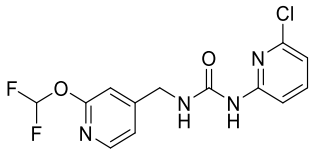
| | | |
|---|---|---|
| 106 | 1-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 134 | 1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 135 | 1-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

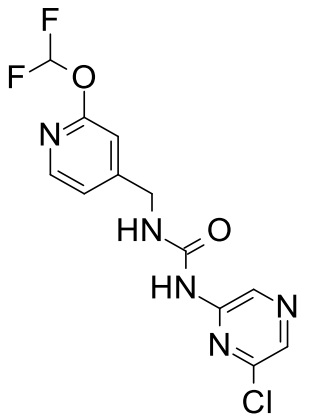
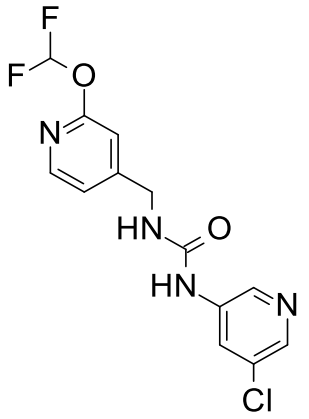
| | | |
|---|---|---|
| 152 | 1-(1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un heteroarilo de 6 miembros seleccionado de pirazinilo, pirimidina y piridina, que están sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un heteroarilo de 6 miembros seleccionado de pirazinilo, pirimidina y piridina, que están sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F- y $CF_3$-.

En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un heteroarilo de 6 miembros seleccionado de pirazinilo, pirimidina y piridina, que están sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F- y $CF_3$-, en donde los ejemplos no limitativos tienen las estructuras seleccionadas de:

| | | |
|---|---|---|
| 84 | 1-(6-cloropiridin-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

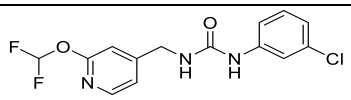
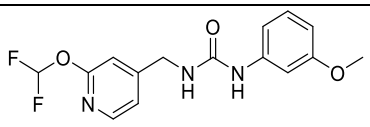
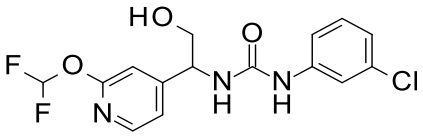
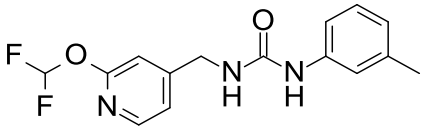
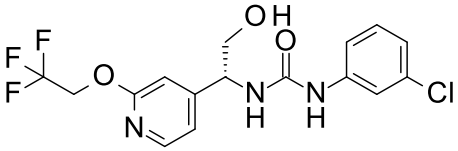
| | | |
|---|---|---|
| 98 | 1-(6-cloropirazin-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 161 | 1-(5-cloropiridin-3-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son ambos hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es fenilo, que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son ambos hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es fenilo, que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_3O$- y $CF_3$-.

En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son ambos hidrógeno o uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$

son hidrógeno, y $R^6$ es fenilo, que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, -, $CH_3O$- y $CF_3$-, en donde los ejemplos no limitativos tienen estructuras seleccionadas de:

| | | |
|---|---|---|
| 22 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 83 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metoxifenil)urea |  |
| 97 | 1-(3-clorofenil)-3-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 126 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metilfenil)urea |  |
| 145 | 1-(3-clorofenil)-3-[(1R)-2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |

En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 4-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, que están sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

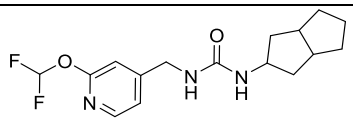
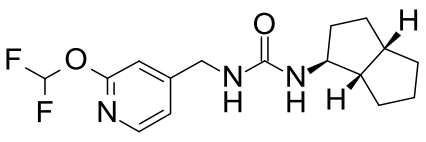
En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 4-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, que están sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

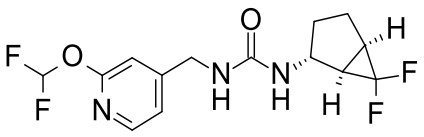
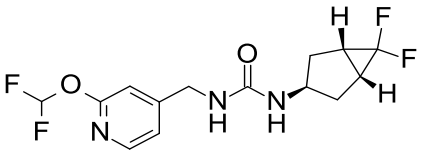
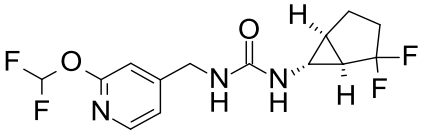
En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde el cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 4-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos se selecciona de biciclo[3.1.0]hexanilo, octahidropentalenilo, biciclo[3.2.0]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo y hexahidropentalenilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde el cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 4-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos se selecciona de biciclo[3.1.0]hexanilo, octahidropentalenilo, biciclo[3.2.0]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo y hexahidropentalenilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F- y $CF_3$-.

En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde el cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 4-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos se selecciona de biciclo[3.1.0]hexanilo, octahidropentalenilo, biciclo[3.2.0]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo y hexahidropentalenilo, que no están sustituidos.

En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 4-10 miembros no sustituido que comprende dos anillos alifáticos, en donde un ejemplo no limitativo tiene la estructura:

| | | |
|---|---|---|
| 78 | 1-(1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 103 | 1-[(1S,3aS,6aS)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-1-il]-3-[[2- |  |

| | | |
|---|---|---|
| | (difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea | |
| 133 | 1-[(1R,2R,5R)-6,6-difluoro-2-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 169 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S)-6,6-difluoro-3-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |
| 170 | 1-[(1R,5S,6R)-2,2-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ se selecciona de pirazolilo e imidazolilo (ambos como se describen en la presente), $CHF_2O$- y $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros como se describe en la presente, cuyo cicloalquilo en puente está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alcoxi $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

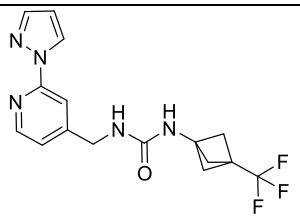
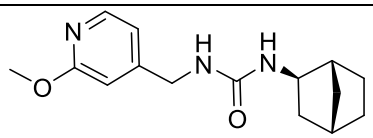
En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ se selecciona de pirazolilo e imidazolilo (ambos como se describen en la presente), $CHF_2O$- y $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros como se describe en la presente, cuyo cicloalquilo en puente está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alcoxi $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

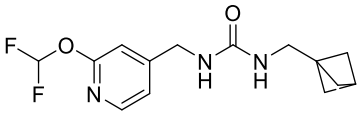
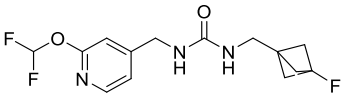
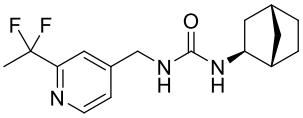
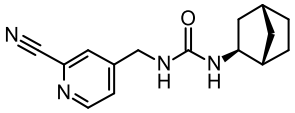
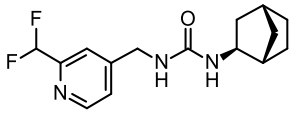
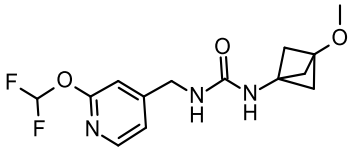
En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ se selecciona de pirazolilo e imidazolilo (ambos como se describen en la presente), $CHF_2O$- y $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros como se describe en la presente, cuyo cicloalquilo en puente no está sustituido.

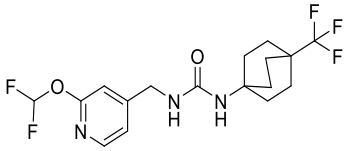
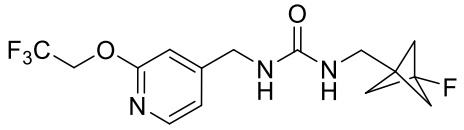
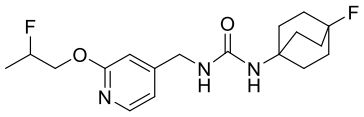
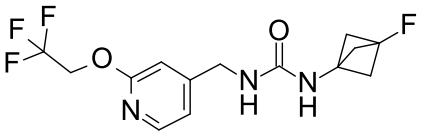
En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ se selecciona de pirazolilo e imidazolilo (ambos como se describen en la presente), $CHF_2O$- y $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros como se describe en la presente, seleccionado de biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo y adamantina, que no están sustituidos.

En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ se selecciona de pirazolilo e imidazolilo (ambos como se describen en la presente), $CHF_2O$- y $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros como se describe en la presente, seleccionado de biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo y adamantina, que están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F-, $CH_3O$- y $CF_3$-.

En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ se selecciona de pirazolilo e imidazolilo (ambos como se describen en la presente), $CHF_2O$- y $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros no sustituido, en donde los ejemplos no limitativos tienen las estructuras:

| | | |
|---|---|---|
| 6 | 1-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]-3-[3-(trifluorometil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]urea |  |
| 14 | 1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2- |  |

| | | |
|---|---|---|
| | biciclo[2.2.1]heptanil]urea | |
| 31 | 1-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 32 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]urea |  |
| 33 | 1-[[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 34 | 1-[(2-cianopiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 35 | 1-[[2-(difluorometil)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 49 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metoxi- |  |

| | | |
|---|---|---|
| | 1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea | |
| 68 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[4-(trifluorometil)-1-biciclo[2.2.2]octanil]urea |  |
| 75 | 1-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil) metil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]lurea |  |
| 88 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 168 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ se selecciona de pirazolilo e imidazolilo (ambos como se describen en la presente), $CHF_2O$- y $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado como se describe en la presente, cuyo cicloalquilo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado y haloalquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto

de la presente invención, en donde $R^1$ se selecciona de pirazolilo e imidazolilo (ambos como se describen en la presente), $CHF_2O$- y $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado como se describe en la presente, cuyo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ se selecciona de pirazolilo e imidazolilo (ambos como se describen en la presente), $CHF_2O$- y $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado como se describe en la presente, cuyo cicloalquilo no está sustituido.

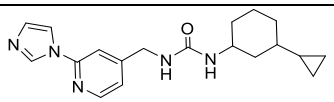
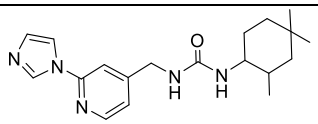
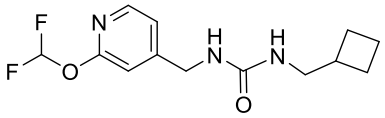
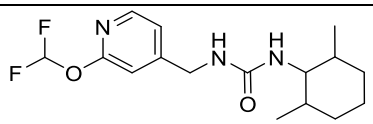
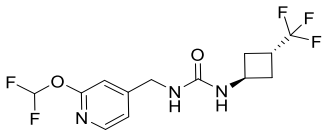
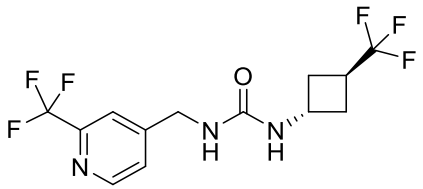
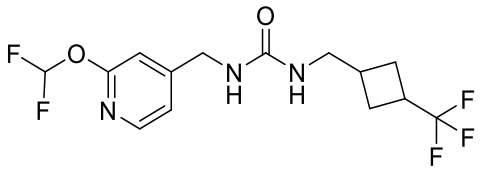
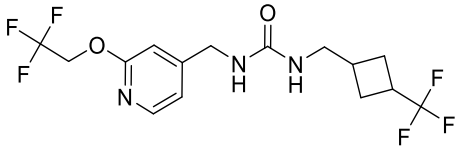
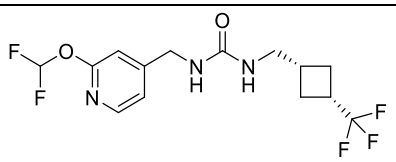
En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ se selecciona de pirazolilo e imidazolilo (ambos como se describen en la presente), $CHF_2O$- y $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyos ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres $CF_3$-.

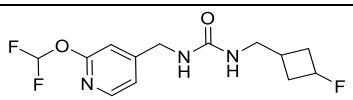
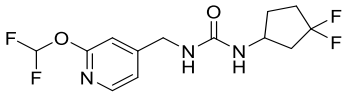
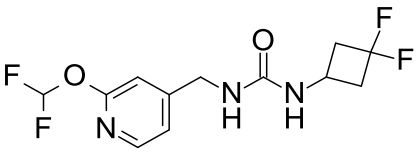
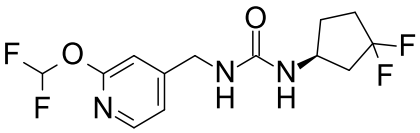
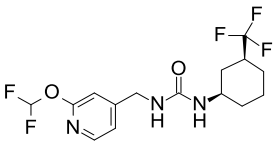
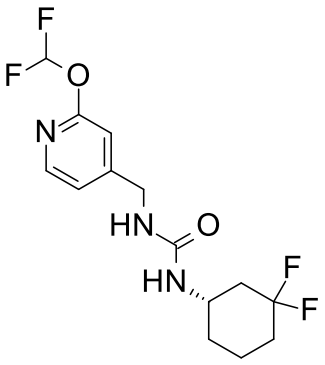
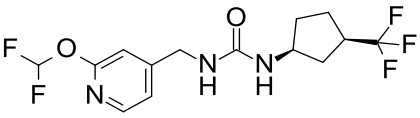
En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ se selecciona de pirazolilo e imidazolilo (ambos como se describen en la presente), $CHF_2O$- y $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyos ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo no están sustituidos.

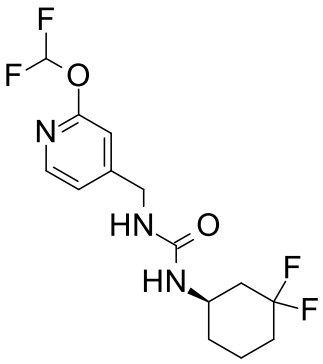
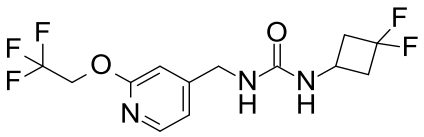
En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ se selecciona de pirazolilo e imidazolilo (ambos como se describen en la presente), $CHF_2O$- y $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo monocíclico saturado seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cuyos ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres F-.

En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ se selecciona de pirazolilo e imidazolilo (ambos como se describen en la presente), $CHF_2O$- y $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, en donde

los ejemplos no limitativos tienen las estructuras:

| | | |
|---|---|---|
| 8 | 1-(3-ciclopropilciclohexil)-3-[(2-imidazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| 9 | 1-[(2-imidazol-1-ilpiridin-4-il)metil]-3-(2,4,4-trimetilciclohexil)urea |  |
| 13 | 1-(ciclobutilometil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 25 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,6-dimetilciclohexil)urea |  |
| 42 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 58 | 1-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]-3-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 62 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 71 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 87 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(1r,3r)-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 89 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3-fluorociclobutil)metil]urea |  |
| 93 | 1-(3,3-difluorociclopentil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 108 | 1-(3,3-difluorociclobutil)-3-[[2-(difluorometoxiA)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 116 | 1-[(1S)-3,3-difluorociclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 138 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexil]urea |  |
| 140 | 1-[(1S)-3,3-difluorociclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 144 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,3R)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |

| | | |
|---|---|---|
| 149 | 1-[(1R)-3,3-difluorociclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 157 | 1-(3,3-difluorociclobutil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ se selecciona de pirazolilo e imidazolilo (ambos como se describen en la presente), $CHF_2O$- y $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O como se describe en la presente, cuyo heterocicloalquilo fusionado está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ se selecciona de pirazolilo e imidazolilo (ambos como se describen en la presente), $CHF_2O$- y $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O como se describe en la presente, cuyo heterocicloalquilo fusionado está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ $R^1$ se selecciona de pirazolilo e imidazolilo (ambos como se describen en la presente), $CHF_2O$- y $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que

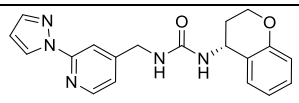
comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O como se describe en la presente, cuyo heterocicloalquilo fusionado no está sustituido.

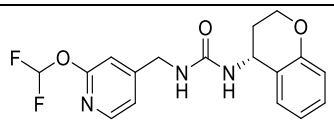
En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ se selecciona de pirazolilo e imidazolilo (ambos como se describen en la presente), $CHF_2O$- y $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O como se describe en la presente, cuyo heterocicloalquilo fusionado no está sustituido.

En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ se selecciona de pirazolilo e imidazolilo (ambos como se describen en la presente), $CHF_2O$- y $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O como se describe en la presente, cuyo heterocicloalquilo fusionado es dihidrocromenilo no sustituido.

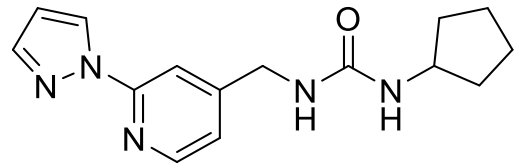
En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ $R^1$ se selecciona de pirazolilo e imidazolilo (ambos como se describen en la presente), $CHF_2O$- y $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende dos anillos alifáticos, cuyo dihidrocromenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F- y $CF_3$-.

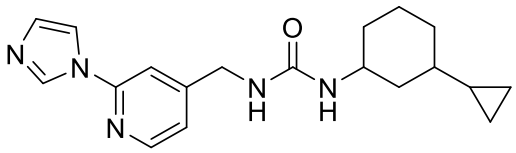
En algunas formas de realización preferidas, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, y $R^6$ es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O como se describe en la presente, en donde los ejemplos no limitativos tienen las estructuras:

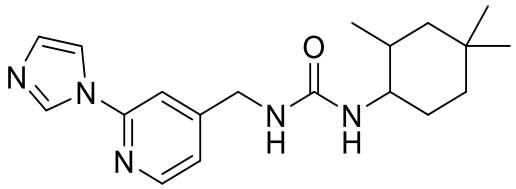
| | | |
|---|---|---|
| 1 | 1-[(4R)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |

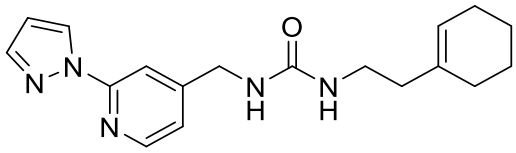
| | | |
|---|---|---|
| 23 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(4R)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]urea |  |

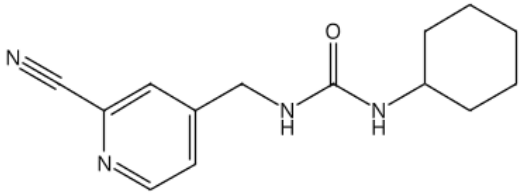
En algunas formas de realización, el compuesto de la presente invención no se selecciona de:

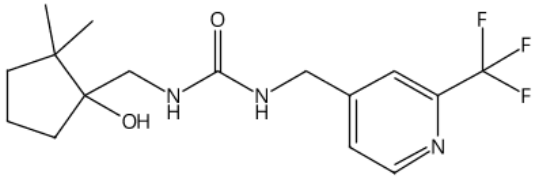

;

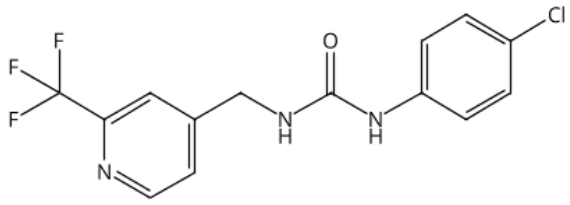

;


;

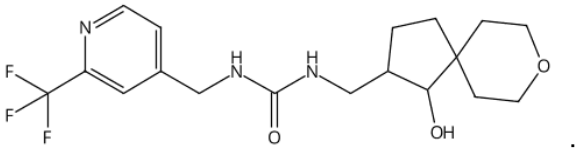

;


;

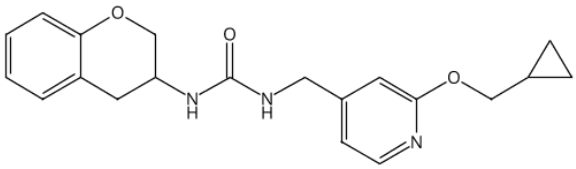

;



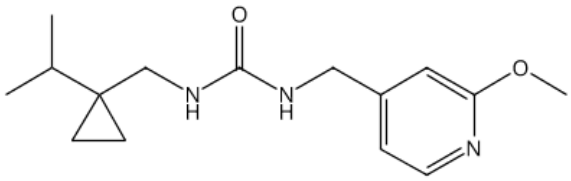
;



;

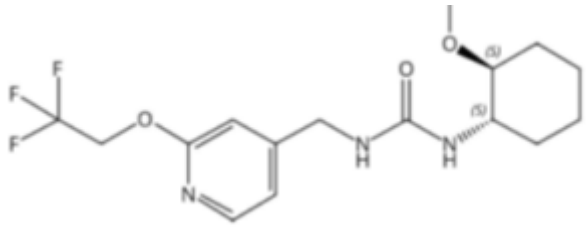


; y

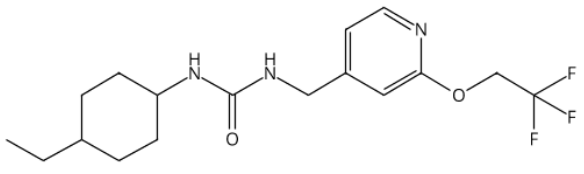


.

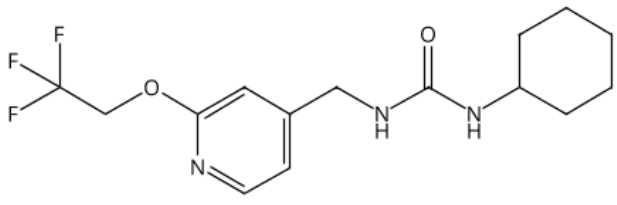
En algunas formas de realización, el compuesto de la presente invención no se selecciona de:



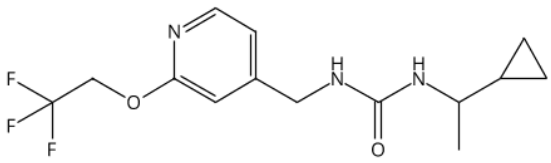
;

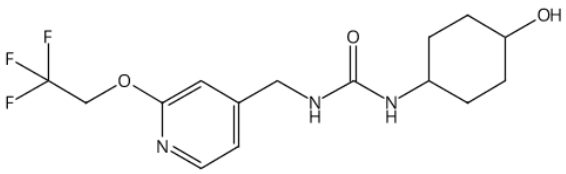


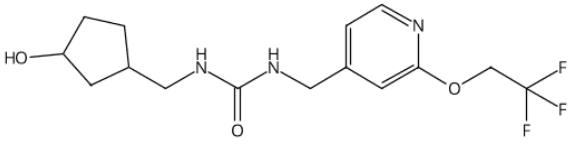
;

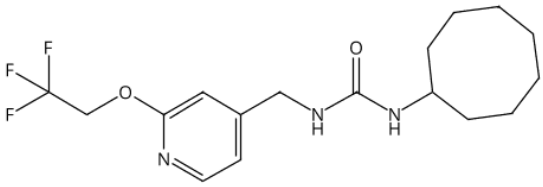


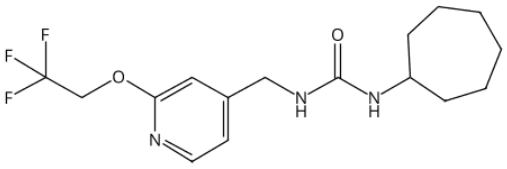
;

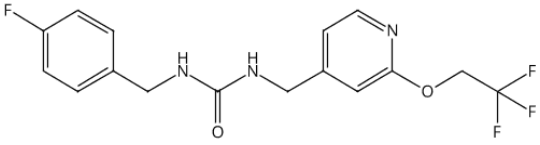

;

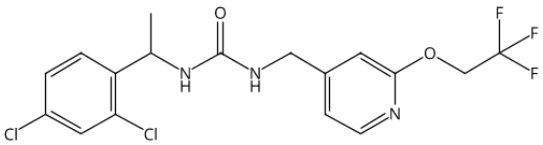

;

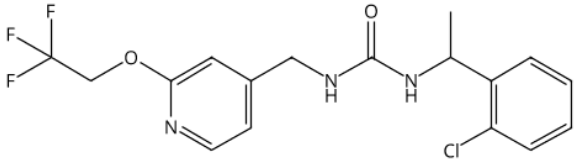

;

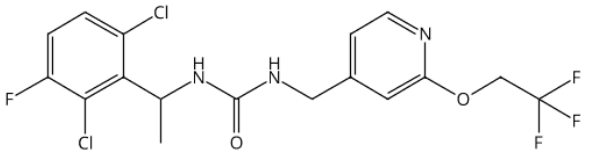

;

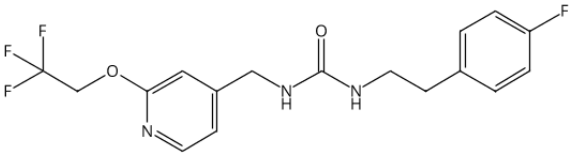

;

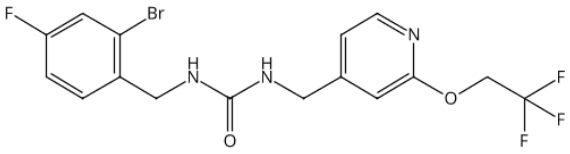

;

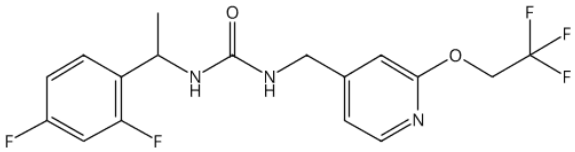

;

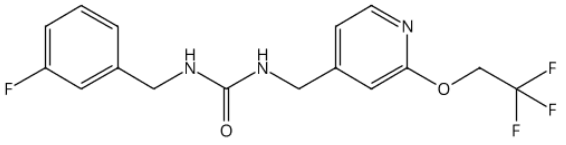

;

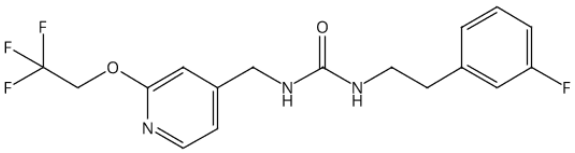

;

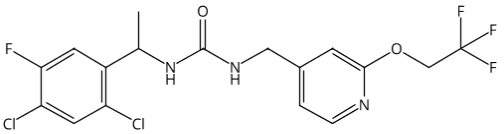

;

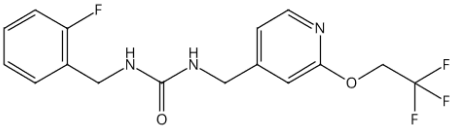

;

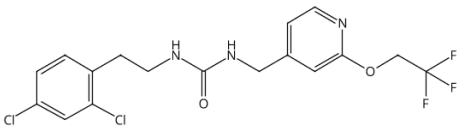

;

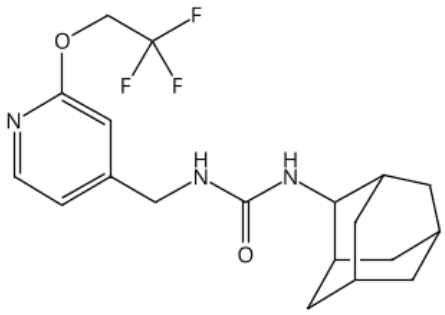

;


;


;

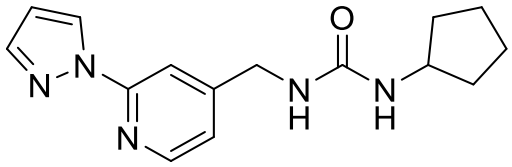

;


; y

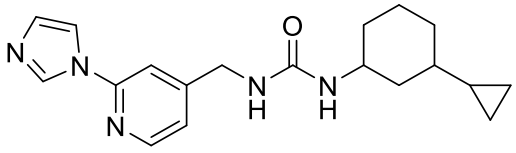


.

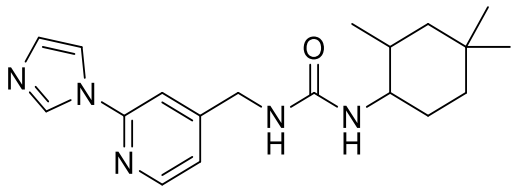
En algunas formas de realización, el compuesto de la presente invención no se selecciona de:



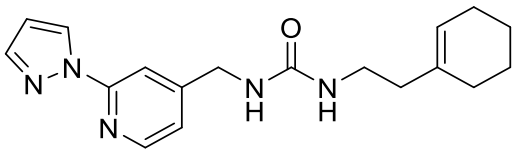
;



;

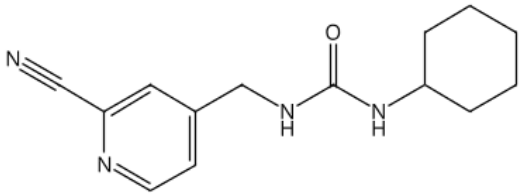


; y

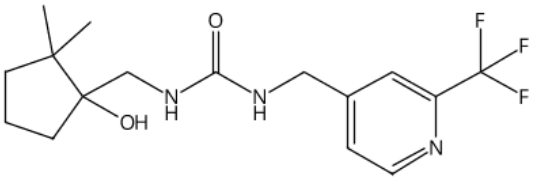


.

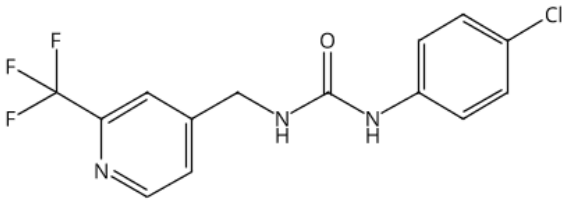
En algunas formas de realización, el compuesto de la presente invención no se selecciona de:



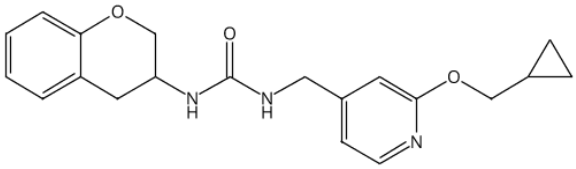
;



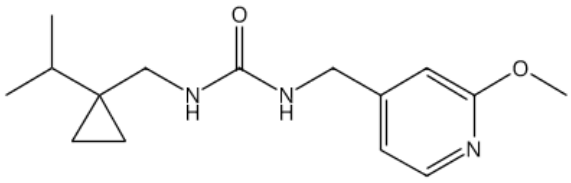

;




;

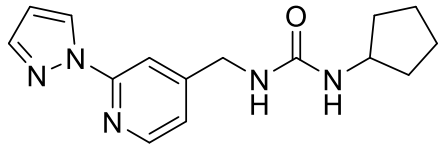



; y

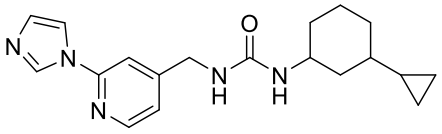



.

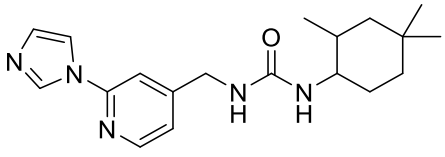
En algunas formas de realización, el compuesto de la presente invención no se selecciona de:



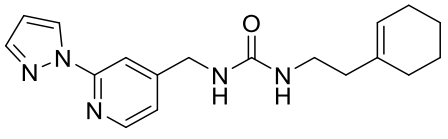

;



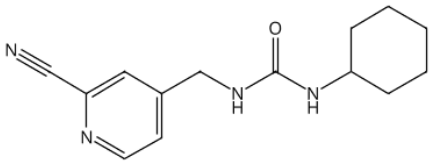

;



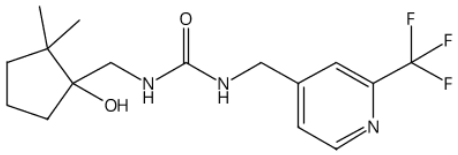

;




;



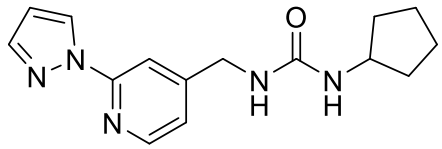
; y



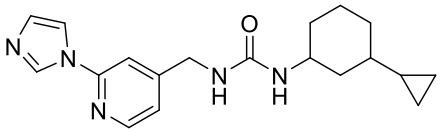
.

.

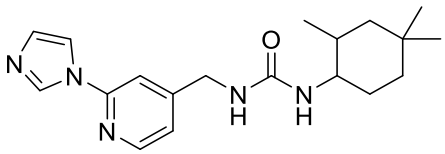
En algunas formas de realización, el compuesto de la presente invención no se selecciona de:



;

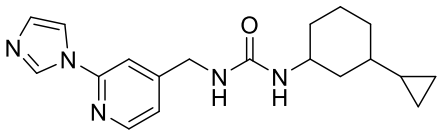


; y

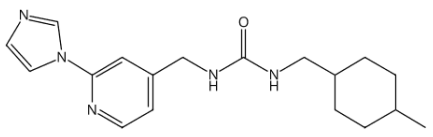


.

En algunas formas de realización, el compuesto de la presente invención no se selecciona de:

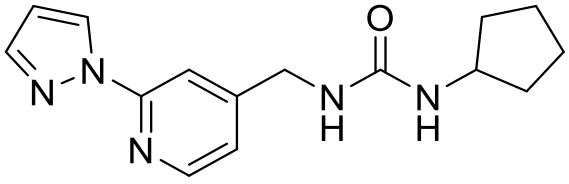


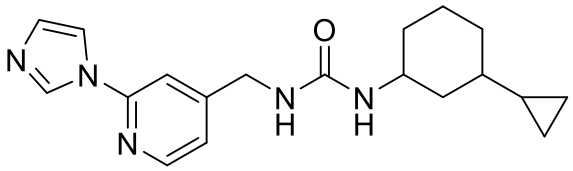
; y

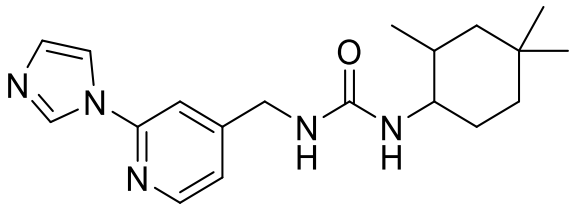


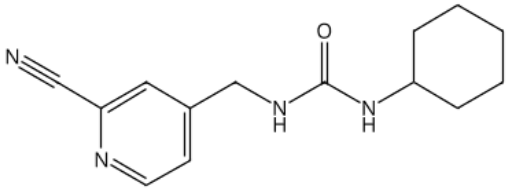
.

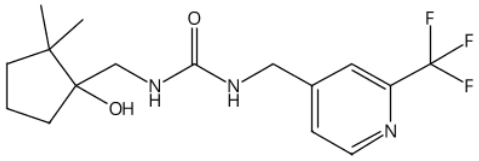
En algunas formas de realización, el compuesto de la presente invención no se selecciona de:


;

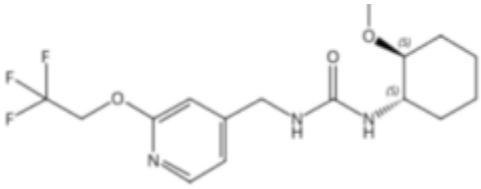

;

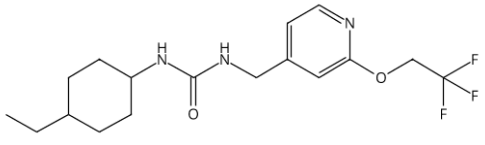

;

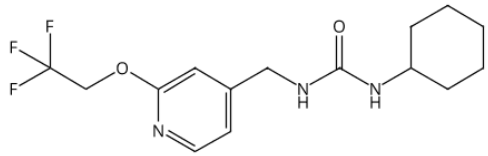

; y

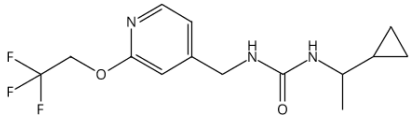

.

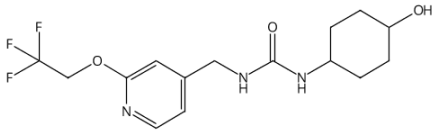
En algunas formas de realización, el compuesto de la presente invención no se selecciona de:

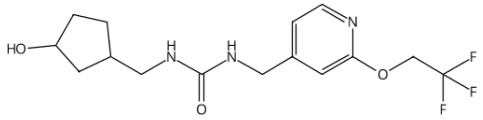

;

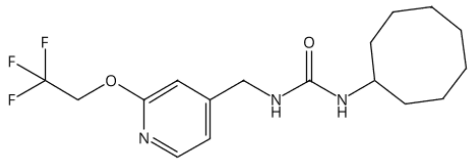

;

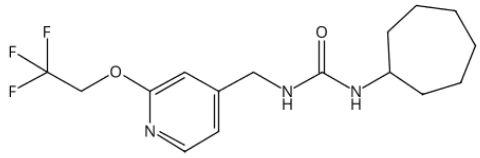

;

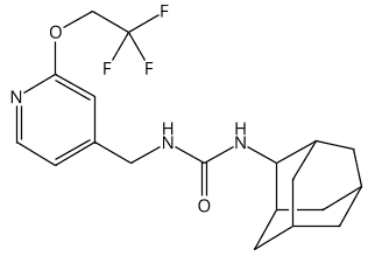

;


;

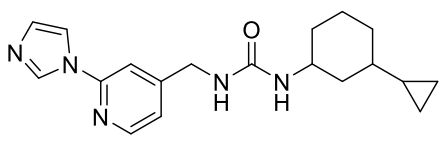

;

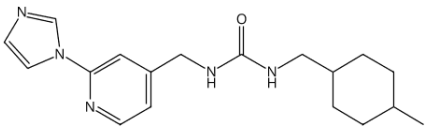

;


; y


.

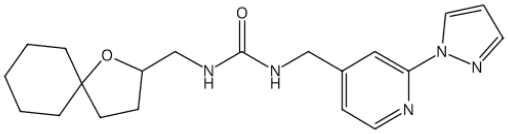
En algunas formas de realización, el compuesto de la presente invención no se selecciona de:


; y



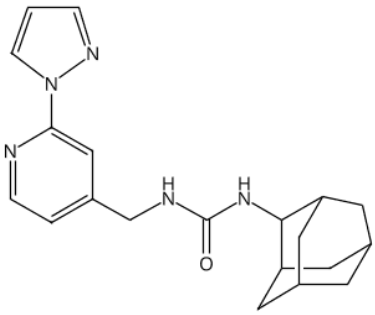
.

En algunas formas de realización, el compuesto de la presente invención no es:

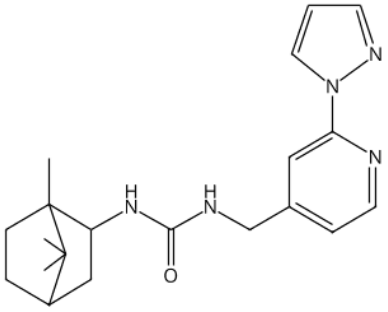


.

En algunas formas de realización, el compuesto de la presente invención no se selecciona de:

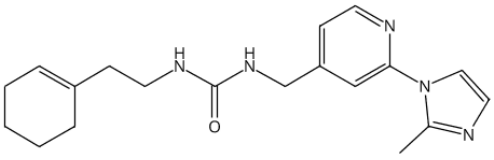


; y

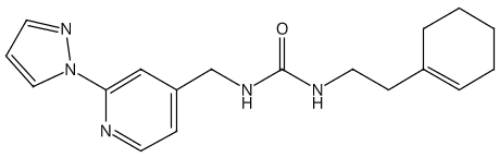


.

En algunas formas de realización, el compuesto de la presente invención no se selecciona de:

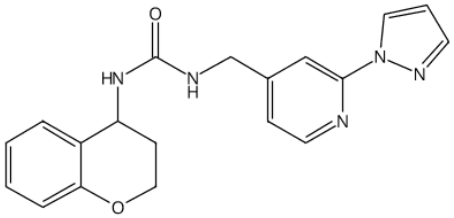


; y



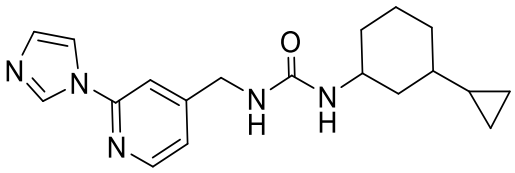
.

En algunas formas de realización, el compuesto de la presente invención no es:

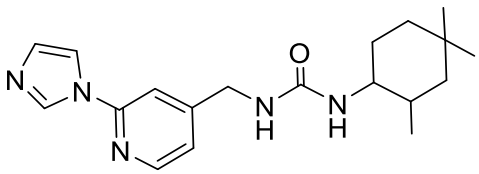


.

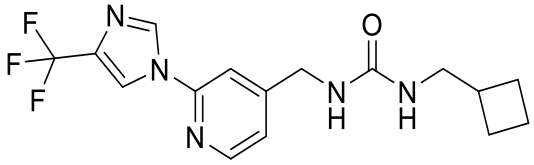
En algunas formas de realización, el compuesto de la presente invención no se selecciona de:



;

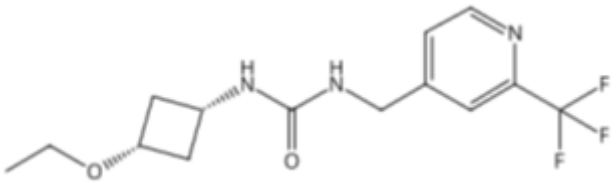


; y

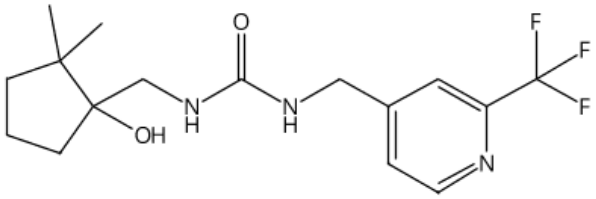


.

En algunas formas de realización, el compuesto de la presente invención no se selecciona de:

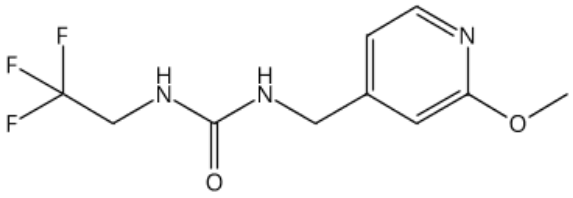


; y



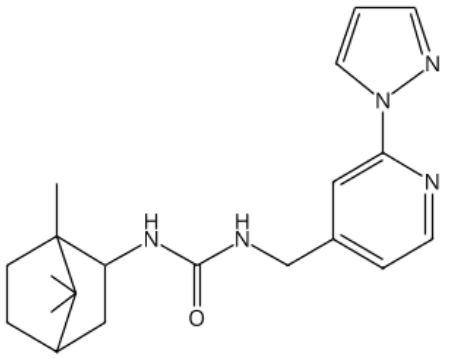
.

En algunas formas de realización, el compuesto de la presente invención no es:

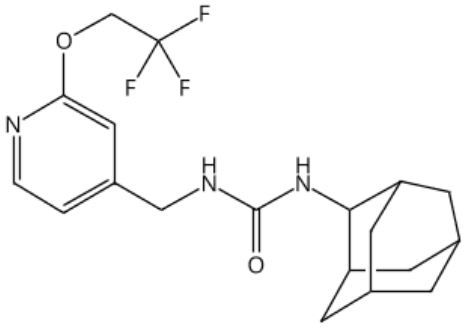


.

En algunas formas de realización, el compuesto de la presente invención no se selecciona de:

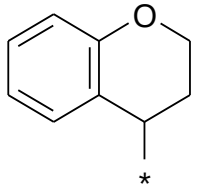


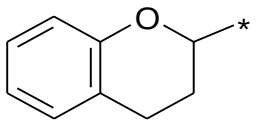
; y

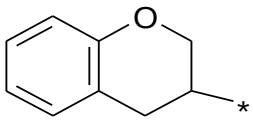


.

En algunas formas de realización, el compuesto de la presente invención no es un cromeno con una estructura seleccionada de:



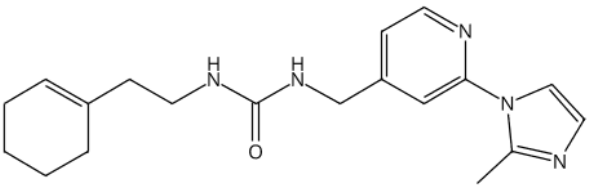
; 

; y 

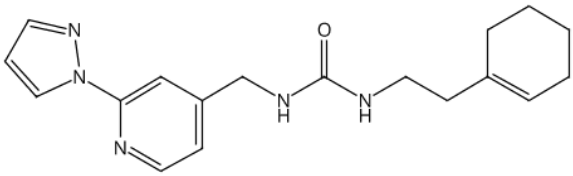
;

que puede estar no sustituido o el anillo aromático está sustituido con un sustituyente seleccionado de halógeno, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxi.

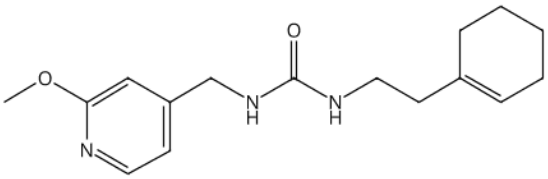
En algunas formas de realización, el compuesto de la presente invención no se selecciona de:



;

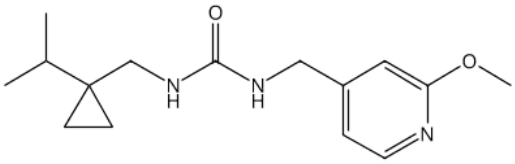


; y



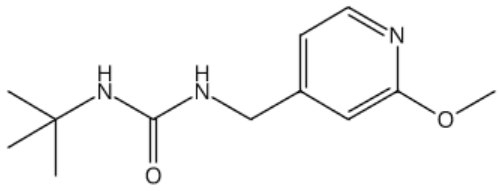
.

En una forma de realización, el compuesto de la presente invención no es:



.

En algunas formas de realización, el compuesto de la presente invención no es:



.

En algunas formas de realización de la invención, en donde $R^6$ es fenilo opcionalmente sustituido como se describe en la presente, $R^1$ no es heteroarilo de 5 miembros.

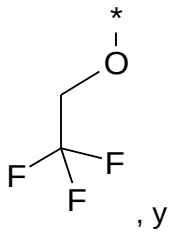
En algunas formas de realización de la invención, en donde $R^6$ es fenilo opcionalmente sustituido como se describe en la presente, $R^1$ no es alcoxi $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización, cuando $R^6$ es ter-butilo, $R^1$ no es $CF_3CH_2O$-.

En algunas formas de realización, $R^1$ no es $CF_3CH_2O$-.

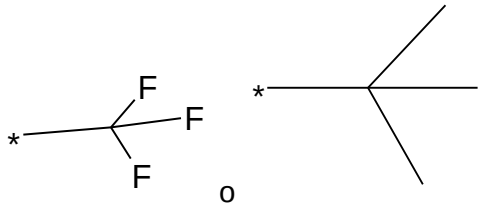
En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula (I) excluye compuestos en donde n es 3 y el segundo par de $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3 miembros.

En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula (I) excluye compuestos en donde $R^1$ es




, y

$R^6$ es:

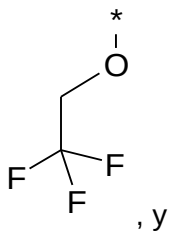



o

.

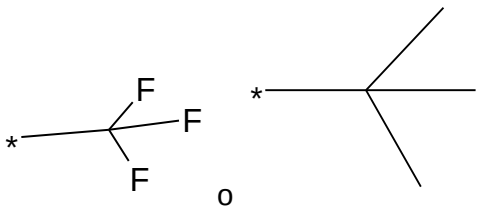
En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula (I) excluye compuestos en los cuales

$R^1$ es




, y

$R^6$ es:




o




,

n es 2 y $R^4$ y $R^5$ son (i) todos hidrógeno o (ii) dentro del primer par de $R^4$ y $R^5$, ambos son hidrógeno y dentro del segundo par de $R^4$ y $R^5$ uno es hidrógeno y el otro es hidroxi.

En algunas formas de realización, cuando n es 2, $R^6$ no es alquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización, cuando n es 2, $R^6$ no es haloalquil $C_{1-6}$.

En algunas formas de realización, cuando n es 2, $R^6$ no es hidroxi.

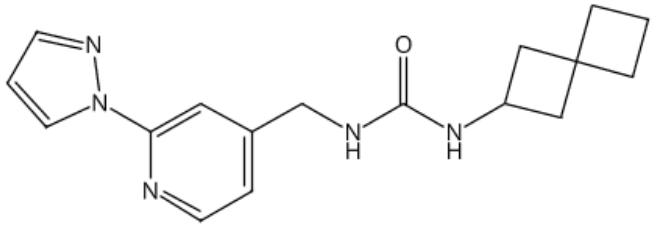
En algunas formas de realización, $R^6$ no incluye sistemas de anillos de cicloalquilo espiro bicíclicos o policíclicos.

En algunos casos, el cicloalquilo no incluye sistemas de anillos de cicloalquilo espiro bicíclicos o policíclicos.

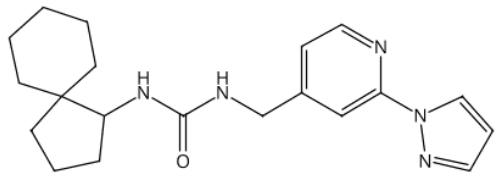
En algunos casos, el heterocicloalquilo no incluye sistemas de anillos de heterocicloalquilo espiro bicíclicos o policíclicos.

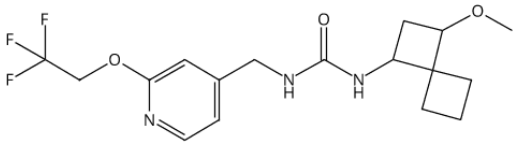
En algunas formas de realización, se excluyen los siguientes compuestos:

En algunas formas de realización, el compuesto de la presente invención no se selecciona de:

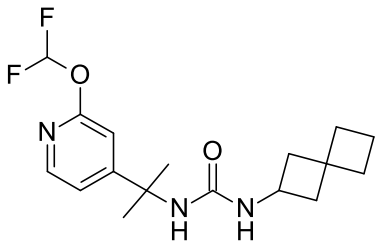
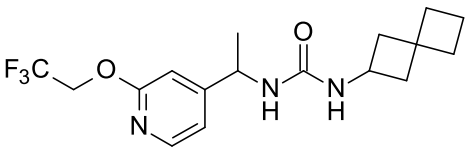
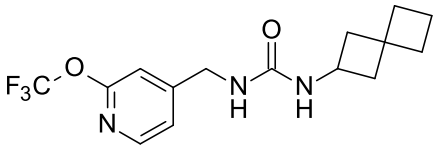
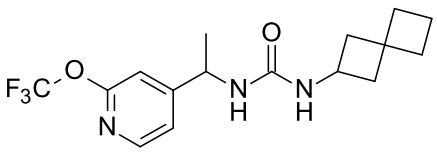
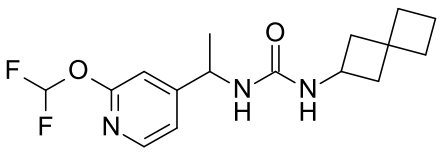
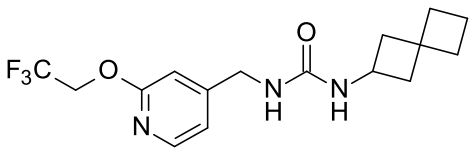
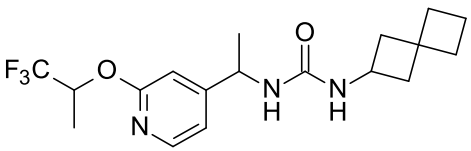
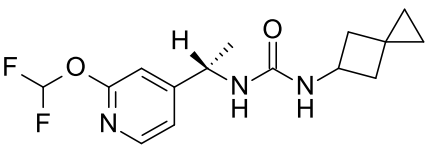
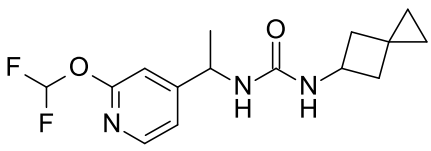


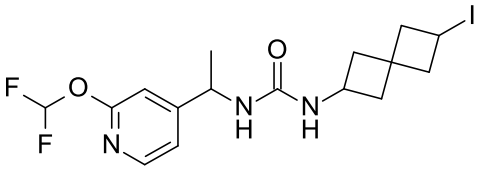

;

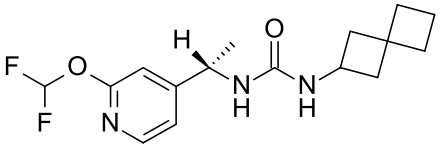

; y


.

En algunas formas de realización, si están dentro de las reivindicaciones de la presente invención, los compuestos de la presente invención no incluyen:





Las formas de realización mencionadas anteriormente que excluyen compuestos de algunas formas de realización, no se aplican para usos médicos, composiciones farmacéuticas o kits como se describe en la presente.

Los compuestos de la presente invención demostraron ser agentes que actúan sobre Kv7.2 y son, por lo tanto, útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de cualquiera de las enfermedades, trastornos o discapacidades descritos en la presente. En particular, son útiles para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2. Más particularmente, son útiles para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2, en donde las enfermedades, trastornos o discapacidades se seleccionan de trastornos del comportamiento, trastornos del estado de ánimo, trastornos del neurodesarrollo, discapacidad intelectual, epilepsias, enfermedades neurodegenerativas, dolor, migraña y tinnitus. El trastorno del comportamiento es, por ejemplo, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). El trastorno del estado de ánimo es, por ejemplo, depresión. El trastorno del neurodesarrollo es, por ejemplo, un trastorno del espectro autista (TEA) o un trastorno sindrómico del desarrollo. El trastorno sindrómico del desarrollo es, por ejemplo, el síndrome Dup15q (Dup15q), el síndrome del cromosoma X frágil (FXS) y el síndrome de Angelman. Las epilepsias son, por ejemplo, epilepsia pediátrica amplia, síndrome de West, síndrome de Ohtahara y encefalopatía epiléptica. Las enfermedades neurodegenerativas son, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer o las enfermedades de las neuronas motoras.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son moduladores de Kv7.2 útiles que proporcionan una combinación de propiedades farmacológicas favorables, tales como potencia, selectividad y depuración metabólica (lo que conduce a una mejor ventana terapéutica). En particular, los compuestos en donde $R^1$ es haloalcoxi $C_{1-6}$ (tales como $CF_3CH_2O$- y $CHF_2O$-) muestran una potencia y selectividad excelentes. En particular, se observa una potencia y selectividad excelentes en las formas de realización en donde $R^1$ es $CF_3CH_2O$- o $CHF_2O$- y $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo es un

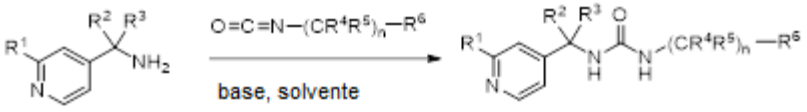
heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros; y

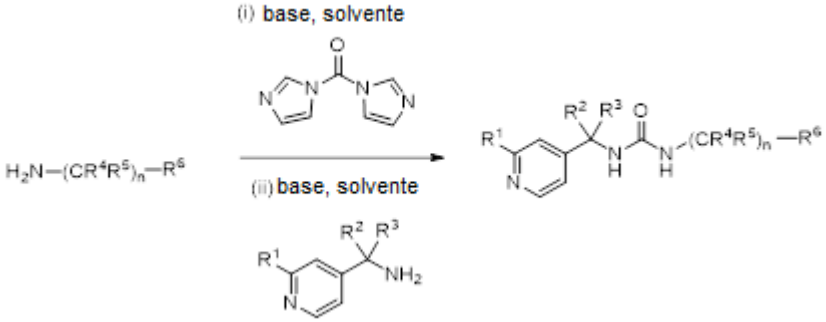
c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos. La potencia, selectividad y estabilidad metabólica más favorables se pueden encontrar en formas de realización en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CF_3CH_2O$- y se combina con $R^6$ como se describió anteriormente, cuyo $R^6$ está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o haloalquil $C_{1-6}$.

Se descubrió que los sustituyentes en $R^6$ que son F o $CF_3$- proporcionan particularmente una potencia, selectividad y estabilidad metabólica favorables.

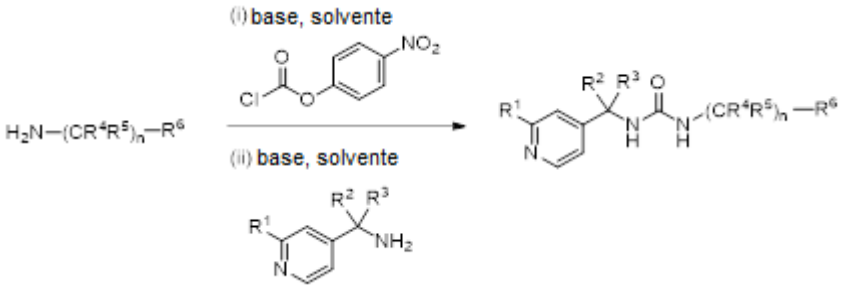
En una forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende una de las reacciones de:



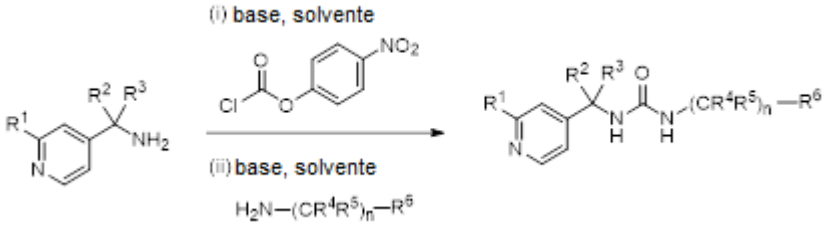

o



*o*




o

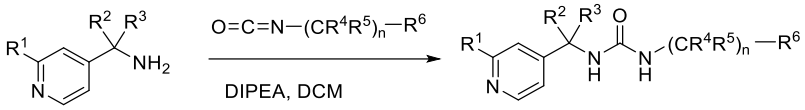



con la base seleccionada de DIEA y TEA;

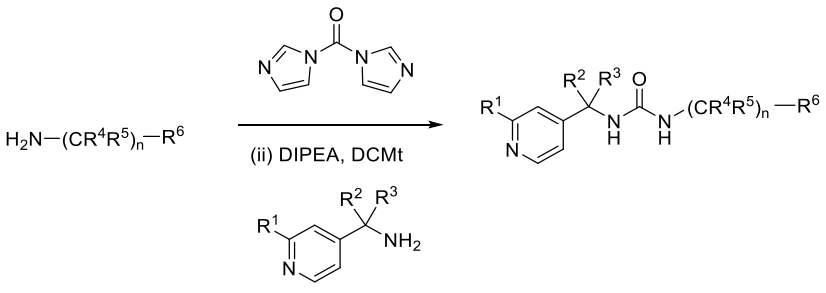
con el solvente seleccionado de DCM y DMF;

en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, n y $R^6$ son como se definen en la presente.

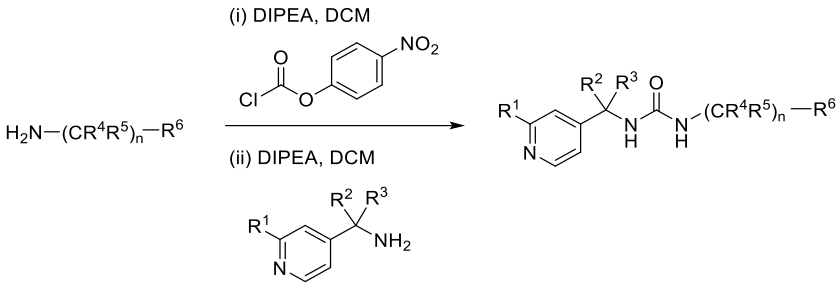
En una forma de realización preferida, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende una de las reacciones de:



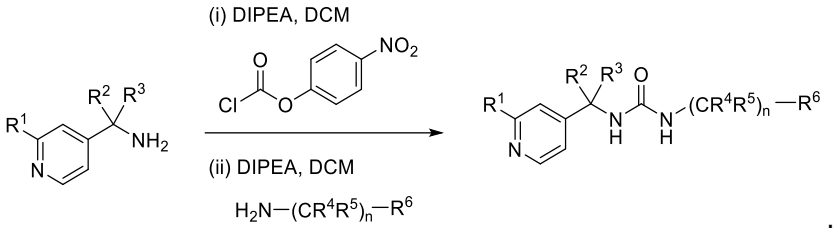

o




o




o




.

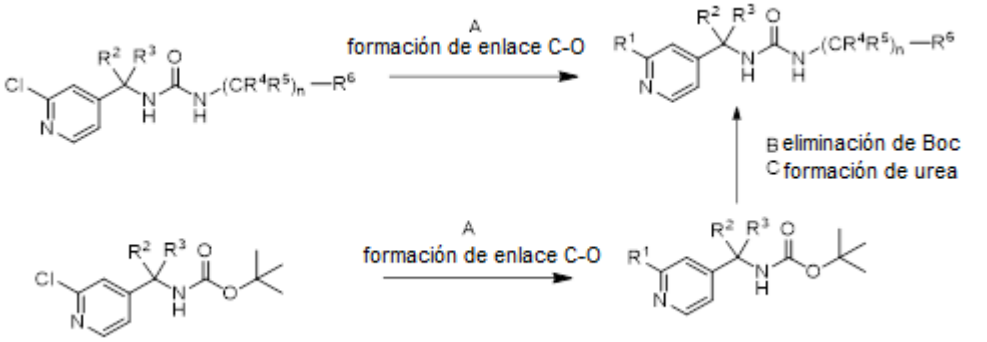
$R^7$ puede introducirse mediante métodos estándar conocidos por la persona del oficio de nivel medio.

En una forma de realización preferida, estas reacciones se usan para cuando $R^1$ se selecciona de heterocicloalquilo de 6 miembros, ciano, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros.

En una forma de realización de la presente invención, la formación de urea se puede lograr mediante el tratamiento de una amina con un isocianato (primera reacción) en DCM o DMF a temperaturas de RT a 40 °C, o al hacer reaccionar la primera amina con 1,1'-carbonildiimidazol (segunda reacción) en presencia de un base adecuada para generar la urea activada antes de la adición de la segunda amina, o al hacer reaccionar la primera amina con cloroformiato de para-nitrofenilo (tercera reacción) o cloroformiato de fenilo para generar el carbamato que se puede purificar o usar *in situ* con una segunda amina para obtener la urea deseada.

En una forma de realización, las condiciones preferidas son usar CDI con DIPEA como una base y con DCM como un solvente a 0 °C durante 45 min y luego agregar la segunda amina y agitar a 40 °C durante 2-6 horas.

En una forma de realización, el proceso de elaboración de los compuestos de la presente invención comprende la siguiente reacción alternativa:




,

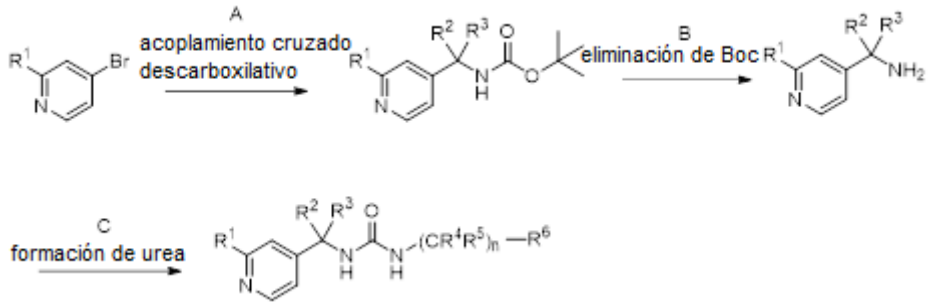
en donde la presente reacción se utiliza para la preparación de compuestos, en casos en donde $R^1$ es cualquier grupo alcoxi descrito en la presente, por ejemplo, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, heterocicliloxi de 4-6 miembros, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o cianoalcoxi $C_{1-6}$. En algunas formas de realización, la presente reacción se puede aplicar en casos cuando $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno. En algunas formas de realización, la presente reacción se puede aplicar en casos cuando $R^2$ y $R^3$ son como se describen en la presente, pero no son hidrógeno.

En una forma de realización, el proceso de elaboración de los compuestos de la presente invención comprende la cuarta reacción alternativa que se muestra en la presente, en donde la formación del enlace C-O se puede lograr a través de eterificación de Buchwald-Hartwig entre el intermedio 2-cloro-piridilo y un alcohol primario mediante el uso de un catalizador de Paladio y una base inorgánica en un solvente orgánico seleccionado de THF, metiltetrahidrofurano, tolueno, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, 1,2-dioxano, hexano, ciclohexano y heptanos a una temperatura en el rango de 70-90 °C. Preferentemente, la presente reacción se realiza en tolueno a una temperatura de alrededor de 80 °C.

En una forma de realización de la presente invención, las condiciones son usar tBuBrettPhosPd G3 como un catalizador y carbonato de cesio.

La eliminación de BOC se puede lograr mediante cualquier método conocido por la persona del oficio de nivel medio. La formación de urea es, por ejemplo, como se describe en la presente.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso para elaborar compuestos de fórmula (I), o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de estos, que comprenden las siguientes etapas de reacción:




en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, n y $R^6$ son como se definen en la presente.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso para elaborar compuestos de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, mediante el uso de las reacciones de la presente, en donde las reacciones se usan para la preparación de compuestos, en donde $R^1$ es cualquier grupo alcoxi descrito en la presente, por ejemplo, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o cianoalcoxi $C_{1-6}$. En una forma de realización preferida, las reacciones se usan cuando $R^2$ es hidroxialquil $C_{1-6}$y $R^3$ es hidrógeno.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso para elaborar compuestos de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde la reacción de acoplamiento cruzado descarboxilativa se puede realizar entre un haluro de heteroarilo y □-aminoácidos protegidos bajo la acción combinada de catálisis de fotoredox-Ni de luz visible y en presencia de carbonato de cesio y un fotocatalizador de iridio.

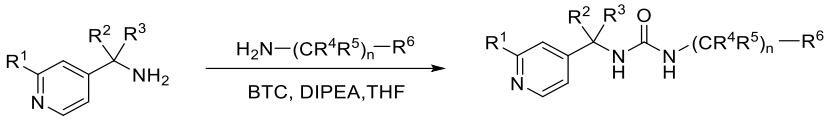
En una forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso para elaborar compuestos de fórmula (I), o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde la desprotección de Boc se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con HCl/dioxano.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso para elaborar compuestos de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde la formación de urea se puede llevar a cabo mediante la primera, segunda, tercera y/o cuarta reacción como se describe en la presente. Las condiciones preferidas son usar CDI con DIPEA como una base y con DCM como un solvente a 0 °C durante 1 hora y luego agregar la segunda amina y agitar a RT durante la noche.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso para elaborar compuestos de fórmula (I), o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde la desprotección se puede lograr mediante cualquier método conocido por la persona del oficio de nivel medio, por ejemplo, la desbencilación se puede realizar mediante hidrogenación en presencia de 10 % de paladio sobre carbón en etanol/acetato de etilo.

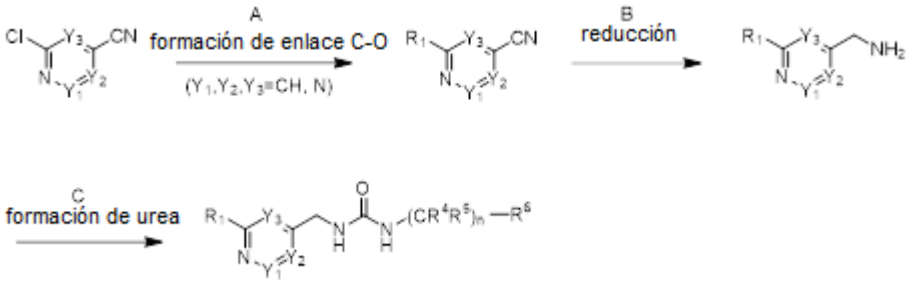
En una forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso para elaborar compuestos de fórmula (I), o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde el aislamiento y purificación de los compuestos e intermediarios descritos en la presente se pueden realizar, si se desea, mediante cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado, tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía de capa gruesa, cromatografía de líquidos de baja o alta presión preparativa o una combinación de estos procedimientos. Sin embargo, también se podrían utilizar otros procedimientos equivalentes de separación o aislamiento. Las mezclas racémicas de compuestos quirales de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se pueden separar mediante el uso de HPLC quiral.

En una forma de realización, la invención se refiere a un proceso alternativo para elaborar compuestos de fórmula (I), que comprende la siguiente etapa de reacción:




La formación de urea se puede lograr mediante el tratamiento de una amina (o la sal correspondiente, tal como HCl) con bis-triclorometil)carbonato (trifosgeno, BTC) (esquema 4) en DCM o THF a 0 °C y en presencia de una base (DIPEA), seguido de la adición de una segunda amina en solución (THF) a RT para obtener la urea deseada.

En una forma de realización, la invención se refiere al proceso para elaborar un compuesto de fórmula (I`), que comprende las etapas de reacción:




La presente reacción se utiliza para la preparación de compuestos donde $R^1$ es un grupo haloalcoxi $C_{1-6}$.

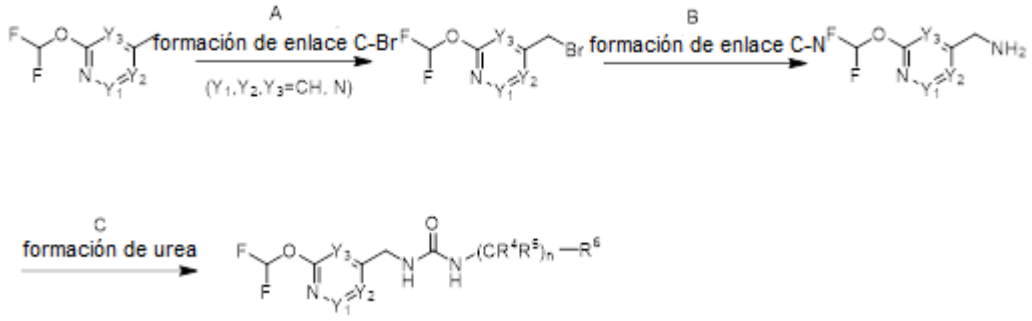
***Etapa A:*** La formación del enlace C-O en este esquema se puede lograr mediante la eterificación de Buchwald-Hartwig entre un intermediario de cloro-heteroarilo y un alcohol primario mediante el uso de un catalizador de paladio y una base inorgánica, o al hacer reaccionar primero un alcohol secundario con hidruro de sodio y la posterior reacción con el intermediario de 2-cloro-piridilo.

Las condiciones preferidas son usar tBuBrettPhosPd G3 como un catalizador y carbonato de cesio en tolueno a 80 °C.

***Etapa B:*** La reducción se puede llevar a cabo mediante hidrogenación con Pd/C o mediante el uso de $CoCl_2$ con borohidruro de sodio.

***Etapa C:*** La formación de urea se puede realizar a través de los otros esquemas descritos en la presente. Las condiciones preferidas son usar cloroformiato de para-nitrofenilo con DIPEA como una base y con DCM como un solvente a 0 °C hasta RT. El intermediario de carbamato puede o aislarse o bien hacerse reaccionar *in-situ* con la segunda amina y agitarse a RT durante la noche.

En una forma de realización, la invención se refiere al proceso para elaborar un compuesto de fórmula (I`), que comprende las etapas de reacción:




***Etapa A:*** La formación del enlace C-Br en este esquema se puede lograr al hacer reaccionar el metil heteroarilo correspondiente con N-bromosuccinimida en presencia de peróxido de benzoílo en tetracloruro de carbono.

***Etapa B:*** La formación del enlace C-N se puede lograr al hacer reaccionar el intermediario de heteroaril bromometilo con una solución de amoníaco en metanol.

***Etapa C:*** La formación de urea se puede realizar a través de los otros esquemas descritos en la presente. Las condiciones preferidas son usar cloroformiato de para-nitrofenilo con DIPEA como una base y con DCM como un solvente a 0 °C hasta RT. El intermediario de carbamato puede o aislarse o bien hacerse reaccionar *in-situ* con la segunda amina y agitarse a RT durante la noche.

En cualquiera de las formas de realización que se relacionan con un compuesto de fórmula (I`) o (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la forma de realización correspondiente se incorpora en la presente para compuestos de la presente invención, por ejemplo, compuestos seleccionados de cualquiera de las fórmulas (I*), (I**), (II), (III), (IV), etc., o sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de estos y las respectivas formas de realización de uso médico. Cualquier forma de realización descrita en la presente se puede combinar con cualquier otra forma de realización en la medida en que no sea contradictorio.

Composiciones farmacéuticas y administración

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I`) o (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I`) o (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más excipientes farmacéuticos seleccionados de diluyente, agente de relleno, extensor, aglutinante, desintegrante, agente deslizante, humectante, recubrimiento, emulgente o agente dispersante, auxiliar de compresión/encapsulación, crema o loción, lubricante, solución para administración parenteral, material para comprimidos masticables, endulzante o saborizante, agente de suspensión/gelificante y agente de granulación húmeda.

En una forma de realización particular, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que son particularmente útiles para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2.

Más particularmente, las composiciones farmacéuticas son útiles para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2, en donde las enfermedades, trastornos o discapacidades se seleccionan de trastornos del comportamiento, trastornos del estado de ánimo, trastornos del neurodesarrollo, discapacidad intelectual, epilepsias, enfermedades neurodegenerativas, dolor, migraña y tinnitus.

Los compuestos de formula (I`) o (I), o sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables, pueden usarse como medicamentos (por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse internamente, tal como por vía oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grajeas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), nasal (por ejemplo, en forma de atomizadores nasales) o rectal (por ejemplo, en forma de supositorios). Sin embargo, la administración también puede efectuarse por vía parenteral, tal como intramuscular o intravenosa (por ejemplo, en forma de soluciones inyectables).

Los compuestos de fórmula (I`) o (I), o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se pueden procesar con adyuvantes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos,

grajeas y cápsulas de gelatina dura. Se puede usar lactosa, almidón de maíz o derivados de este, talco, ácido esteárico o sus sales, etc., por ejemplo, como adyuvantes para comprimidos, grajeas y cápsulas de gelatina dura.

Los adyuvantes adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, sustancias semisólidas o polioles líquidos, etc.

Los adyuvantes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido o glucosa, etc.

Los adyuvantes adecuados para soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol o aceites vegetales, etc.

Los adyuvantes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o solidificados, ceras, grasas, polioles líquidos o semisólidos, etc.

Asimismo, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias que aumentan la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulgentes, endulzantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, amortiguadores, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosis puede variar dentro de límites amplios y, por supuesto, se ajustará a las necesidades individuales de cada caso en particular. En general, en el caso de la administración oral, una dosis diaria de alrededor de 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, preferentemente de alrededor de 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (por ejemplo, alrededor de 300 mg por persona), dividida preferentemente en 1-3 dosis individuales, que pueden consistir, por ejemplo, en cantidades iguales, debería ser adecuada. Sin embargo, cabe destacar que los límites máximos estipulados en la presente pueden excederse cuando se indica.

En la presente se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I`) o (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de composiciones farmacéuticas adecuadas se describen, por

ejemplo, en "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

Se proporciona además un proceso para la preparación de una composición farmacéutica, que comprende combinar uno o más compuestos de fórmula (I`) o (I), o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Se proporciona además un proceso para la preparación de una composición farmacéutica, que comprende combinar uno o más compuestos de fórmula (I`) o (I), o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de estos, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos convencionales de disolución, mezcla, granulación o recubrimiento, o combinaciones de estos. Tales excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir, por ejemplo, azúcares (por ejemplo, lactosa, glucosa, sacarosa); almidones (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de papa); celulosa y sus derivados (por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, acetato de celulosa); tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites (por ejemplo, aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de soja); glicoles (por ejemplo, propilenglicol); polietilenglicoles (PEG); ésteres (por ejemplo, oleato de etilo, laurato de etilo); agar; agentes amortiguadores (por ejemplo, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio); ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones amortiguadores de fosfato; lubricantes compatibles no tóxicos (por ejemplo, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio); agentes colorantes; agentes de liberación; agentes de recubrimiento; agentes endulzantes y saborizantes y perfumantes. Además, pueden estar presentes conservantes y antioxidantes en la composición farmacéutica, de acuerdo con el criterio del formulador.

Según la vía de administración prevista, las composiciones farmacéuticas divulgadas pueden estar en una forma de dosis sólida, semisólida o líquida, por ejemplo, inyectables, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de liberación lenta, elíxires, tinturas, emulsiones, jarabes, polvos, líquidos, suspensiones o similares, en algunos casos en dosis unitarias y en concordancia con las prácticas farmacéuticas convencionales. Estos modos pueden incluir administración sistémica o local, tal como oral, nasal, parenteral (como por inyección intravenosa (tanto en bolo como en infusión), intramuscular o subcutánea), modos

de administración transdérmico, vaginal, bucal, rectal o tópico (como polvos, pomadas o gotas). Estos modos pueden incluir, además, el modo intracisternal, intraperitoneal, como un aerosol oral o nasal o como un aerosol líquido o una composición farmacéutica de polvo seco para inhalación. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende uno o más compuestos divulgados, tautómeros de estos y/o sales farmacéuticamente aceptables de estos, y es para administración oral. En otras formas de realización, la composición farmacéutica es para administración intravenosa.

Las formas de dosis sólidas para la administración oral pueden incluir cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina blandas y duras), comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. Las formas de dosis sólidas pueden prepararse, en algunas formas de realización, con uno o más recubrimientos y/o cubiertas, tales como recubrimientos de control de liberación, por ejemplo, recubrimientos entéricos. Pueden formularse formas de dosis sólidas para liberar el uno o más compuestos divulgados (o solvato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de estos) solo o en su mayor parte o, preferentemente, en una determinada parte del tubo gastrointestinal, opcionalmente de manera retardada. Además, las formas de dosis sólidas para administración oral pueden incluir, por ejemplo, formas microencapsuladas.

Las formas de dosis líquidas para administración oral pueden incluir, por ejemplo, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elíxires farmacéuticamente aceptables. Tales composiciones líquidas pueden incluir, por ejemplo, un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como agua u otros solventes, agentes solubilizantes, emulgentes, aceites, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos, adyuvantes, agentes endulzantes, agentes saborizantes o agentes perfumantes, o cualquier combinación de estos. Las composiciones farmacéuticas inyectables incluyen, por ejemplo, composiciones inyectables acuosas estériles (por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones) o suspensiones oleaginosas.

Las composiciones farmacéuticas inyectables pueden comprender, en algunas formas de realización, uno o más solventes y/o diluyentes, tales como agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro de sodio isotónica, aceites fijos estériles, ácidos grasos o cualquier combinación de estos. En algunas formas de realización, una composición farmacéutica inyectable se puede preparar como un polvo liofilizado, por ejemplo, un polvo liofilizado que se ha de mezclar con un diluyente líquido antes de la inyección.

En algunas formas de realización, puede ser conveniente prolongar el efecto de uno o más compuestos como se divulga en la presente, o sal farmacéuticamente aceptable de estos, desde la administración hasta la inyección subcutánea o intramuscular. Tal retraso puede lograrse, por ejemplo, mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua; o al disolver o suspender el compuesto, o solvato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, en un vehículo oleoso; o mediante una forma de depósito inyectable que comprende matrices de microcápsulas que comprenden uno o más polímeros biodegradables.

Las composiciones farmacéuticas para administración rectal o vaginal pueden incluir supositorios que se pueden preparar, por ejemplo, mediante el uso de un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios; o mediante el uso de una emulsión o suspensión grasa.

Las formas de dosis para la administración tópica o transdérmica pueden incluir, por ejemplo, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizadores, inhalantes o parches. También se pueden preparar composiciones farmacéuticas oftálmicas y gotas para los oídos.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden envasarse en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo, viales o ampollas sellados y pueden almacenarse en una condición seca por congelación (liofilizada) que requiere solamente la adición del excipiente líquido estéril (por ejemplo, diluyente, portador, por ejemplo, agua) para inyección inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos, gránulos o comprimidos estériles del tipo que se describió en la presente. Las formulaciones de dosis unitaria incluyen aquellas que contienen una dosis diaria o unidad de subdosis diaria, o una fracción apropiada de esta, del ingrediente activo.

El objeto proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se define en la presente junto con un excipiente o portador veterinario. Los excipientes o portadores veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos, que de otro modo son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía

parenteral, oral o por cualquier otra vía deseada.

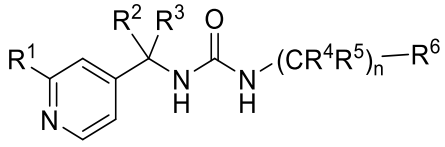
Uso médico

Los compuestos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas que los comprenden como se describen en la presente pueden ser útiles como productos farmacéuticos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de compuestos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas de estos como se describen en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de compuestos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas de estos como se describen en la presente, en donde la composición farmacéutica comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterociclíloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterociclíloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, haloalquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1, 2 o 3.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, que comprende un compuesto seleccionado de cualquiera de las fórmulas (I*), (I**), (I), (II), (III), etc., o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cualquier compuesto ejemplificado, cualquier forma de realización o combinaciones de formas de realización, como se describe en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, que comprende un compuesto seleccionado de cualquier lista de compuestos como se describe en la presente, o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, que comprende un compuesto seleccionado de cualquiera de las Tablas 1-9, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 se selecciona de trastornos del comportamiento, trastornos del estado de ánimo, trastornos del neurodesarrollo, discapacidad intelectual, epilepsias, enfermedades neurodegenerativas, dolor, migraña y tinnitus.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el método anterior para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno del comportamiento es el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

En una forma de realización, la presente invención proporciona el método anterior para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno del estado de ánimo es depresión.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el método anterior para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno del neurodesarrollo se selecciona de trastorno del espectro autista (TEA) y trastornos sindrómicos del desarrollo.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el método anterior para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno sindrómico del desarrollo se selecciona de síndrome Dup15q (Dup15q), síndrome del cromosoma X frágil (FXS) y síndrome de Angelman.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el método anterior para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde las epilepsias se seleccionan de epilepsia pediátrica amplia, síndrome de West, síndrome de Ohtahara y encefalopatía epiléptica.

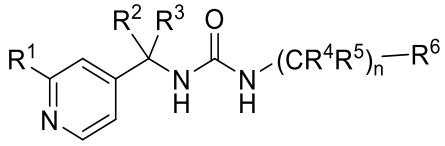
En una forma de realización, la presente invención proporciona el método anterior

para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde las enfermedades neurodegenerativas se seleccionan de enfermedad de Alzheimer y enfermedades de las neuronas motoras.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de composiciones farmacéuticas como se describe en la presente.

En la presente se proporciona además un compuesto, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica de este, como se describe en la presente, para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:




(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi; o

$R^4$ y $R^5$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1, 2 o 3;

como sustancia terapéuticamente activa..

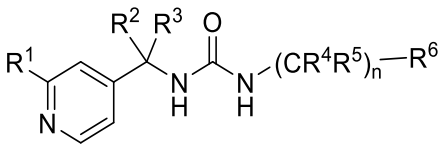
En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto seleccionado de cualquiera de las fórmulas (I*), (I**), (I`), (I), (II), (III), etc., o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cualquier compuesto ejemplificado, cualquier forma de realización o combinaciones de formas de realización, como se describe en la presente, como sustancia terapéuticamente activa.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto seleccionado de cualquiera de las Tablas 1-9, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como sustancia terapéuticamente activa.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto seleccionado de cualquier lista de compuestos descritos en la presente, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, como sustancia terapéuticamente activa.

Además, en la presente se proporciona un compuesto, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica de este, para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi; o

$R^4$ y $R^5$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1, 2 o 3;

para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquiera de las fórmulas (I*), (I**), (I), (II), (III), etc., o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cualquier compuesto ejemplificado, cualquier forma

de realización o combinaciones de formas de realización, como se describe en la presente, para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquiera de las Tablas 1-9, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquier lista de compuestos, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se describe en la presente, para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde tal trastorno, enfermedad o discapacidad se selecciona de trastornos del comportamiento, trastornos del estado de ánimo, trastornos del neurodesarrollo, discapacidad intelectual, epilepsias, enfermedades neurodegenerativas, dolor, migraña y tinnitus.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno del comportamiento es el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno del estado de ánimo es depresión.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente,

para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno del neurodesarrollo se selecciona de trastorno del espectro autista (TEA) y trastornos sindrómicos del desarrollo.

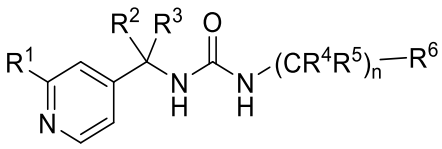
En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno sindrómico del desarrollo se selecciona de síndrome Dup15q (Dup15q), síndrome del cromosoma X frágil (FXS) y síndrome de Angelman.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde las epilepsias se seleccionan de epilepsia pediátrica amplia, síndrome de West, síndrome de Ohtahara y encefalopatía epiléptica.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde las enfermedades neurodegenerativas se seleccionan de enfermedad de Alzheimer y enfermedades de las neuronas motoras.

Además, en la presente se proporciona el uso de un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi; o

$R^4$ y $R^5$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1, 2 o 3;

para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto seleccionado de cualquiera de las fórmulas (I*), (I**), (I`), (I), (II), (III), etc., o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cualquier compuesto ejemplificado,

cualquier forma de realización o combinaciones de formas de realización, como se describe en la presente, para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto seleccionado de cualquiera de las Tablas 1-9, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite.

En una forma de realización, la invención proporciona el uso de un compuesto seleccionado de cualquier lista de compuestos descritos en la presente, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite.

En una forma de realización, la invención proporciona el uso de un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 se selecciona de trastornos del comportamiento, trastornos del estado de ánimo, trastornos del neurodesarrollo, discapacidad intelectual, epilepsias, enfermedades neurodegenerativas, dolor, migraña y tinnitus.

En una forma de realización, la invención proporciona el uso de un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno del comportamiento es el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

En una forma de realización, la invención proporciona el uso de un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno del estado de ánimo es depresión.

En una forma de realización, la invención proporciona el uso de un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en

el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno del neurodesarrollo se selecciona de trastorno del espectro autista (TEA) y trastornos sindrómicos del desarrollo.

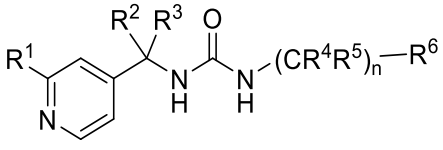
En una forma de realización, la invención proporciona el uso de un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno sindrómico del desarrollo se selecciona de síndrome Dup15q (Dup15q), síndrome del cromosoma X frágil (FXS) y síndrome de Angelman.

En una forma de realización, la invención proporciona el uso de un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde las epilepsias se seleccionan de epilepsia pediátrica amplia, síndrome de West, síndrome de Ohtahara y encefalopatía epiléptica.

En una forma de realización, la invención proporciona el uso de un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde las enfermedades neurodegenerativas se seleccionan de enfermedad de Alzheimer y enfermedades de las neuronas motoras.

Además, en la presente se proporciona el uso de un compuesto, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica de este, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:




(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi; o

$R^4$ y $R^5$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1, 2 o 3,

para la elaboración de un medicamento para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto seleccionado de cualquiera de las fórmulas (I*), (I**), (I), (II), (III), etc., o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cualquier compuesto ejemplificado, cualquier forma de realización o combinaciones de formas de realización, como se describe en la presente, para la elaboración de un medicamento para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2

en un sujeto que lo necesite.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto seleccionado de cualquiera de las Tablas 1-9, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la elaboración de un medicamento para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto seleccionado de cualquier lista de compuestos descritos en la presente, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la elaboración de un medicamento para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para la elaboración de un medicamento para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 se selecciona de trastornos del comportamiento, trastornos del estado de ánimo, trastornos del neurodesarrollo, discapacidad intelectual, epilepsias, enfermedades neurodegenerativas, dolor, migraña y tinnitus.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para la elaboración de un medicamento para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno del comportamiento es el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para la elaboración de un medicamento para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno del estado de ánimo es depresión.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para la elaboración de un medicamento para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno del neurodesarrollo se selecciona de trastorno del espectro autista (TEA) y trastornos sindrómicos del desarrollo.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para la elaboración de un medicamento para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno sindrómico del desarrollo se selecciona de síndrome de Dup15q (Dup15q), síndrome del cromosoma X frágil (FXS) y síndrome de Angelman.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para la elaboración de un medicamento para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde las epilepsias se seleccionan de epilepsia pediátrica amplia, síndrome de West, síndrome de Ohtahara y encefalopatía epiléptica.

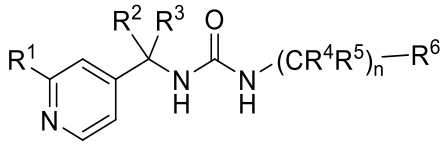
En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para la elaboración de un medicamento para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde las enfermedades neurodegenerativas se seleccionan de enfermedad de Alzheimer y enfermedades de las neuronas motoras.

Se proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en la presente, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Se proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en la presente, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la composición farmacéutica comprende además uno o más

excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización particularmente preferida, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

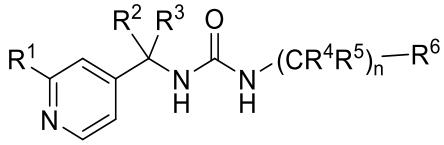
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi; o

$R^4$ y $R^5$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1, 2 o 3.

En una forma de realización particularmente preferida, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi; o

$R^2$ y $R^3$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi; o

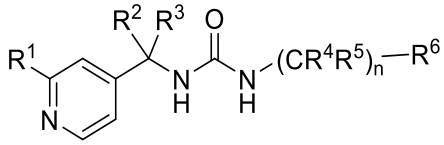
$R^4$ y $R^5$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$;

n es 0, 1, 2 o 3;

y en donde la composición farmacéutica comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi;

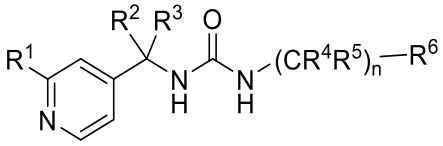
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquil $C_{1-6}$; o

$R^4$ y $R^5$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1 o 2.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterociclíloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterociclíloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquil $C_{1-6}$; o

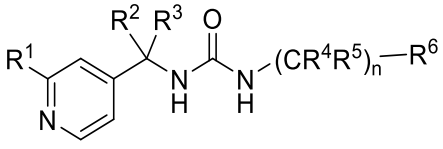
$R^4$ y $R^5$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1 o 2;

y en donde la composición farmacéutica comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

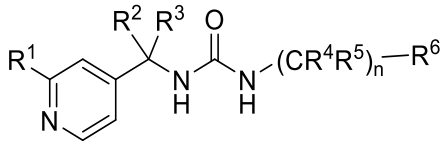
$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquil $C_{1-6}$;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1 o 2.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno e hidroxialquil $C_{1-6}$;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquil $C_{1-6}$;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, oxo, ciano, hidroxi hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1 o 2;

y en donde la composición farmacéutica comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno, enfermedad o discapacidad se selecciona de trastornos del comportamiento, trastornos del estado de ánimo, trastornos del neurodesarrollo, discapacidad intelectual, epilepsias, enfermedades neurodegenerativas, dolor, migraña y tinnitus.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno del comportamiento es el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición

farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno del estado de ánimo es depresión.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno del neurodesarrollo se selecciona de trastorno del espectro autista (TEA) y trastornos sindrómicos del desarrollo.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno sindrómico del desarrollo se selecciona de síndrome Dup15q (Dup15q), síndrome del cromosoma X frágil (FXS) y síndrome de Angelman.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde las epilepsias se seleccionan de epilepsia pediátrica amplia, síndrome de West, síndrome de Ohtahara y encefalopatía epiléptica.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde las enfermedades neurodegenerativas se seleccionan de enfermedad de Alzheimer y enfermedades de las neuronas motoras.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición

farmacéutica como se describió anteriormente que comprende un compuesto seleccionado de cualquiera de las fórmulas (I*), (I**), (I`), (I), (II), (III), etc., o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cualquier compuesto ejemplificado, cualquier forma de realización o combinaciones de formas de realización, como se describe en la presente.

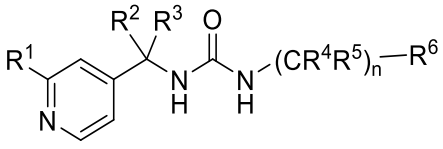
En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se describió anteriormente que comprende un compuesto seleccionado de cualquiera de las Tablas 1-9, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se describió anteriormente que comprende un compuesto seleccionado de cualquier lista de compuestos descritos en la presente, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Además, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para su uso en un método del tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite.

Además, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en la presente, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para su uso en un método del tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite.

En una forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:




(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

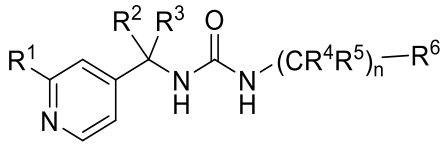
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1, 2 o 3.

En una forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-}$

alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi; o

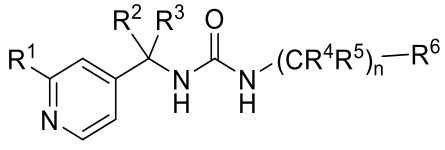
$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1, 2 o 3;

y en donde la composición farmacéutica comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-}$

$_{6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi;

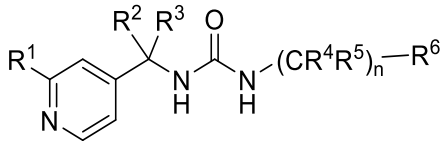
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquil $C_{1-6}$; o

$R^4$ y $R^5$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, hidroxi y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1 o 2.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:




(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquil $C_{1-6}$; o

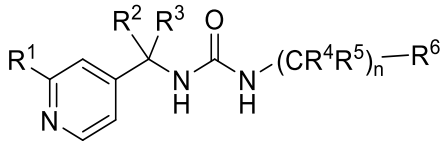
$R^4$ y $R^5$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, haloalquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1 o 2;

y en donde la composición farmacéutica comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi;

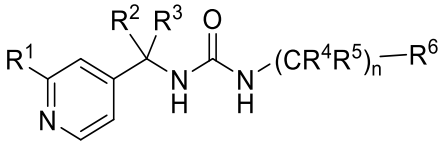
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquil $C_{1-6}$;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6

miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1 o 2.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterociclíloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterociclíloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno e hidroxialquil $C_{1-6}$;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquil $C_{1-6}$;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1 o 2;

y en donde la composición farmacéutica comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno, enfermedad o discapacidad se selecciona de trastornos del comportamiento, trastornos del estado de ánimo, trastornos del neurodesarrollo, discapacidad intelectual, epilepsias, enfermedades neurodegenerativas, dolor, migraña y tinnitus.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno del comportamiento es el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno del estado de ánimo es depresión.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o

discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno del neurodesarrollo se selecciona de trastorno del espectro autista (TEA) y trastornos sindrómicos del desarrollo.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno sindrómico del desarrollo se selecciona de síndrome Dup15q (Dup15q), síndrome del cromosoma X frágil (FXS) y síndrome de Angelman.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde las epilepsias se seleccionan de epilepsia pediátrica amplia, síndrome de West, síndrome de Ohtahara y encefalopatía epiléptica.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde las enfermedades neurodegenerativas se seleccionan de enfermedad de Alzheimer y enfermedades de las neuronas motoras.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se describió anteriormente que comprende un compuesto seleccionado de cualquiera de las fórmulas (I*), (I**), (I), (II), (III), etc., o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cualquier compuesto ejemplificado, cualquier forma de realización o combinaciones de formas de realización, como se describe en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se describió anteriormente que comprende un compuesto seleccionado

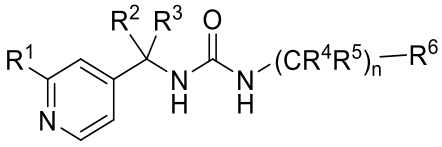
de cualquiera de las Tablas 1-9, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se describió anteriormente que comprende un compuesto seleccionado de cualquier lista de compuestos descritos en la presente, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Además, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para su uso en la elaboración de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite.

Además, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para su uso en la elaboración de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde la composición farmacéutica comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en la elaboración de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad, o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterociclíloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo,

heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

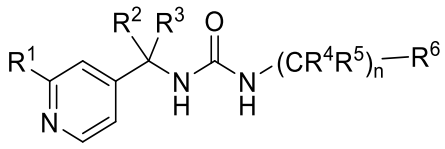
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1, 2 o 3.

En una forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en la elaboración de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad, o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo,

heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi; o

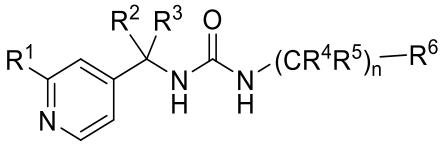
$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1, 2 o 3;

y en donde la composición farmacéutica comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en la elaboración de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi;

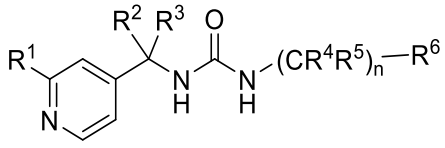
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquil $C_{1-6}$; o

$R^4$ y $R^5$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1 o 2.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en la elaboración de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquil $C_{1-6}$; o

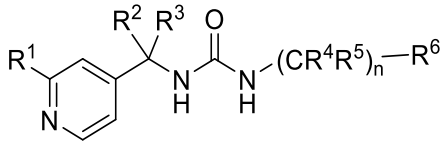
$R^4$ y $R^5$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1 o 2;

y en donde la composición farmacéutica comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en la elaboración de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:




(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-}$

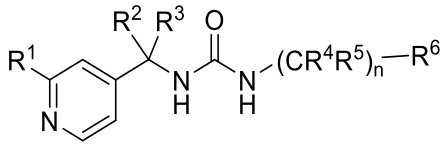
$_6$ e hidroxi;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquil $C_{1-6}$;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1 o 2.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en la elaboración de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno e hidroxialquil $C_{1-6}$;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquil $C_{1-6}$;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$,

alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1 o 2;

y en donde la composición farmacéutica comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en la elaboración de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para su uso en la elaboración de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno, enfermedad o discapacidad se selecciona de trastornos del comportamiento, trastornos del estado de ánimo, trastornos del neurodesarrollo, discapacidad intelectual, epilepsias, enfermedades neurodegenerativas, dolor, migraña y tinnitus.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para su uso en la elaboración de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno del comportamiento es el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para su uso en la

elaboración de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno del estado de ánimo es depresión.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para su uso en la elaboración de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno del neurodesarrollo se selecciona de trastorno del espectro autista (TEA) y trastornos sindrómicos del desarrollo.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para su uso en la elaboración de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno sindrómico del desarrollo se selecciona de síndrome Dup15q (Dup15q), síndrome del cromosoma X frágil (FXS) y síndrome de Angelman.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para su uso en la elaboración de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde las epilepsias se seleccionan de epilepsia pediátrica amplia, síndrome de West, síndrome de Ohtahara y encefalopatía epiléptica.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, para su uso en la elaboración de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que lo necesite, en donde las enfermedades neurodegenerativas se seleccionan de enfermedad de Alzheimer y enfermedades de las neuronas motoras.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se describió anteriormente que comprende un compuesto seleccionado de cualquiera de las fórmulas (I*), (I**), (I), (II), (III), etc., o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cualquier compuesto ejemplificado, cualquier forma de realización o combinaciones de formas de realización, como se describe en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se describió anteriormente que comprende un compuesto seleccionado de cualquiera de las Tablas 1-9, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una forma de realización, la composición farmacéutica como se describió anteriormente comprende un compuesto seleccionado de cualquier lista de compuestos descritos en la presente, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$; en donde el heterocicliloxi está opcionalmente sustituido con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$; en donde el heterocicliloxi está opcionalmente sustituido con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de haloalcoxi $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un

compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de ciano, $CHF_2O$-, $CH_3CF_2O$-, $CH_3CFHCH_2O$-, $CF_3CH_2O$-, $CH_3CF_2$-, $CHF_2$- y $CF_3$-.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de $CHF_2O$-, $CH_3CF_2O$-, $CH_3CFHCH_2O$- y $CF_3CH_2O$-.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es $CHF_2O$-.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazinilo o imidazolilo, que están opcionalmente sustituidos con halógeno o haloalquil $C_{1-6}$.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ es pirazinilo no sustituido o imidazolilo no sustituido.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde (i) ambos $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, o (ii) uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$ seleccionado de $HOCH_2$-, $HOCH_2CH_2$-, $HOCH_2CH_2CH_2$- y $HOCH_2CH_2CH_2CH_2$-.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el hidroxialquil $C_{1-6}$ es $HOCH_2$-.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en

donde ambos $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 0 o 1.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 0.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1 y (i) ambos $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, (ii) uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es hidroxi o alquil $C_{1-6}$.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$ seleccionado de $HOCH_2$-, $HOCH_2CH_2$-, $HOCH_2CH_2CH_2$- y $HOCH_2CH_2CH_2CH_2$-.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el hidroxialquil $C_{1-6}$ es $HOCH_2$-.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1 y ambos $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente, en donde $R^1$, $R^2$,

$R^3$, $R^4$, $R^5$ y n son como se describen en la presente y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_3CH_2$-, $CF_3$-, ciclopropilo, $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Cl-, F-, $CH_3$-, $CF_3$-, ciclopropilo y $CH_3O$-.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de F- y $CF_3$-.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; o un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, o un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

d) fenilo; y

e) haloalquil $C_{1-6}$;

que están opcionalmente sustituidos como se describe en la presente.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros cuyo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, o un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos,

d) fenilo; y

e) haloalquil $C_{1-6}$;

que están opcionalmente sustituidos como se describe en la presente.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros cuyo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un

anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros; y

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, o un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos; que están opcionalmente sustituidos como se describe en la presente.

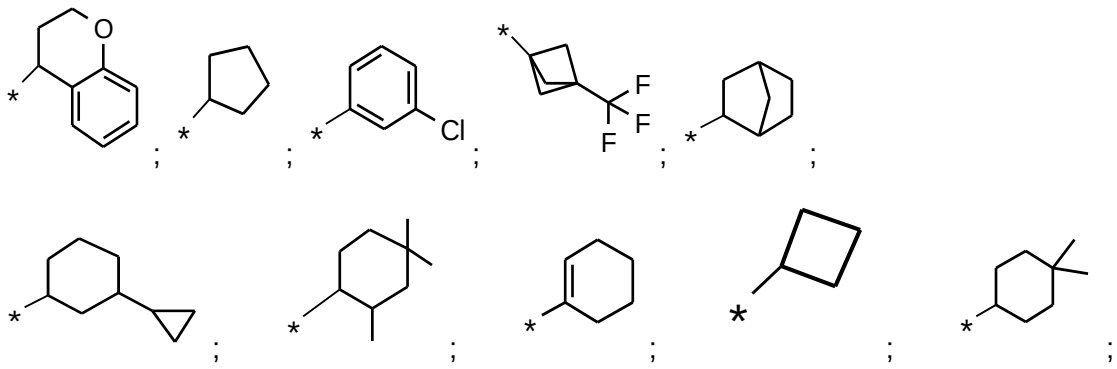
Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ se selecciona de:

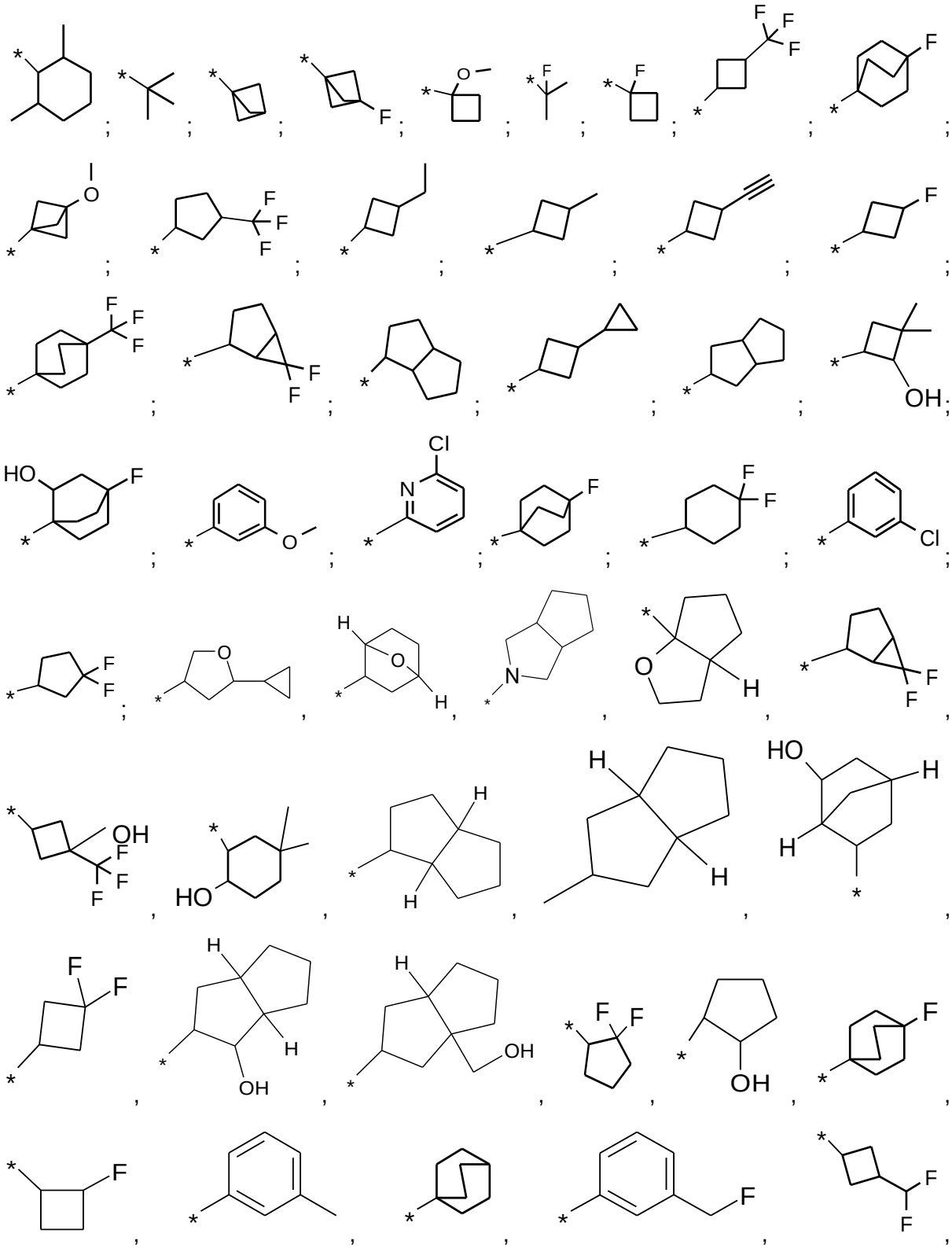
dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, ciclobutilo, ter-butilo, $(CH_3)_2CF$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, octahidropentalenilo, pirazinilo, piridinilo y pirimidinilo; que están sustituidos como se describe en la presente.

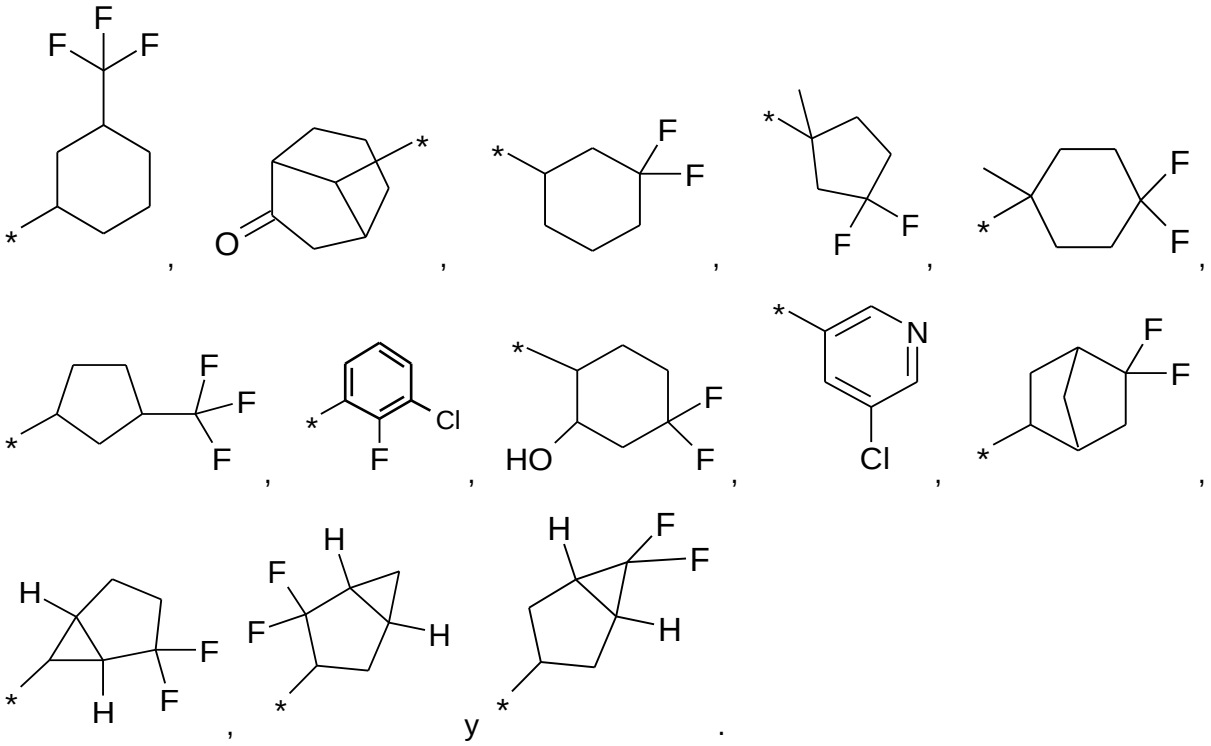
Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ se selecciona de:

dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo; que están opcionalmente sustituidos como se describe en la presente.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ se selecciona de:







Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de $CHF_2O$-, pirazinilo no sustituido, imidazolilo no sustituido, $CH_3O$-, $(CH_3)CF_2$-, CN-, $CHF_2$-, $CF_3$-, $CF_3CH_2O$-, $CH_3CFHCH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, o $R^4$ y $R^5$ junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros cuyo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, un heteroarilo de 6 miembros; y un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquilo de 4-10 miembros en puente y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos; que están opcionalmente sustituidos como se describe en la presente.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de $CHF_2O$- o imidazolilo no sustituido, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, o $R^4$ y $R^5$ junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros cuyo

heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, o un heteroarilo de 6 miembros; y un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos,; que están opcionalmente sustituidos como se describe en la presente.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^1$ se selecciona de $CHF_2O$- o imidazolilo no sustituido, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0; y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros cuyo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, o un heteroarilo de 6 miembros; y un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, que están opcionalmente sustituidos como se describe en la presente.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente comprenden un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ está sustituido con uno dos F- o $CF_3$-.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente en el uso médico de esta sección, en lugar de un compuesto de fórmula (I) u otras fórmulas pueden comprender un compuesto de fórmula (I`) como se describe en la presente.

Además de las opciones definidas en el uso médico de esta sección, el compuesto de fórmula (I) puede comprender también compuestos como se proporciona bajo los párrafos Opciones adicionales para variables, Opciones adicionales para $R^1$, Opciones adicionales para $R^4$ y $R^5$, y Opciones adicionales para $R^6$, Preferencias y formas de realización que implican opciones adicionales, y Exclusiones adicionales.

Tratamiento conjunto

Los compuestos de la invención pueden combinarse con uno o más de otros

compuestos de la invención, o uno o más de otros agentes terapéuticos como cualquier combinación de estos, en el tratamiento de las enfermedades, trastornos o discapacidades proporcionados en la presente. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede administrarse de forma simultánea, secuencial o por separado en combinación con otros agentes terapéuticos que se sabe que son útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de aquellos mencionados en la presente.

En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado en la presente puede combinarse con otro agente terapéuticamente activo que tiene un efecto sinérgico en el tratamiento de cualquiera de las enfermedades, trastornos o discapacidades descritos en la presente.

Como se usa en la presente, "combinación" se refiere a cualquier mezcla o permutación de uno o más compuestos de la invención y uno o más de otros compuestos de la invención o uno o más agentes terapéuticos adicionales. A menos que el contexto aclare lo contrario, "combinación" puede incluir la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos. A menos que el contexto aclare lo contrario, "combinación" puede incluir formas de dosis de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. A menos que el contexto aclare lo contrario, "combinación" puede incluir vías de administración de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. A menos que el contexto aclare lo contrario, "combinación" puede incluir formulaciones de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. Las formas de dosis, vías de administración y composiciones farmacéuticas incluyen, entre otras, las descritas en la presente.

Artículos de fabricación

En una forma de realización, la presente invención proporciona un artículo de fabricación o "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento del trastorno, enfermedad o discapacidad que se describe en la presente.

En una forma de realización de la invención, el kit comprende un recipiente que comprende un compuesto de fórmula (I`) o (I), un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica de estos, como se describe en cualquier forma de realización de esta invención.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un kit que comprende un recipiente que comprende un compuesto de fórmula (I`) o (I), un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica de estos, como se describe en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un kit que comprende un compuesto seleccionado de cualquiera de las fórmulas (I*), (I**), (I`), (I), (II), (III), etc., o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cualquier compuesto ejemplificado, cualquier forma de realización o combinaciones de formas de realización, o composición farmacéutica de estos, como se describe en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un kit, en donde el compuesto se selecciona de cualquiera de las Tablas 1-9, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica de estos, como se describe en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un kit para su uso en el tratamiento de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2, que comprende:

a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención; e

b) instrucciones para su uso.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un kit para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 que comprende:

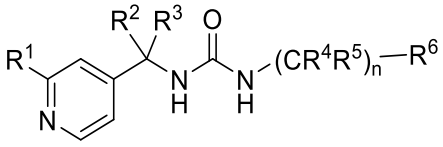
a) un compuesto o una composición farmacéutica, o una composición farmacéutica para su uso de estos; como se describe en la presente; y

b) instrucciones para su uso.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un kit para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 seleccionado de trastornos del comportamiento, trastornos del estado

de ánimo, trastornos del neurodesarrollo, discapacidad intelectual, epilepsias, enfermedades neurodegenerativas, dolor, migraña y tinnitus, que comprende:

a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable, una composición farmacéutica, o una composición farmacéutica para su uso; como se describe en la presente:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterociclíloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros, en donde el heterocicloalquilo, heterociclíloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se selecciona independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1, 2 o 3;

y

b) instrucciones para su uso.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un kit para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2. Estos trastornos, enfermedades o discapacidades se pueden seleccionar de trastornos del comportamiento, trastornos del estado de ánimo, trastornos del neurodesarrollo, discapacidad intelectual, epilepsias, enfermedades neurodegenerativas, dolor, migraña y tinnitus, que comprenden un compuesto, una composición farmacéutica para su uso de estos, como se describe en la presente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un kit para su uso como se describe en la presente, en donde el trastorno del comportamiento es trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD).

En una forma de realización, la presente invención proporciona un kit para su uso como se describe en la presente, en donde el trastorno del estado de ánimo es depresión.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un kit para su uso como se describe en la presente, en donde el trastorno del neurodesarrollo se selecciona del trastorno del espectro autista (ASD) y trastornos sindrómicos del desarrollo.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un kit para su uso como se describe en la presente, en donde el trastorno sindrómico del desarrollo se selecciona del síndrome Dup15q (Dup15q), síndrome del cromosoma X frágil (FXS) y síndrome de Angelman.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un kit para su uso como se describe en la presente, en donde las epilepsias se seleccionan de amplia epilepsia pediátrica, síndrome de West, síndrome de Ohtahara y encefalopatía epiléptica.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un kit para su uso como se describe en la presente, en donde las enfermedades neurodegenerativas se seleccionan de la enfermedad de Alzheimer y enfermedad de las neuronas motoras.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un kit para su uso como se describe en la presente, en donde el kit comprende además una etiqueta o prospecto, en el recipiente o asociado con este. El término "prospecto" se refiere a las instrucciones que habitualmente se incluyen en los envases comerciales de productos terapéuticos que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias de uso de dichos productos terapéuticos.

Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, blísteres, etc. El recipiente se puede formar a partir de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico.

El recipiente puede contener un compuesto de esta invención o una formulación de este que sea eficaz para tratar la afección y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable con una aguja de inyección hipodérmica). Al menos un agente activo en la composición es un compuesto de la presente invención. La etiqueta o el prospecto indican que la composición se usa para el tratamiento de la afección seleccionada, tal como el cáncer. Además, la etiqueta o prospecto puede indicar que el paciente que va a tratarse tiene un trastorno tal como un trastorno hiperproliferativo, neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña o una enfermedad o evento neurotraumático. En una forma de realización, la etiqueta o los prospectos indican que la composición que comprende un compuesto de la presente invención se puede usar para tratar un trastorno que resulta de un crecimiento celular anormal. La etiqueta o el prospecto también pueden indicar que la composición puede usarse para tratar otros trastornos. Alternativa o adicionalmente, el artículo de fabricación puede comprender además un segundo recipiente que comprende un amortiguador farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), solución salina amortiguada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. También puede incluir otros materiales deseables desde el punto de vista comercial y del usuario, que incluyen otros amortiguadores, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un kit para su uso como se describe en la presente, en donde el kit comprende además instrucciones para la administración de los compuestos de la presente invención y, si está presente, la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit comprende una primera composición que

comprende un compuesto de la presente invención y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede comprender además las instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de las composiciones farmacéuticas primera y segunda a un paciente que necesite de estas.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un kit para su uso como se describe en la presente, en donde los kits son adecuados para su administración en formas orales sólidas de un compuesto de la presente invención, tales como comprimidos o cápsulas. Dicho kit incluye, preferentemente, un número de dosificaciones unitarias. Dichos kits pueden incluir una tarjeta con las dosis orientadas en el orden de su uso previsto. Un ejemplo de un kit de este tipo es un "blíster". Los blísteres son conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas de dosis unitarias farmacéuticas. Si se desea, se puede proporcionar una ayuda memoria, por ejemplo, en forma de números, letras, u otras marcas o con un calendario, que designa los días del programa de tratamiento en los cuales se pueden administrar las dosis.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un kit para su uso como se describe en la presente, en donde el kit comprende (a) un primer recipiente con un compuesto de la invención contenido en este; y opcionalmente (b) un segundo recipiente con una segunda formulación farmacéutica contenida en este, en donde la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto con actividad antihiperproliferativa. De forma alternativa o adicionalmente, el kit puede comprender además un tercer recipiente que comprende un amortiguador farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyectables (BWFI), solución salina amortiguada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. También puede incluir otros materiales deseables desde el punto de vista comercial y del usuario, que incluyen otros amortiguadores, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un kit para su uso como se describe en la presente, en donde el kit comprende una composición de la presente invención y un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un recipiente para contener las composiciones separadas, tal como una botella dividida o un paquete de aluminio dividido; sin embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas dentro de un único recipiente no dividido. Por lo general, el kit comprende las instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma de kit es

particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran, preferentemente, en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), cuando se administran a diferentes intervalos de dosis, o cuando el médico que prescribe desea la titulación de los componentes individuales de la combinación.

Algunas de las formas de realización mencionadas anteriormente en los artículos de elaboración de la presente sección, en lugar de un compuesto de fórmula (I) u otras fórmulas, pueden comprender un compuesto de fórmula (I`) como se describe en la presente.

Además de las opciones definidas en los artículos de elaboración de la presente sección, el compuesto de fórmula (I) puede comprender también compuestos como se proporciona bajo los párrafos Opciones adicionales para variables, Opciones adicionales para $R^1$, Opciones adicionales para $R^4$ y $R^5$, y Opciones adicionales para $R^6$, Preferencias y formas de realización que implican opciones adicionales, y Exclusiones adicionales.

Métodos de elaboración

La preparación de los compuestos de fórmula (I'), (I) o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se puede llevar a cabo en vías de síntesis secuenciales o convergentes.

Las síntesis de la invención se muestran en los siguientes esquemas generales. Las habilidades necesarias para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidas por las personas del oficio de nivel medio. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procesos tienen el significado otorgado en la presente a menos que se indique lo contrario.

En cualquiera de las formas de realización en relación con los esquemas o ejemplos descritos en la presente solicitud en relación con a un compuesto de la presente invención, cualquiera forma de realización puede combinarse con cualquiera otra forma de realización a menos que sea contradictoria.

Si uno de los materiales de inicio, intermediarios o compuestos de fórmula (I) contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o que reaccionan en condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, los grupos protectores

apropiados (como se describe, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T. W. Greene y P. G. M. Wutts, 5.a Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.) se pueden introducir antes de la etapa crítica de aplicar los métodos conocidos en el estado de la técnica. Estos grupos protectores se pueden retirar en una etapa posterior de la síntesis mediante métodos estándar descritos en la literatura.

Si los intermediarios o materiales de inicio contienen centros estereogénicos, los compuestos de fórmula (I') o (I) se pueden obtener como mezclas de diastereoisómeros o enantiómeros, que se pueden separar mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, HPLC quiral, SFC quiral o cristalización quiral. Los compuestos racémicos pueden, por ejemplo, separarse en sus antípodos mediante sales diastereoméricas por medio de cristalización con ácidos ópticamente puros o mediante separación de los antípodos por medio de métodos de cromatografía específica con el uso de un absorbente quiral o un eluyente quiral. También es posible separar materiales de inicio e intermediarios que contienen centros estereogénicos para obtener materiales de inicio e intermediarios enriquecidos diastereoméricamente/enantioméricamente. El uso de tales materiales de inicio e intermediarios enriquecidos diastereoméricamente/enantioméricamente en la síntesis de compuestos de fórmula (I') o (I) por lo general conducirá a los correspondientes compuestos de fórmula (I') o (I) enriquecidos diastereoméricamente/enantioméricamente.

Una persona del oficio de nivel medio reconocerá que en la síntesis de los compuestos de fórmula (I') o (I) –siempre y cuando no se desee de otra manera– se aplicará una "estrategia de grupo de protección ortogonal", lo que permite la escisión de diversos grupos protectores, uno a la vez, cada uno sin afectar a otros grupos protectores en la molécula. El principio de la protección ortogonal es conocido en el estado de la técnica y se describió en la literatura (por ejemplo, Barany y R. B. Merrifield, *J. Am. Soc.* **1977**, *99*, 7363; H. Waldmann et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2056).

Una persona del oficio de nivel medio reconocerá que la secuencia de reacciones puede variar según la reactividad y naturaleza de los intermediarios.

En mayor detalle, los compuestos de la presente invención, es decir, los compuestos seleccionado de fórmulas (I'), (I), (I*), (I**), (II), (III), (IV) etc. o sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables, se pueden elaborar mediante los métodos proporcionados a continuación, mediante los métodos proporcionados en los ejemplos o mediante métodos

análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales son conocidas por una persona del oficio de nivel medio. Además, para analizar las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan las reacciones descritas, ver, por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2.a edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, Nueva York, NY. 1999).* Se consideró conveniente llevar a cabo las reacciones en presencia o ausencia de un solvente. No existe una restricción particular en cuanto a la naturaleza del solvente a usar, siempre que no tenga un efecto adverso en la reacción o los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, al menos en cierta medida. Las reacciones descritas pueden llevarse a cabo en un amplio rango de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es esencial para la invención. Es conveniente llevar a cabo las reacciones descritas en un rango de temperatura de -78 °C a reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, según varios factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un período de 0,5 horas a varios días por lo general será suficiente para producir los intermediarios y compuestos descritos. La secuencia de reacción no está limitada a la que se muestra en los esquemas; sin embargo, según los materiales de inicio y su reactividad respectiva, la secuencia de las etapas de reacción se puede alterar libremente.

Si los intermediarios o materiales de inicio no se encuentran disponibles en el comercio o no se describen sus síntesis en la literatura, se pueden preparar de manera análoga a los procedimientos existentes para los análogos parecidos o como se detalla en la sección experimental.

**Abreviaturas**

EtOAc es acetato de etilo

CDI es 1,1'-carbonildiimidazol

DCM es diclorometano

DIPEA es N,N-diisopropiletilamina

DMF es N,N-dimetilformamida

FA es ácido fórmico

HCl es cloruro de hidrógeno

HPLC es cromatografía de líquidos de alta presión

LCMS es cromatografía de líquidos-espectrometría de masas

$NaHCO_3$ es carbonato de hidrógeno de sodio

NaOH es hidróxido de sodio

MeOH es metanol

$MgSO_4$ es sulfato de magnesio

PYBROP es hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio

o/n es durante la noche

RT es temperatura ambiente

TLC es cromatografía en capa fina

CHO es ovario de hámster chino

CMV es citomegalovirus

FBS es suero bovino fetal

NEAA es aminoácidos no esenciales

NaCl es cloruro de sodio

KCl es cloruro de potasio

$CaCl_2$ es cloruro de calcio

$MgCl_2$ es cloruro de magnesio

HEPES es ácido 4-(*2*-hidroxietil)piperazina-1-etansulfónico

NMDG es diatrizoato de N-metil-D-glucamina

EGTA es ácido etilen glicol-bis(□-aminoetil éter)-N,N,N',N'-tetraacético

EDTA es ácido etilendiaminotetraacético

DPBS es solución salina amortiguada con fosfato de Dulbecco

mV es millivolt

TEA es tetraetilamonio

NADPH es nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

$CL_{int}$ es depuración intrínseca

ACN es acetonitrilo

AIBN es azobisisobutironitrilo

BTC es carbonato de bis(triclorometilo)

CO2 es dióxido de carbono

DAST es trifluoruro de dietilaminoazufre

DMSO es dimetilsulfóxido

Gly es glicina

HgO es óxido de mercurio(II)

IPA es alcohol isopropílico

LiCl es cloruro de litio

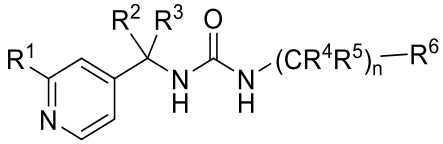
$Ti(OEt)_4$ es isopropóxido de titanio(IV)

TMAF es fluoruro de tetrametilamonio

$TMSCF_3$ es (trifluorometil)trimetilsilano

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), o un solvato o una sal

farmacéuticamente aceptable de este:



(I).

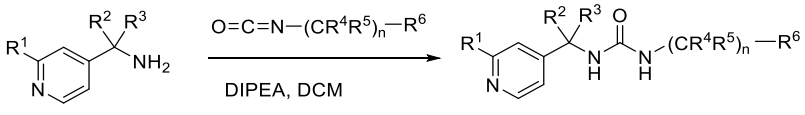
La preparación de compuestos de fórmula (I), o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de estos pueden llevarse a cabo al hacer reaccionar una amina con un isocianato (esquema 1), o al hacer reaccionar una amina con carbonil di-imidazol seguido de la adición de la segunda amina *in-situ* o al hacer reaccionar primero una amina con cloroformiato de para-nitro-fenilo o cloroformiato de fenilo para obtener el intermediario de carbamato correspondiente, que se puede purificar o utilizar *in situ* mediante la adición de una segunda amina. Las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en los siguientes esquemas y en la descripción de los 294 ejemplos específicos. Las habilidades necesarias para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidas por las personas del oficio de nivel medio. Las reacciones similares se pueden utilizar para preparar los compuestos de fórmula (I').

En mayor detalle, los compuestos de la presente invención, es decir, los compuestos seleccionados de fórmulas (I'), (I), (I*), (I**), (II), (III), (IV) etc. o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de estos se pueden elaborar mediante los métodos proporcionados en los ejemplos o mediante métodos análogos. Los materiales de inicio están disponibles en el comercio o se pueden preparar mediante métodos análogos a los métodos proporcionados a continuación o mediante métodos conocidos en la técnica.

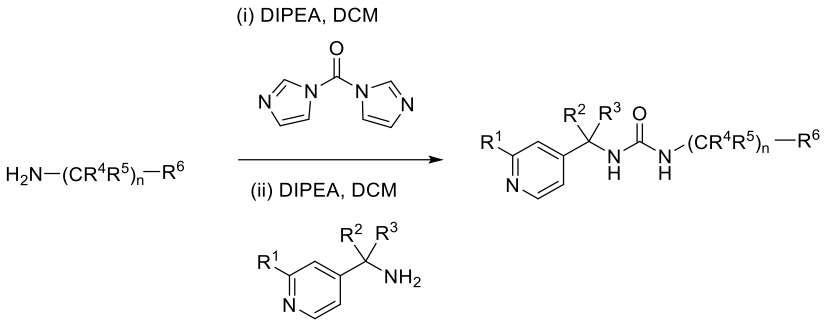
Procedimientos generales

Para obtener más información acerca de los procedimientos generales, ver las formas de realización en relación con el proceso de elaborar compuestos de fórmula (I'), (I) o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de estos como se describe en la presente.

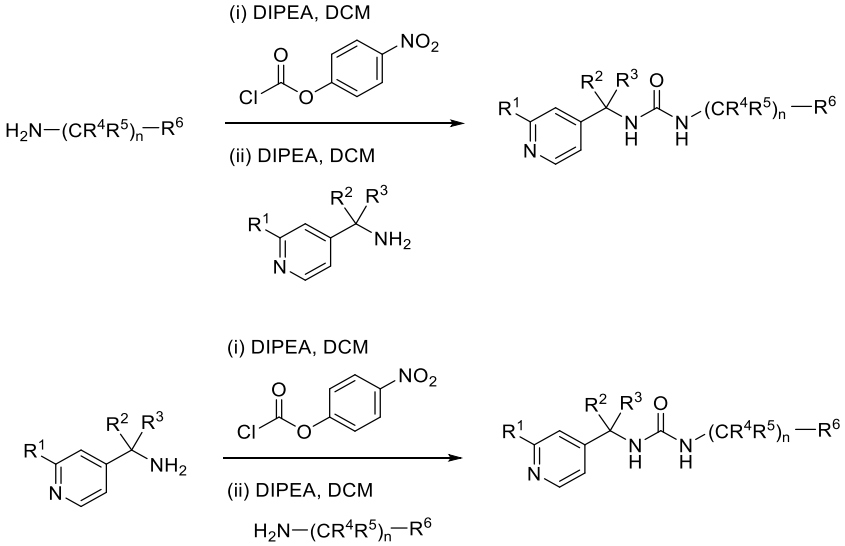
*Esquema 1: Síntesis de compuestos de fórmula I mediante el uso de isocianatos*



*Esquema 2: Síntesis de compuestos de fórmula I mediante el uso de CDI*




*Esquema 3: Síntesis de compuestos de fórmula I mediante el uso de cloroformiato de 4-nitrofenilo*




en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, n y $R^6$ son como se definen en la presente.

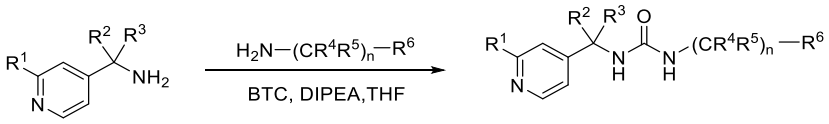
Estas reacciones preferentemente se usan para $R^1$ donde se seleccionan de heterocicloalquilo de 7-12 miembros, ciano, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$y heteroarilo de 5 miembros.

La formación de urea se puede lograr mediante el tratamiento de una amina (o la sal correspondiente, tal como HCl) con un isocianato (esquema 1) en DCM o DMF a las temperaturas de RT a 40 °C, o al hacer reaccionar la primera amina con 1,1'-

carbonildiimidazol (esquema 2) en un solvente (DCM, AcN, THF) y en presencia de una base adecuada (DIPEA, NEt3) para generar la urea activada antes de la adición de la segunda amina (o la sal correspondiente), o al hacer reaccionar la primera amina con cloroformiato de para-nitrofenilo (esquema 3) o cloroformiato de fenilo en un solvente (AcN, THF) y en presencia de una base (DIPEA, NEt3), para generar el carbamato que se puede purificar o utilizar *in situ* con una segunda amina para obtener la urea deseada.

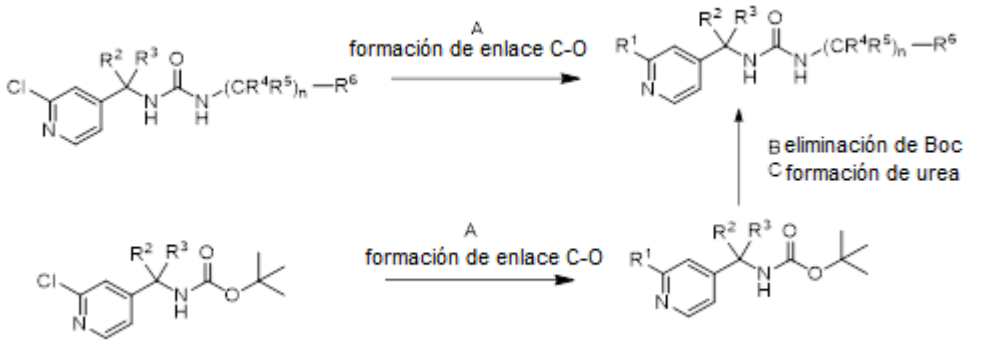
Las condiciones preferidas son mediante el uso de CDI con DIPEA como una base y con DCM como un solvente a 0 °C durante 45 min, y luego al agregar la segunda amina y al agitar a 40 °C durante 2-6 horas.

*Esquema 4: Síntesis alternativa de compuestos de fórmula (I)*




La formación de urea se puede lograr mediante el tratamiento de una amina (o la sal correspondiente, tal como HCl) con bis-triclorometil)carbonato (trifosgeno, BTC) (esquema 4) en DCM o THF a 0 °C y en presencia de una base (DIPEA), seguido de la adición de una segunda amina en solución (THF) a RT para obtener la urea deseada.

*Esquema 5: Síntesis de compuestos de fórmula I*



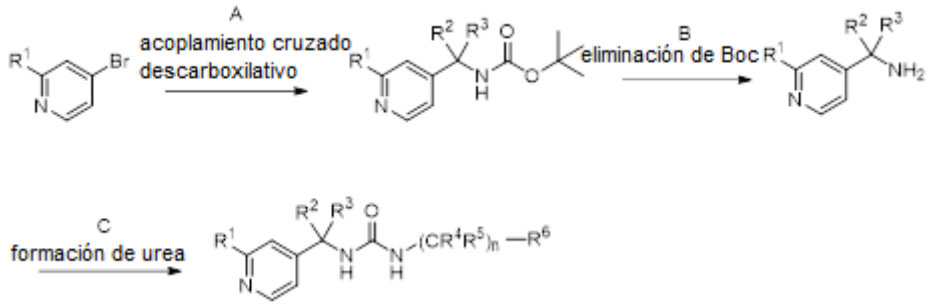

,

en donde la presente reacción se utiliza para la preparación de compuestos con $R^1$ donde cualquier grupo alcoxi descrito en la presente, por ejemplo, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno o cicloalquil $C_{3-5\ alcoxi}C_{1-6}$. La presente reacción se puede aplicar en casos donde $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno y en otros casos.

***Etapa A:*** La formación del enlace C-O se puede lograr mediante la eterificación de Buchwald-Hartwig entre el intermediario de 2-cloro-piridilo y un alcohol primario mediante el uso de un catalizador de paladio y una base inorgánica en tolueno a 80 °C.

Las condiciones preferidas son mediante el uso de tBuBrettPhosPd G3 como un catalizador y carbonato de cesio.

*Esquema 6: Síntesis de compuestos de fórmula I*



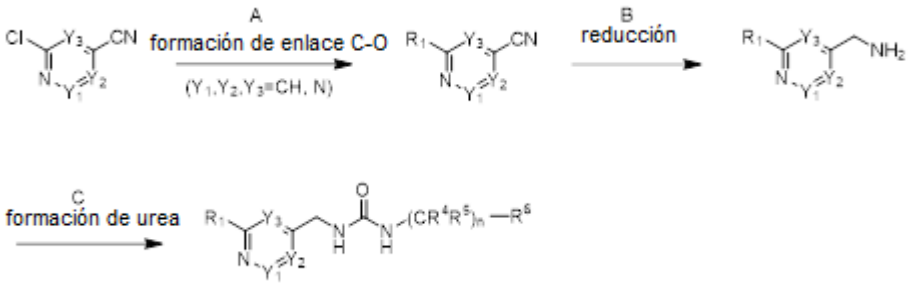

en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, n y $R^6$ son como se define en la presente, en donde la presente reacción se usa para la preparación de compuestos donde $R^1$ es cualquier grupo alcoxi descrito en la presente, por ejemplo, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalcoxi $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ o cianoalcoxi $C_{1-6}$. Una forma de realización preferida se utiliza cuando $R^2$ es hidroxialquil $C_{1-6}$y $R^3$ es hidrógeno.

***Etapa A:*** La reacción de acoplamiento cruzado de descarboxilación se puede realizar entre un haluro de heteroarilo y □□aminoácidos protegidos bajo la acción combinada de catálisis de fotoredox-Ni de luz visible y en presencia de carbonato de cesio y un fotocatalizador de iridio.

***Etapa B:*** La desprotección de Boc se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con HCl/dioxano.

***Etapa C:*** La formación de urea se puede realizar a través de los esquemas 1-3. Las condiciones preferidas son mediante el uso de CDI con DIPEA como base y con DCM como solvente a 0 °C durante 1 hora, y luego al agregar la segunda amina y al agitar a RT durante la noche. En los casos donde $R^2$ o $R^3$ está protegido como un éter de bencilo, la desprotección al alcohol se puede realizar mediante hidrogenación en presencia de 10 % de paladio sobre carbón en acetato de etanol/etilo, o con $BBr_3$ en DCM.

*Esquema 7: Síntesis de compuestos de fórmula I`*




La presente reacción se utiliza para la preparación de compuestos donde $R^1$ es un grupo haloalcoxi $C_{1-6}$.

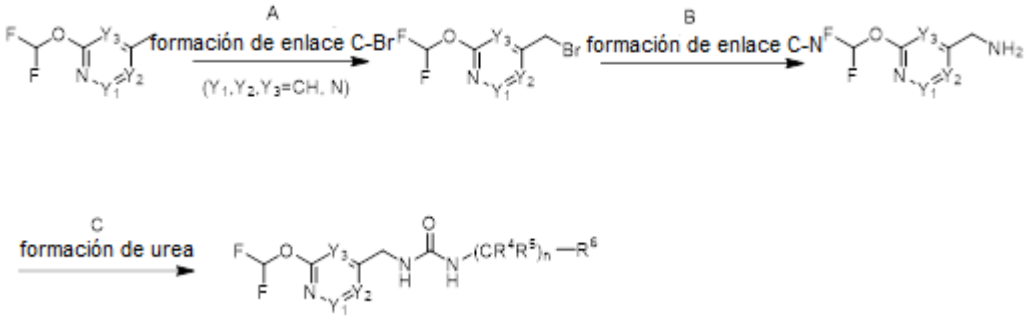
***Etapa A:*** La formación del enlace C-O en el esquema 7 se puede lograr mediante la eterificación de Buchwald-Hartwig entre un intermediario de cloro-heteroarilo y un alcohol primario mediante el uso de un catalizador de paladio y una base inorgánica, o al hacer reaccionar primero un alcohol secundario con hidruro de sodio y la posterior reacción con el intermediario de 2-cloro-piridilo.

Las condiciones preferidas son mediante el uso de tBuBrettPhosPd G3 como un catalizador y carbonato de cesio en tolueno a 80 °C.

***Etapa B:*** La reducción se puede llevar a cabo mediante hidrogenación con Pd/C o mediante el uso de $CoCl_2$ con borohidruro de sodio.

***Etapa C:*** La formación de urea se puede realizar a través de los esquemas 1-4. Las condiciones preferidas son mediante el uso de cloroformiato de para-nitrofenil con DIPEA como base y con DCM como solvente a 0 °C hasta RT. El intermediario de carbamato puede o aislarse o bien hacerse reaccionar *in-situ* con la amina segunda y agitarse a RT durante la noche.

*Esquema 8: Síntesis de compuestos de fórmula I`*




***Etapa A:*** La formación del enlace C-Br en el esquema 8 se puede lograr al hacer reaccionar el metil heteroarilo correspondiente con N-bromosuccinimida en presencia de peróxido de benzoílo en tetracloruro de carbono.

***Etapa B:*** La formación del enlace C-N se puede lograr al hacer reaccionar el intermediario de heteroaril bromometilo con una solución de amoníaco en metanol.

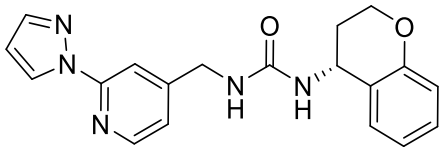
***Etapa C:*** La formación de urea se puede realizar a través de los esquemas 1-4. Las condiciones preferidas son mediante el uso de cloroformiato de para-nitrofenilo con DIPEA como base y con DCM como solvente a 0 °C hasta RT. El intermediario de carbamato puede o aislarse o bien hacerse reaccionar *in-situ* con la amina segunda y agitarse a RT durante la noche.

Aislamiento y purificación de los compuestos

El aislamiento y la purificación de los compuestos e intermediarios descritos en la presente se pueden llevar a cabo, si se desea, mediante cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado, como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía de capa gruesa, cromatografía de líquidos de baja o alta presión preparativa, o una combinación de estos procedimientos. Sin embargo, también se podrían utilizar, por supuesto, otros procedimientos equivalentes de separación o aislamiento. La mezcla de compuestos quirales de fórmula (I') o (I) se pueden separar mediante el uso de purificaciones de HPLC quirales preparativas. Las purificaciones de HPLC quirales se realizaron en un sistema AccQPrep HP125 (Teledyne ISCO), con una columna quiral de 5 µm 250 mm x 21,2 mm i.d. (amilosa-1, celulosa-1 o celulosa-4) a través de Phenomenex, que funciona a una velocidad de flujo de 20,8 ml min-1 con detección UV (214 y 254 nm) y ELS. Eluyentes: agua; acetonitrilo.

**Ejemplos**

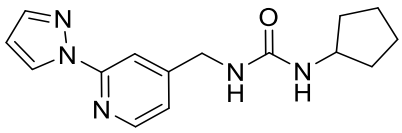
**Ejemplo 1:1-[(4R)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea**



A (2-(1H-pirazol-1-il)piridin-4-il)metanamina (52 mg, 0,3 mmol) en DCM (0,2 ml) en un baño de hielo, se le agregó cloroformiato de fenilo (47 mg, 0,3 mmol) seguido de DIPEA (0,1 ml, 0,6 mmol). La reacción se agitó a ~0 °C durante 45 min. Luego se agregó clorhidrato de (R)-croman-4-amina (57 mg, 0,3 mmol) y la reacción se agitó a 40 °C durante 3 horas. El solvente se retiró al vacío. Se agregó DMF (2 ml), y la purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (42 % de rendimiento).

MS (m/z): 350,6 [M+H]+.

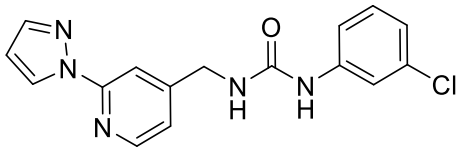
**Ejemplo 2:1-ciclopentil-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea**



El compuesto puede prepararse mediante métodos similares a los descritos en la presente.

MS (m/z): 285,9 [M+H]+.

**Ejemplo 4:1-(3-clorofenil)-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea**

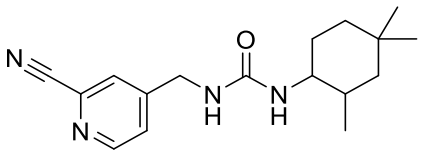


Se disolvieron (2-(1H-pirazol-1-il)piridin-4-il)metanamina (35 mg, 0,2 mmol) y 3-

clorofenilo isocianato (30,7 mg, 0,2 mmol) en DCM (2 ml) con DIPEA (0,2 mmol). La reacción se agitó a RT durante 2 horas. Se realizó una extracción con EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (62 % de rendimiento).

MS (m/z): 328,5 [M+H]+.

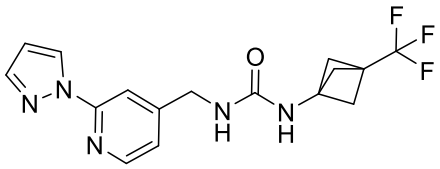
**Ejemplo 5:1-[(2-cianopiridin-4-il)metil]-3-(2,4,4-trimetilciclohexil)urea**



A una solución de 2,4,4-trimetilciclohexan-1-amina (18,5 mg, 0,13 mmol) en DCM (0,5 ml) en un baño de hielo, se le agregaron 1,1'-carbonildiimidazol (23 mg, 0,14 mmol) y DIPEA (0,4 mmol). La reacción se agitó a ~0 °C durante 45 min, luego se agregó di-clorhidrato de 4-(aminometil)picolinonitrilo (27 mg, 0,13 mmol) y la reacción se agitó a 35 °C durante 6 horas. El solvente se retiró al vacío. Se agregó DMF (2 ml), y la purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (31 % de rendimiento).

MS (m/z): 301,4 [M+H]+.

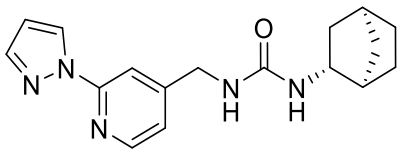
**Ejemplo 6:1-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]-3-[3-(trifluorometil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (94 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(1H-pirazol-1-il)piridin-4-il)metanamina, 3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 352,1 [M+H]+.

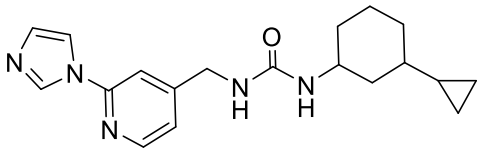
**Ejemplo 7:1-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R, 4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea**



Se disolvió rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil-2-amina (22 mg, 0,2 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y DIPEA (0,3 ml), luego se dejó enfriar hasta 0 °C. Se agregó cloroformiato de 4-nitrofenilo (40 mg, 0,2 mmol) y se agitó durante 1 hora mientras se dejó que la temperatura alcanzara RT. Luego se agregó (2-(1H-pirazol-1-il)piridin-4-il)metanamina (70 mg, 0,4 mmol), y la reacción se agitó durante 4 horas. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (41 % de rendimiento).

MS (m/z): 312,2 [M+H]+.

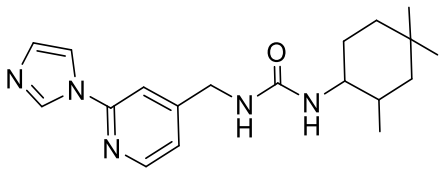
**Ejemplo 8:1-(3-ciclopropilciclohexil)-3-[(2-imidazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea**



El compuesto puede prepararse mediante métodos similares a los descritos en la presente.

MS (m/z): 340,1 [M+H]+.

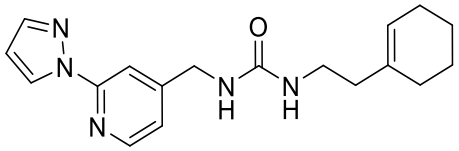
**Ejemplo 9:1-[(2-imidazol-1-ilpiridin-4-il)metil]-3-(2,4,4-trimetilciclohexil)urea**



El compuesto puede prepararse mediante métodos similares a los descritos en la presente.

MS (m/z): 342,1 [M+H]+.

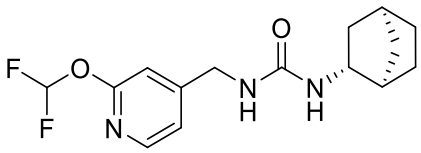
**Ejemplo 10:1-[2-(ciclohexen-1-il)etil]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea**



El compuesto puede prepararse mediante métodos similares a los descritos en la presente.

MS (m/z): 326,6 [M+H]+.

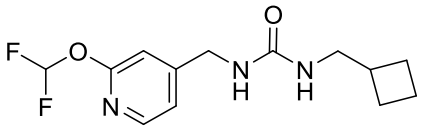
**Ejemplo 12:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (78 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptan-2-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 312,5 [M+H]+.

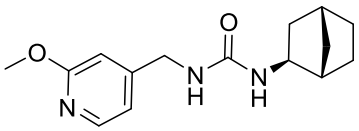
**Ejemplo 13:1-(ciclobutilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (89 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, ciclobutilmetanamina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 286,4 [M+H]+.

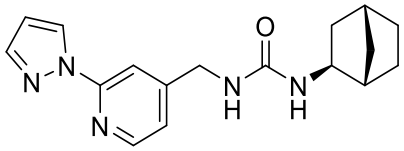
**Ejemplo 14: 1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (51 % de rendimiento) mediante el uso de (2-metoxipiridin-4-il)metanamina, rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptan-2-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 276,1 [M+H]+.

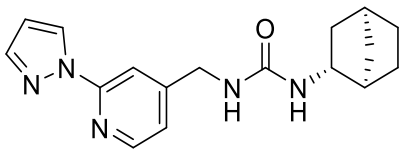
**Ejemplo 15:1-[(1S,2S,4R)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo a través de la separación quiral del ejemplo **7** (97,5 % de ee, 31,6 % de rendimiento) como un sólido blanco (columna de celulosa-4, en agua:MeCN 55:45).

MS (m/z): 312,5 [M+H]+.

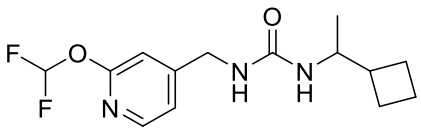
**Ejemplo 16:1-[(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo a través de la separación quiral del ejemplo **7** (97,5 % de ee, 32,2 % de rendimiento) como un sólido blanco (columna de celulosa-4, en agua:MeCN 55:45).

MS (m/z): 312,8 [M+H]+.

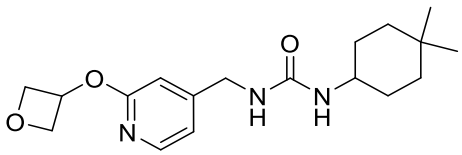
**Ejemplo 17:1-(1-ciclobutiletil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (56 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 1-ciclobutiletan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

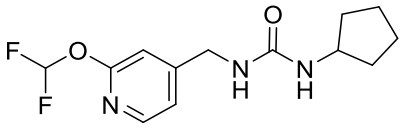
MS (m/z): 299,9 [M+H]+.

**Ejemplo 18:1-(4,4-dimetilciclohexil)-3-[[2-(oxetan-3-iloxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (10 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(oxetan-3-iloxi)piridin-4-il)metanamina, 4,4-dimetilciclohexan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

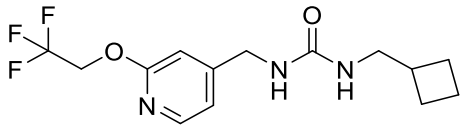
**Ejemplo 20:1-ciclopentil-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (83 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, ciclopentanamina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 285,9 [M+H]+.

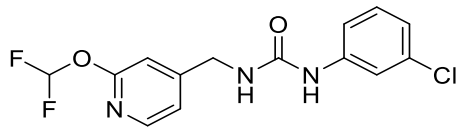
**Ejemplo 21:1-(ciclobutilmetil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (62 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metanamina, ciclobutilmetanamina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 317,9 [M+H]+.

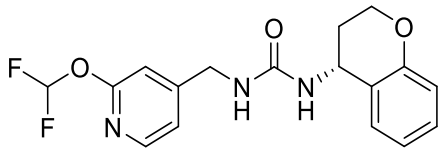
**Ejemplo 22: 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **4** como un sólido blanco (18 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina e isocianato de 3-clorofenilo.

MS (m/z): 327,9 [M+H]+.

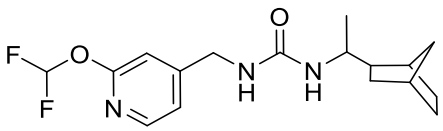
**Ejemplo 23:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(4R)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (57 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, (R)-croman-4-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 349,9 [M+H]+.

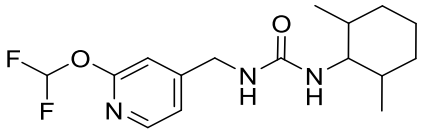
**Ejemplo 24:1-[1-(2-biciclo[2.2.1]heptanil)etil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (64 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 1-(2-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)etan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 340,1 [M+H]+.

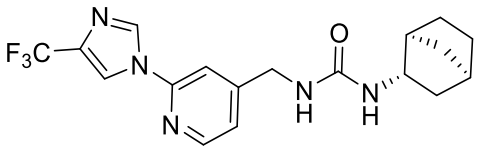
**Ejemplo 25: 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,6-dimetilciclohexil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (57 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 2,6-dimetilciclohexan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 328,0 [M+H]+.

**Ejemplo 26: 1-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[[2-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]piridin-4-il]metil]urea**



a) <u>4-((bis(ter-butoxicarbonil)amino)metil)piridin 1-óxido</u>

Se mezclaron ter-butil (ter-butoxicarbonil)(piridin-4-ilmetil)carbamato (1 g, 3,24 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (2,14 ml (77 %), 0,56 g/ml, 5,35 mmol) en un matraz y se agregó DCM (35 ml). La reacción estaba completa después de minutos mediante TLC, y se agregaron solución de NaOH 1 N (40 ml) y DCM (40 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 40 ml). La fase orgánica combinada se secó ($MgSO_4$) y se evaporó al vacío para obtener 4-((bis(ter-butoxicarbonil)amino)metil)piridin 1-óxido como un aceite amarillo (1,1 g,

3,79 mmol, 100 % de rendimiento).

MS (m/z): 325 [M+H]+.

b) ter-butil N-(ter-butoxicarbonil)-N-({2-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]piridin-4-il}metil)carbamato

A un matraz purgado con $N_2$ que contiene 4-((bis(ter-butoxicarbonil)amino)metil)piridin 1-óxido (400 mg, 1,23 mmol), se le agregó DCM (6 ml) seguido de DIPEA (0,81 ml, 4,62 mmol) y 4-(trifluorometil)-1H-imidazol (218,14 mg, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se sometió a sonicación para obtener el imidazol en la solución. Se agregó PYBROP (747,3 mg, 1,6 mmol) y se dejó agitar a RT o/n. Se agregaron DCM (30 ml) y solución de $NaHCO_3$ saturado (25 ml), y se dividieron. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó al vacío para obtener un aceite amarillo pálido crudo (1,35 g). La purificación mediante cromatografía flash en sílice que se eluyó con heptano-32 % de EtOAc/heptano (gradiente) proporcionó el ter-butil N-(ter-butoxicarbonil)-N-({2-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]piridin-4-il}metil)carbamato deseado (463 mg, 1,05 mmol, 85 % de rendimiento)
MS (m/z): 443 [M+H]+.

c) (2-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)metanamina

A una solución de ter-butil N-(ter-butoxicarbonil)-N-({2-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]piridin-4-il}metil)carbamato (460 mg, 1,04 mmol) en acetato de etilo (4 ml) e $N_2$, se le agregó lentamente HCl (4 M en dioxano) (4,16 ml, 16,64 mmol). La reacción se agitó a RT en $N_2$ o/n. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se filtró y se lavó con éter frío. El precipitado blanco se recolectó y se secó al vacío para obtener (2-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)metanamina como un sólido blancuzco (264 mg, 0,84 mmol, 80,7 % de rendimiento).

MS (m/z): 243 [M+H]+.

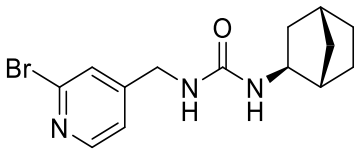
d) 1-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[[2-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]piridin-4-il]metil]urea

El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (62 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-

il)piridin-4-il)metanamina, rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil-2-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 380 [M+H]+.

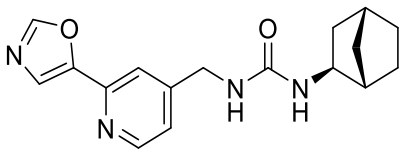
**Ejemplo 27:1-[(2-bromopiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (13 % de rendimiento) mediante el uso de (2-bromopiridin-4-il)metanamina, rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil-2-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 324 [M+H]+.

**Ejemplo 28:1-[[2-(1,3-oxazol-5-il)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea**



a) <u>ter-butil N-{[2-(1,3-oxazol-5-il)piridin-4-il]metil}carbamato</u>

En un matraz de fondo redondo, se combinaron 4-(N-Boc-aminometil)-2-bromopiridina (120 mg, 0,42 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-oxazol (89,7 mg, 0,46 mmol) y carbonato de potasio (115,5 mg, 0,84 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y agua (2 ml). La solución se roció con $N_2$ durante 5 minutos antes de agregar dicloruro de 1,1'-bis(di-ter-butilfosfino)ferroceno paladio (13,6 mg, 0,02 mmol), y se continuó rociando durante 5 minutos adicionales. La mezcla de reacción luego se calentó hasta 80 °C en $N_2$ durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se dividió entre EtOAc y agua, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc una vez más. Los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida para obtener un

aceite marrón. Esto se purificó mediante cromatografía flash en sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en heptano para obtener ter-butil N-{[2-(1,3-oxazol-5-il)piridin-4-il]metil}carbamato (100 mg, 0,36 mmol, 87 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

MS (m/z): 276,1 [M+H]+.

b) (2-(oxazol-5-il)piridin-4-il)metanamina

A ter-butil N-{[2-(1,3-oxazol-5-il)piridin-4-il]metil}carbamato (160 mg, 0,58 mmol) disuelto en acetato de etilo (3,5 ml) se agregó HCl (3,63 ml (4M en dioxano), 14,53 mmol) lentamente. La mezcla de reacción luego se dejó agitar a RT en $N_2$ durante 90 minutos (el precipitado se formó dentro de los primeros minutos). La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta 0 °C mediante el uso de un baño de hielo durante 10 minutos, y el precipitado luego se filtró y se lavó con dietiléter frío. El producto luego se lavó el aglomerado con metanol y se concentró. De esto se obtuvo diclorhidrato de ((2-(oxazol-5-il)piridin-4-il)metanamina 98 mg, 0,39 mmol, 68 % de rendimiento) como un sólido beige.

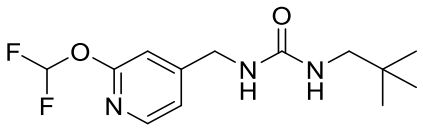
MS (m/z): 176,1 [M+H]+.

c) 1-[[2-(1,3-oxazol-5-il)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea

El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (26 % de rendimiento) mediante el uso de diclorhidrato de (2-(oxazol-5-il)piridin-4-il)metanamina, rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil-2-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 313,2 [M+H]+.

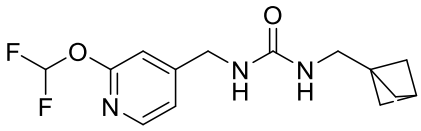
**Ejemplo 29:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,2-dimetilpropil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **4** como un sólido blanco (65 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina y 1-isocianato-2,2-dimetilpropano.

MS (m/z): 288,2 [M+H]+.

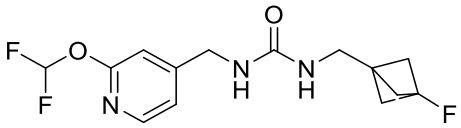
**Ejemplo 31:1-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (51 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, biciclo[1.1.1]pentan-1-ilmetanamina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 298,2 [M+H]+.

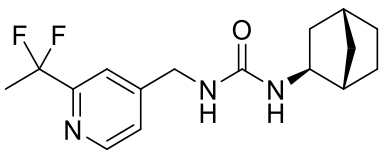
**Ejemplo 32:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (57 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, (3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)metanamina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 316,1 [M+H]+.

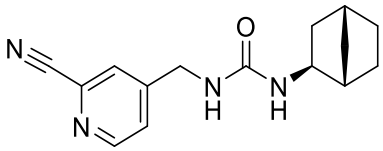
**Ejemplo 33:1-[[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (54 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)metanamina, rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil-2-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 310,2 [M+H]+.

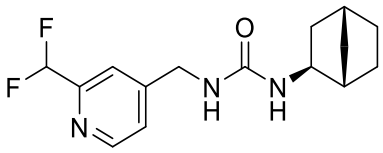
**Ejemplo 34:1-[(2-cianopiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (48 % de rendimiento) mediante el uso de 4-(aminometil)picolinonitrilo, rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil-2-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 271,2 [M+H]+.

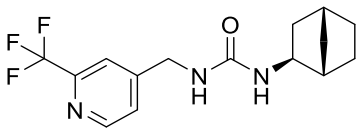
**Ejemplo 35:1-[[2-(difluorometil)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (71 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometil)piridin-4-il)metanamina, rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil-2-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 296 [M+H]+.

**Ejemplo 36:1-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]metil]urea**

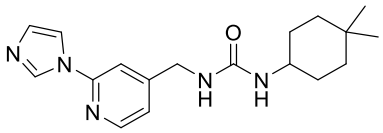


El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (53 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(trifluorometil)piridin-4-il)metanamina,

rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil-2-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 314 [M+H]+.

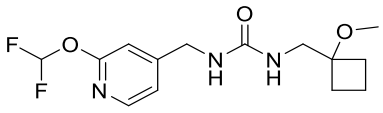
**Ejemplo 37:1-(4,4-dimetilciclohexil)-3-[(2-imidazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (37 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)metanamina, 4,4-dimetilciclohexan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 328 [M+H]+.

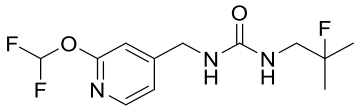
**Ejemplo 38:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1-metoxiciclobutil)metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (27 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, (1-metoxiciclobutil)metanamina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 316 [M+H]+.

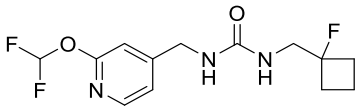
**Ejemplo 39:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-fluoro-2-metilpropil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (58 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 2-fluoro-2-metilpropan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 292 [M+H]+.

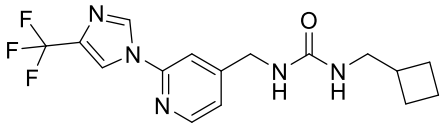
**Ejemplo 40:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1-fluorociclobutil)metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (14 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, (1-fluorociclobutil)metanamina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 304 [M+H]+.

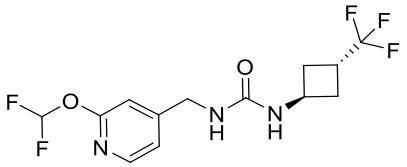
**Ejemplo 41:1-(ciclobutilmetil)-3-[[2-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **4** como un sólido blanco (70 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)metanamina y (isocianatometil)ciclobutano.

MS (m/z): 354 [M+H]+.

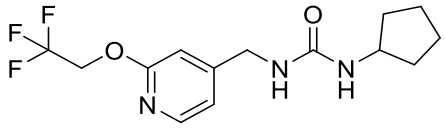
**Ejemplo 42:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (37 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 340 [M+H]+.

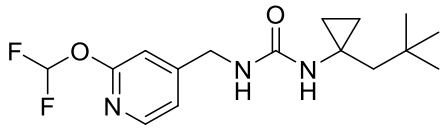
**Ejemplo 43:1-ciclopentil-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **4** como un sólido blanco (61 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metanamina e isocianatociclopentano.

MS (m/z): 318 [M+H]+.

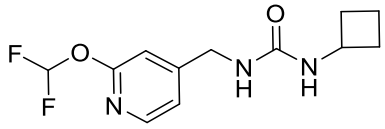
**Ejemplo 44:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[1-(2,2-dimetilpropil)ciclopropil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (42 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 1-neopentilciclopropan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 328 [M+H]+.

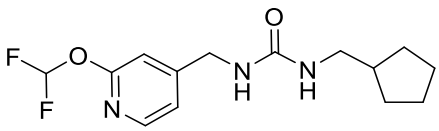
**Ejemplo 45:1-ciclobutil-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (25 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, ciclobutanamina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 272 [M+H]+.

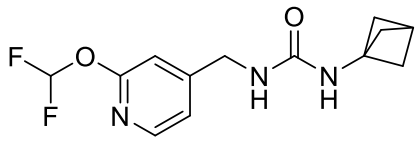
**Ejemplo 46:1-(ciclopentilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (40 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, ciclopentilmetanamina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 300 [M+H]+.

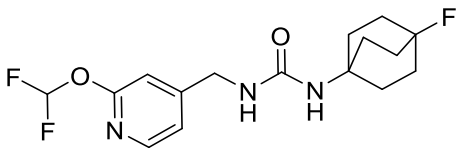
**Ejemplo 47:1-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (44 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, biciclo[1.1.1]pentan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 284 [M+H]+.

**Ejemplo 48:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea**

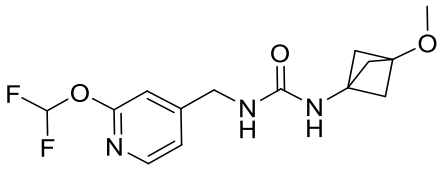


El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (23 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 4-fluorobiciclo[2.2.2]octan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 344 [M+H]+.

**Ejemplo 49:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metoxi-1-**

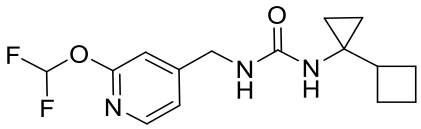
**biciclo[1.1.1]pentanil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (25 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 314 [M+H]+.

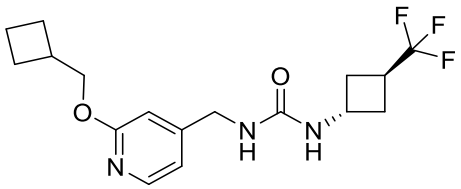
**Ejemplo 50:1-(1-ciclobutilciclopropil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (37 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 1-ciclobutilciclopropan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 280 [M+H]+.

**Ejemplo 54:1-[[2-(ciclobutilmetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



a) <u>1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea</u>

El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (61 % de rendimiento) mediante el uso de clorhidrato de (2-cloropiridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan1-amina y 1,1'-

carbonildiimidazol.

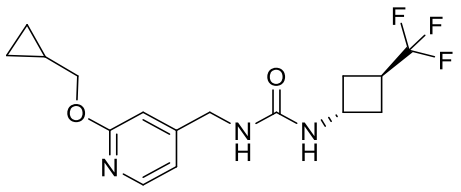
MS (m/z): 308 [M+H]+.

b) 1-[[2-(ciclobutilmetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil) ciclobutil]urea

Se combinaron 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea (60 mg, 0,19 mmol, 1 eq), tBuBrettPhosPd G3 (5,0 mg, 0,01 mmol, 0,03 eq) y carbonato de cesio (95,3 mg, 0,29 mmol, 1,5 eq) en un matraz de 10 ml seco. Esto se purgó con nitrógeno antes de agregar tolueno (1,5 ml) y ciclobutanometanol (27,8 µL, 0,91 g/ml, 0,29 mmol, 1,5 eq). La mezcla marrón resultante se calentó a 80 °C en $N_2$ durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, luego se diluyó con $CH_2Cl_2$ y se filtró a través de Celite. El solvente se retiró al vacío para obtener un sólido crudo, que se disolvió en DMSO (2 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado como un sólido blanco (13 mg, 18,7 % de rendimiento).

MS (m/z): 358 [M+H]+.

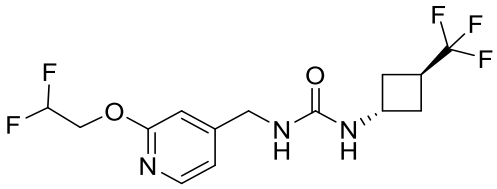
**Ejemplo 55:1-[[2-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **54** como un sólido blanco (21 % de rendimiento) mediante el uso de 1-[[2-cloropiridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea y ciclopropilmetanol.

MS (m/z): 344 [M+H]+.

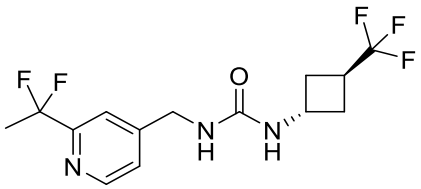
**Ejemplo 56:1-[[2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (30 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il)metanamina, (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 354 [M+H]+.

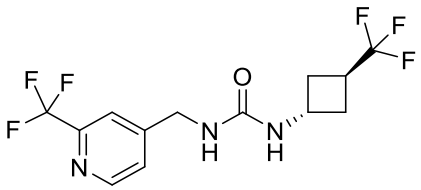
**Ejemplo 57:1-[[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (57 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)metanamina, (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 338 [M+H]+.

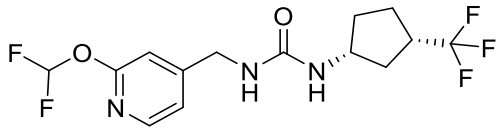
**Ejemplo 58:1-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]-3-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (60 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(trifluorometil)piridin-4-il)metanamina, (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 342 [M+H]+.

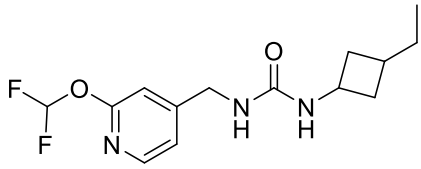
**Ejemplo 59:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (42 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 354,2 [M+H]+.

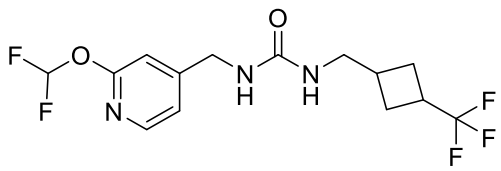
**Ejemplo 60:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-etilciclobutil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (47 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 3-etilciclobutan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 300,2 [M+H]+.

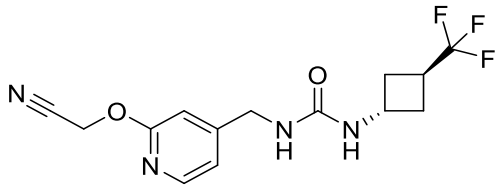
**Ejemplo 62:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (43 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, (3-(trifluorometil)ciclobutil)metanamina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 354,2 [M+H]+.

**Ejemplo 63:1-[[2-(cianometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



a) <u>mezcla de ter-butil ((2-(cianometoxi)piridin-4-il)metil)carbamato y ter-butil ((1-(cianometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)carbamato</u>:

A un matraz que contiene ter-butil ((2-hidroxipiridin-4-il)metil)carbamato (200 mg, 0,89 mmol) y carbonato de potasio (246,51 mg, 1,78 mmol), se le agregó acetonitrilo (6 ml) con agitación seguido de bromoacetonitrilo (93.18 µl, 1,72 g/ml, 1,34 mmol). La mezcla se agitó a RT en $N_2$ durante 2 días. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (2 x 30 ml) y agua/salmuera (25 ml). La fase orgánica combinada se secó ($MgSO_4$) y se evaporó al vacío para obtener un aceite marrón crudo (230 mg). La purificación mediante cromatografía flash en sílice que se eluyó con DCM - 5 % de MeOH/DCM proporcionó una mezcla de ter-butil ((2-(cianometoxi)piridin-4-il)metil)carbamato y ter-butil ((1-(cianometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)carbamato con el producto N-alquilado no deseado como el componente como una espuma amarilla pegajosa (205 mg, 87,3 %).

MS (m/z): 264 [M+H]+.

b) <u>mezcla de 2-[4-(aminometil)-2-oxopiridin-1-il]acetonitrilo y 2-((4-(aminometil)piridin-2-il)oxi)acetonitrilo</u>:

A una mezcla del intermediario N-alquilado y O-alquilado (600 mg, 2,28 mmol) en acetato de etilo (10 ml), se le agregó HCl (11,39 ml (4M en dioxano), 45,58 mmol). Después de 2 horas, la reacción se completó mediante LCMS. La reacción se dejó enfriar hasta 0 °C y el precipitado se filtró y se lavó con éter frío, luego se secó para obtener la mezcla impura de clorhidrato de 2-[4-(aminometil)-2-oxopiridin-1-il]acetonitrilo y 2-((4-(aminometil)piridin-2-il)oxi)acetonitrilo (480 mg, 106 %), que se tomó sin purificación adicional.

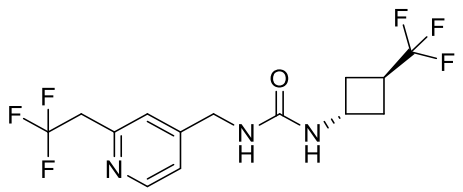
MS (m/z): 164 [M+H]+.

c) 1-[[2-(cianometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea

El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (1 % de rendimiento) mediante el uso de una mezcla de 2-((4-(aminometil)piridin-2-il)oxi)acetonitrilo y 2-[4-(aminometil)-2-oxopiridin-1-il]acetonitrilo, (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 329 [M+H]+.

**Ejemplo 64:1-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



a) ter-butil-((2-(hidrazinilidenometil)piridin-4-il)metil)carbamato

A una solución de ter-butil N-[(2-formilpiridin-4-il)metil]carbamato (300 mg, 1,27 mmol) en metanol (8 ml), se le agregó monohidrato de hidrazina (79 %) (74,71 µl, 1,02 g/ml, 1,52 mmol) y la solución resultante se agitó a RT. Después de 1 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se concentró al vacío para obtener ter-butil-((2-(hidrazinilidenometil)piridin-4-il)metil)carbamato como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional.

MS (m/z): 251 [M+H]+.

b) ter-butil ((2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)metil)carbamato

Un matraz que contiene ter-butil-((2-(hidrazinilidenometil)piridin-4-il)metil)carbamato (317,88 mg, 1,27 mmol) y 1-trifluorometil-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona (441,47 mg, 1,4 mmol) se purgó con $N_2$. Luego, se agregaron posteriormente DMSO (6,5 ml) y ácido trifluoroacético (0,1 ml, 1,27 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C o/n, luego se dejó enfriar y se dividió entre EtOAc (40 ml) y agua (20 ml). Posteriormente, la capa orgánica se lavó con agua adicional (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), luego se concentró y se secó ($MgSO_4$) para obtener un aceite crudo. La purificación mediante cromatografía flash en sílice que se eluyó

con DCM y 3 % de MeOH/DCM (gradiente) proporcionó ter-butil ((2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)metil)carbamato como un aceite (133 mg, 36,1 %).

MS (m/z): 291 [M+H]+.

c) (2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)metanamina

A una solución de ter-butil ((2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)metil)carbamato (130 mg, 0,45 mmol) en acetato de etilo (2 ml), se le agregó HCl (2,24 ml (4M en dioxano), 8,96 mmol) y la mezcla se agitó o/n a RT. Se formó un precipitado blanco y LCMS indicó que la desprotección se había completado. La reacción se enfrió en un baño de hielo, se agregó éter, y el precipitado se filtró y se lavó con éter frío adicional. El sólido blanco se secó al vacío a 40 °C o/n para obtener (2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)metanamina como su sal de di-HCl (91 mg, 77,2 %), que se tomó sin purificación adicional.

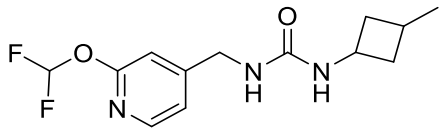
MS (m/z): 191 [M+H]+.

d) 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea

El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (58 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)metanamina, (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 356 [M+H]+.

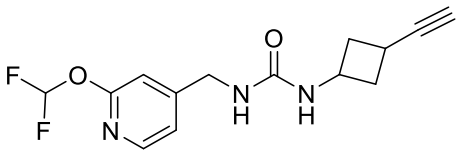
**Ejemplo 65:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metilciclobutil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (51 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 3-metilciclobutan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 286,2 [M+H]+.

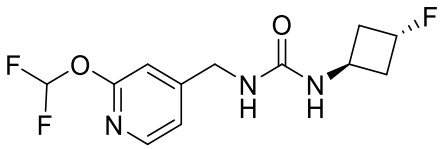
**Ejemplo 66:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-etinilciclobutil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (48 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 3-etinilciclobutan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 296,2 [M+H]+.

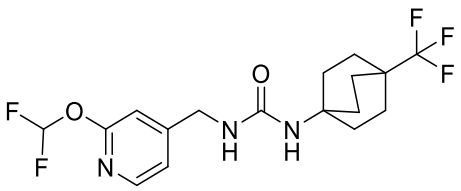
**Ejemplo 67:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-((1*r*,3*r*)-3-fluorociclobutil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (31 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 3-fluorociclobutan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 290,2 [M+H]+.

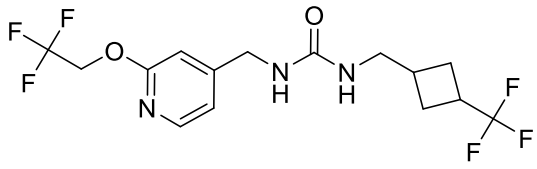
**Ejemplo 68:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[4-(trifluorometil)-1-biciclo[2.2.2]octanil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (48 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 4-(trifluorometil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 394,2 [M+H]+.

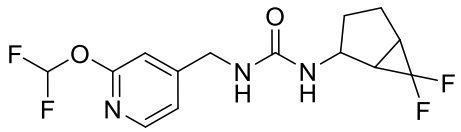
**Ejemplo 71:1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (21 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metanamina, (3-(trifluorometil)ciclobutil)metanamina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 386 [M+H]+.

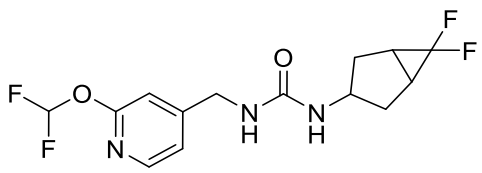
**Ejemplo 73:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5R)-6,6-difluoro-2-biciclo[3.1.0]hexanil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (68 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 6,6-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-2-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 334 [M+H]+.

**Ejemplo 74: 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S)-6,6-difluoro-3-biciclo[3.1.0]hexanil]urea**

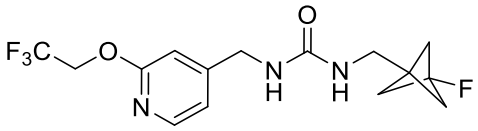


El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (33 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina,

6,6-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-3-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 334 [M+H]+.

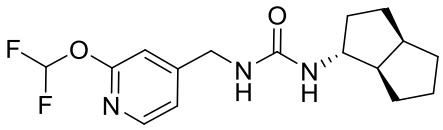
**Ejemplo 75:1-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (71 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, (3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)metanamina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 348 [M+H]+.

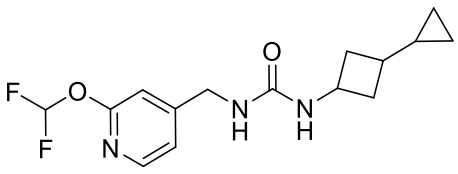
**Ejemplo 76:1-[(1R,3aR,6aR)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-1-il]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (63 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, (1R,3aR,6aR)-octahidropentalen-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 326 [M+H]+.

**Ejemplo 77:1-(3-ciclopropilciclobutil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**

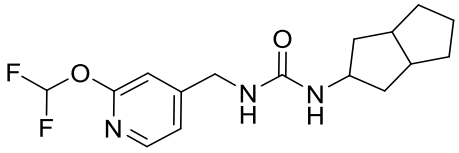


El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (20 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina,

clorhidrato de 3-ciclopropilciclobutan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 312 [M+H]+.

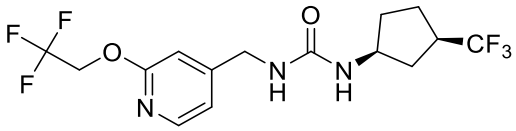
**Ejemplo 78:1-(1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (7 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, octahidropentalen-2-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 326 [M+H]+.

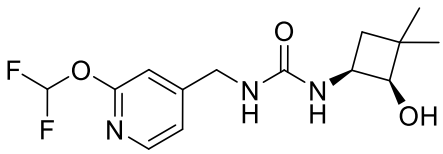
**Ejemplo 79:1-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (48 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 386 [M+H]+.

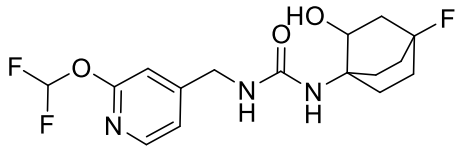
**Ejemplo 81:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S)-2-hidroxi-3,3-dimetilciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (50 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, (rac-1R,4S)-4-amino-2,2-dimetilciclobutan-1-ol y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 316 [M+H]+.

**Ejemplo 82: 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-2-hidroxi-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea**




a) etil 8-acetil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato

A una solución agitada de etil 1,4-dioxaespiro [4.5]decano-8-carboxilato (50 g, 233,3 mmol, 1 equiv.) en THF (300 ml), se le agregó LDA (350 ml, 350,0 mmol, 1,50 equiv) a -78 °C en atmósfera de $N_2$. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. Luego, se agregó cloruro de acetilo (10,99 g, 140,0 mmol, 1,5 equiv). La mezcla se agitó durante 1 hora. Tras completar la reacción, se inactivó con solución acuosa de $NH_4Cl$. Se agregó agua y la solución resultante se extrajo con EtOAc 3 veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que se eluyó con éter de petróleo: EtOAc (3:10) para obtener etil 8-acetil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (27 g, 45,1 % de rendimiento) como aceite amarillo claro.

b) etil 1-acetil-4-oxociclohexano-1-carboxilato

A una solución agitada de etil 8-acetil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (27 g, 105,3 mmol, 1 equiv) en $H_2O$ (45 ml) y acetona (60 ml), se le agregó HCl conc. (15 ml). La mezcla se agitó a 65 °C en atmósfera de $N_2$. La mezcla se agitó durante 2 horas. Una vez que se completó la reacción, la mezcla resultante se concentró al vacío. Luego se agregó agua, y la solución resultante se extrajo con EtOAc 3 veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante columna en gel de sílice, se eluyó

con éter de petróleo: EtOAc (3:1) para obtener etil 1-acetil-4-oxociclohexano-1-carboxilato (15 g, 67 % de rendimiento) como aceite amarillo claro.

c) etil 4-hidroxi-2-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato

A una solución agitada de etóxido de sodio (9,62 g, 141,3 mmol, 2 equiv.) en EtOH (200 ml), se le agregó etil 1-acetil-4-oxociclohexan-1-carboxilato (15 g, 70,6 mmol, 1,00 equiv.) a 0 °C en atmósfera de $N_2$. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15~25 minutos. Una vez que se completó la reacción, la mezcla resultante se diluyó con EtOAc (5 L), se filtró a través de gel de sílice y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna en gel de sílice, se eluyó con éter de petróleo: EtOAc (2:1) para obtener etil 4-hidroxi-2-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato (7 g, 46,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

d) etil 4-fluoro-2-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato

A una solución agitada de etil 4-hidroxi-2-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato (7 g, 32,9 mmol, 1equiv) en DCM (50 ml), se le agregó DAST (26,5 g, 164,5 mmol, 5 equiv) a -78 °C en atmósfera de $N_2$. La mezcla se agitó durante 1 hora a -78 °C. Luego, el baño frío se retiró y se dejó calentar hasta temperatura ambiente gradualmente. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con DCM por 3 veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa de $NaHCO_3$, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante columna en gel de sílice y se eluyó con éter de petróleo: EtOAc (3:1) para obtener etil 4-fluoro-2-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato (3.1 g, 43,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

e) ácido 4-fluoro-2-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico

A una solución agitada de etil 4-fluoro-2-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato (2,0 g, 9,3 mmol) en EtOH (30 ml) a 0 °C, se le agregó una solución de KOH (1,05 g, 18,6 mmol, 2 equiv.) en agua (6 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2-4 horas. Una vez que se completó la reacción, se agregó HCl diluido (1 M) en la mezcla para ajustar el pH = 6 a 0 °C y luego se agregó tolueno. El solvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/THF, v/v=1/1) para obtener ácido 4-fluoro-2-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico (700 mg, 40,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

f) 1-((2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metil)-3-(4-fluoro-2-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea

A una solución agitada de ácido 4-fluoro-2-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico (300 mg, 1,6 mmol) en tolueno (10 ml), se le agregó Et3N (489 mg, 4,8 mmol, 3,0 equiv.) seguido de azida de difenil fosforilo (887 mg, 3,2 mmol, 2 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 95 °C durante otra media hora. Luego se agregó (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina (280 mg, 1,6 mmol, 1,0 equiv.) en la mezcla de tolueno y DMF (1 ml, v/v=4/1), y la mezcla resultante se agitó a 95 °C durante 1 hora. Una vez que se completó la reacción, la mezcla resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego directamente se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc, v/v=1/1) para obtener 1-((2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metil)-3-(4-fluoro-2-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea (100 mg, 17,4 % de rendimiento) como un sólido blanco.

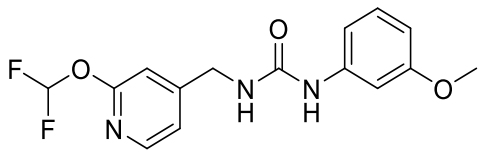
MS (m/z): 358 [M+H]+

g) 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-2-hidroxi-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea

A una solución agitada de 1-((2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metil)-3-(4-fluoro-2-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea (60 mg, 168 umol) en MeOH (2 ml), se le agregó $NaBH_4$ (13 mg, 336 mmol, 2 equiv.) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante media hora. Una vez que se completó la reacción, se agregaron tres gotas de agua y los solventes se retiraron al vacío. El residuo se diluyó con THF y se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc, v/v=2/3) para obtener el producto del título (32,6 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco.

MS (m/z): 360 [M+H]+.

**Ejemplo 83:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metoxifenil)urea**

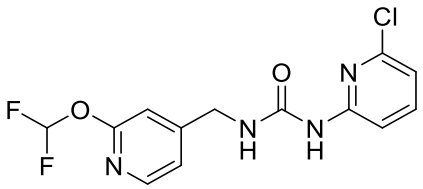


El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (26 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina,

3-metoxianilina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 324,2 [M+H]+.

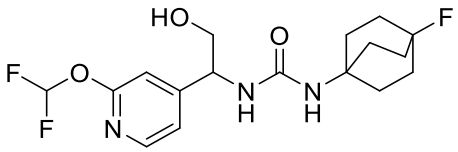
**Ejemplo 84:1-(6-cloropiridin-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (89 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 6-cloropiridin-2-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 329,2 [M+H]+.

**Ejemplo 85:1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea**



a) ter-butil N-[2-(benciloxi)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]etil]carbamato

A una solución agitada de 4-bromo-2-(difluorometoxi)piridin (448 mg, 2 mmol) en DMF (20 ml), se le agregaron N-Boc-O-bencil-L-serina 97 % (886 mg, 3 mmol), níquel (II) aducto de cloruro de dimetoxietano (22 mg, 0,1 mmol), carbonato de cesio (977,5 mg, 3 mmol), (4,4'-di-t-butil-2,2'-bipiridin)bis[3,5-difluoro-2-[5-trifluorometil-2-piridinil-κ*N*)fenil-κ*C*]iridio(III) hexafluorofosfato (22,4 mg, 0,02 mmol) y 4,4'-di-ter-butil-2,2'-dipiridil (26,8 mg, 0,1 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno durante 15 minutos, luego la tapa de septum se selló con parafilm y la reacción se sometió a irradiación de luz azul (30 W, 450 nm) con enfriamiento de líquido a 25 °C. Luego de 20 horas, la irradiación se detuvo y la mezcla se vertió sobre $NaHCO_3$ acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con éter (3 x 75 ml). Los orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron para obtener un aceite amarillo que se volvió a disolver en DCM, se

evaporó sobre sílice y se purificó mediante cromatografía flash que se eluyó con 0 a 74 % de acetato de etilo en heptano para obtener ter-butil N-[2-(benciloxi)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]etil]carbamato (451 mg, 57,2 %) como un aceite amarillo.

MS (m/z): 395 [M+H]+.

b) 2-(benciloxi)-1-(2-(difluorometoxi)piridin-4-il)etan-1-amina

A una solución agitada de ter-butil N-[2-(benciloxi)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]etil]carbamato (445 mg, 1,13 mmol) en acetato de etilo (10 ml), se le agregó HCl (4M en dioxano) (2,82 ml (4M), 11,28 mmol) y la reacción se dejó agitar durante la noche. Se agregó otro HCl 4N 5 equivalente (1,4 ml) y la reacción se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter (10 ml), se filtró, se lavó con éter (x 3) y se succionó. El sólido resultante se secó a 40 °C en alto vacío durante 2,5 horas para obtener el producto del título (336 mg, 89 %) como un sólido blanco.

MS (m/z): 295 [M+H]+.

c) 3-[2-(benciloxi)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]etil]-1-{4-fluorobiciclo[2.2.2]octan-1-il}urea

Una solución de clorhidrato de 4-fluorobiciclo[2.2.2]octan-1-amina (61.09 mg, 0,34 mmol) y DIPEA (0,24 ml, 1,36 mmol) en DCM seco (1,0 ml) se colocó en $N_2$ y se dejó enfriar hasta 0 °C. Se agregó una solución de 1,1'-carbonildiimidazol (0,04 ml, 1,3 g/ml, 0,34 mmol) en seco DCM (1,0 ml) y se dejó agitar a 0 °C durante 1 hora y, transcurrido este tiempo, se agregó una solución de 2-(benciloxi)-1-(2-(difluorometoxi)piridin-4-il)etan-1-amina (100 mg, 0,34 mmol) en seco DCM (1,0 ml) y se dejó calentar hasta rt o/n. Luego la reacción se concentró, y el crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en heptano para obtener el compuesto del título (20 mg, 12,7 %) como un sólido blanco.

MS (m/z): 464,4 [M+H]+.

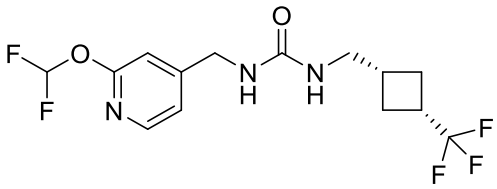
d)1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea

Se disolvió 1-(2-(benciloxi)-1-(2-(difluorometoxi)piridin-4-il)etil)-3-(4-

fluorobiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea (25 mg, 0,05 mmol) en etanol (1 ml) y acetato de etilo (1 ml). Se agregó paladio (5,74 mg (10 %), 0,01 mmol). Luego se agregó hidrógeno, y la reacción se dejó agitar a RT o/n. Luego, la reacción se filtró y se concentró, y el crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto del título como un sólido blanco (74 %).

MS (m/z): 374,4 [M+H]+.

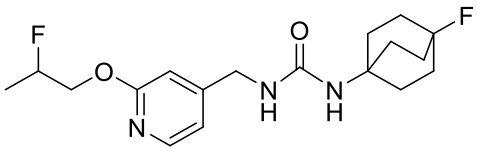
**Ejemplo 87:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(1r,3r)-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo mediante separación de HPLC quiral del ejemplo **62** (100 % de ee, 15 % de rendimiento) como un sólido blanco (columna de amilosa 1 en 40:60 agua:MeCN).

MS (m/z): 354,2 [M+H]+.

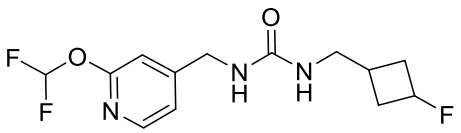
**Ejemplo 88:1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (50 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il)metanamina, 4-fluorobiciclo[2.2.2]octan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 345,4 [M+H]+.

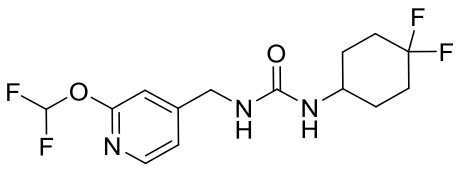
**Ejemplo 89:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3-fluorociclobutil)metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (52 % de rendimiento) mediante el uso de clorhidrato de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, (3-fluorociclobutil)metanamina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 304 [M+H]+.

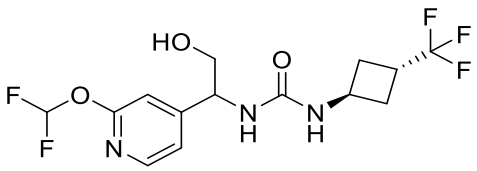
**Ejemplo 90:1-(4,4-difluorociclohexil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (39 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 4,4-difluorociclohexan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 336 [M+H]+.

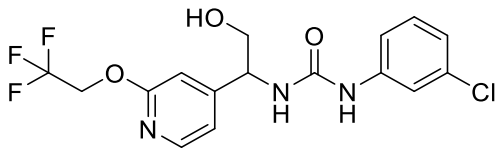
**Ejemplo 91:1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **85** como una goma incolora mediante el uso de 4-bromo-2-(difluorometoxi)piridin, N-Boc-O-bencil-L-serina y (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina.

MS (m/z): 370,2 [M+H]+.

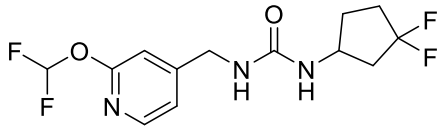
**Ejemplo 92:1-(3-clorofenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **85** como un sólido blanco mediante el uso de 4-bromo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin, N-Boc-O-bencil-L-serina e isocianato de 3-clorofenil.

MS (m/z): 390,2 [M+H]+.

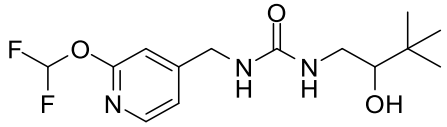
**Ejemplo 93:1-(3,3-difluorociclopentil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (69 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 3,3-difluorociclopentan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 322 [M+H]+.

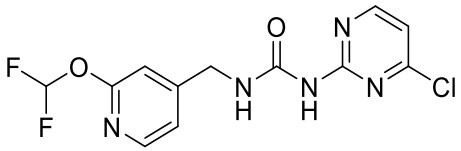
**Ejemplo 95: 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (50 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 1-amino-3,3-dimetilbutan-2-ol y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 318 [M+H]+.

**Ejemplo 96:1-(4-cloropirimidin-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



a) 4-nitrofenil ((2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metil)carbamato

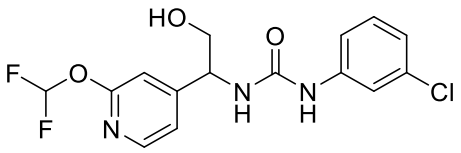
Una solución de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina (150 mg, 0,86 mmol) y DIPEA (0,15 ml, 0,86 mmol) en seco DCM (3,0 ml) se agregó a una solución de cloroformiato de 4-nitrofenilo (173,6 mg, 0,86 mmol) en seco DCM (3,0 ml) en $N_2$ a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos, luego se concentró para obtener el carbamato crudo, que se dividió entre agua y EtOAc (x3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice que se eluyó en EtOAc en heptano 0 a 100 % para obtener el carbamato como un sólido blanco (159 mg, 53 % de rendimiento).

b) 1-(4-cloropirimidin-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea

Se agregó hidruro de sodio (51,68 mg (60 %), 1,29 mmol) a una solución agitada de 2-amino-4-cloropirimidina (223.17 mg, 1,72 mmol) en THF (3,0 ml) en $N_2$ a 0 °C. Luego, se agregó por goteo una solución de 4-nitrofenil ((2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metil)carbamato (100 mg, 0,29 mmol) en THF (3,0 ml) a 0 °C y se dejó agitar durante 30 minutos, y luego la reacción se inactivó con un par de gotas de ácido acético. La reacción se dividió entre $NH_4Cl$ (ac) saturado y EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía flash automatizada de fase inversa que se eluyó con 10 a 100 % de acetonitrilo de pH 4 en agua de pH 4. El producto que contiene fracciones se recolectó y se concentró, y el crudo se purificó mediante cromatografía flash automatizada de HPLC preparativa que se eluyó con 5 a 95 % de ACN/0,1 % de FA en agua/0,1 % de FA para obtener el producto del título (20 mg, 21 % de rendimiento) como un sólido blanco.

MS (m/z): 330,2 [M+H]+.

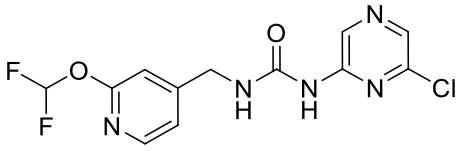
**Ejemplo 97:1-(3-clorofenil)-3-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **85** como un sólido naranja mediante el uso de 4-bromo-2-(difluorometoxi)piridin, N-Boc-O-bencil-L-serina y 3-cloroanilina.

MS (m/z): 358,2 [M+H]+.

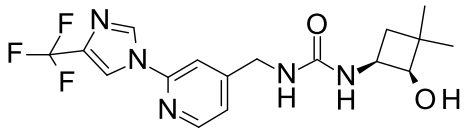
**Ejemplo 98:1-(6-cloropirazin-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **96** como un sólido crema (42 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 2-amino-6-cloropirazina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 330 [M+H]+.

**Ejemplo 99:1-[rac-(1R,2S)-2-hidroxi-3,3-dimetilciclobutil]-3-[[2-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]piridin-4-il]metil]urea**

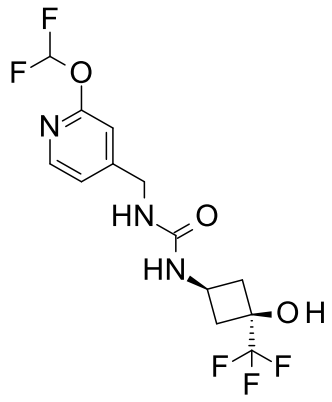


El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (63 % de rendimiento) mediante el uso de clorhidrato de (2-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)metanamina bis-, clorhidrato de rac-(1R,4S)-4-amino-2,2-dimetilciclobutan-1-ol y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 384 [M+H]+.

**Ejemplo 100: 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1*s*,3*s*)-3-hidroxi-3-**

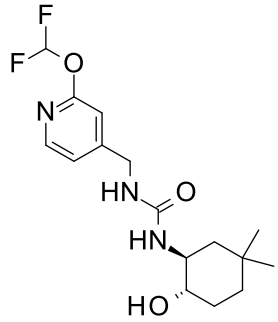
**(trifluorometil)ciclobutil]urea:**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (22 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, (1s,3s)-3-amino-1-(trifluorometil)ciclobutan-1-ol y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 356 [M+H]+.

**Ejemplo 101:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R)-2-hidroxi-5,5-dimetilciclohexil]urea**

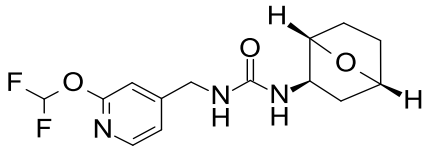


El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blancuzco (9 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de rac-(1R,2R)-2-amino-4,4-dimetilciclohexan-1-ol y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 344 [M+H]+.

**Ejemplo 102:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S,4S)-7-**

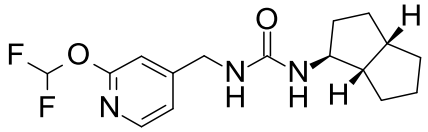
**oxabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (55 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de rac-(1R,2S,4S)-7-oxabiciclo[2.2.1]heptan-2-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 314 [M+H]+.

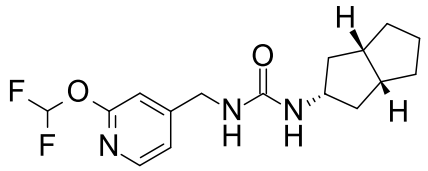
**Ejemplo 103:1-[(1S,3aS,6aS)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-1-il]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (36 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (1S,3aS,6aS)-octahidropentalen-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 326 [M+H]+.

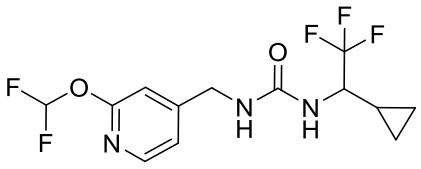
**Ejemplo 105:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3aR,6aS)-1,2,3,3a,4,5,6,6a**



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (14 % de rendimiento) a través de separación quiral del ejemplo **78** (columna de amilosa-1 en 55:45 agua:MeCN).

MS (m/z): 326 [M+H]+.

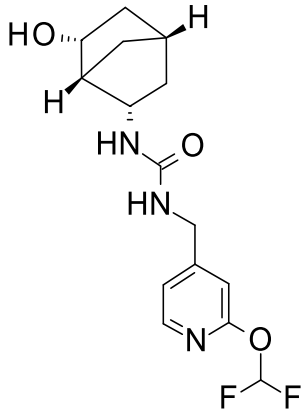
**Ejemplo 106:1-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (20 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 340 [M+H]+.

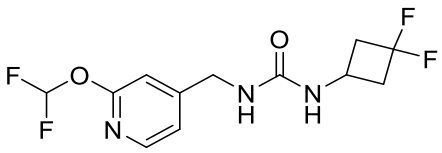
**Ejemplo 107:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S,4S,6R)-6-hidroxi-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (31 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de clorhidrato de rac-(1R,2R,4S,6S)-6-aminobiciclo[2.2.1]heptan-2-ol y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 328,2 [M+H]+.

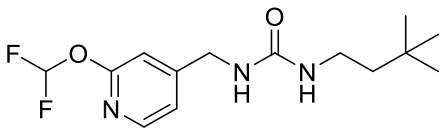
**Ejemplo 108:1-(3,3-difluorociclobutil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (38 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 3,3-difluorociclobutan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 308,2 [M+H]+.

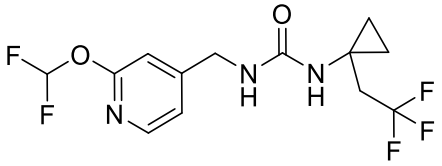
**Ejemplo 109:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,3-dimetilbutil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (30 % de rendimiento) mediante el uso de clorhidrato de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 3,3-dimetilbutan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 302 [M+H]+.

**Ejemplo 110:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)ciclopropil]urea**

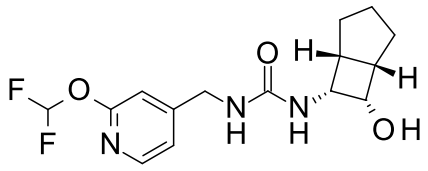


El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blancuzco (49 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 1-(2,2,2-trifluoroetil)ciclopropan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 340 [M+H]+.

**Ejemplo 111:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S,6S,7R)-7-**

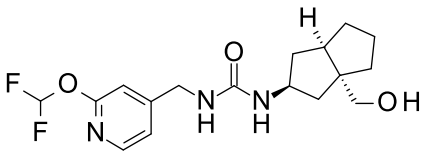
**hidroxi-6-biciclo[3.2.0]heptanil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como una goma incolora (1 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de rac-(1R,5S,6S,7R)-7-aminobiciclo[3.2.0]heptan-6-ol y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 328 [M+H]+.

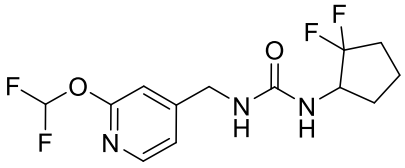
**Ejemplo 112:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(2R,3aS,6aS)-6a-(hidroximetil)-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-pentalen-2-il]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blancuzco (25 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de rac-[(2R,3aS,6aS)-2-aminooctahidropentalen-3a-il]metanol y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 356 [M+H]+.

**Ejemplo 113:1-(2,2-difluorociclopentil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**

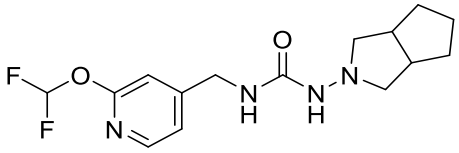


El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blancuzco (55 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-

il)metanamina, clorhidrato de 2,2-difluorociclopentan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 322 [M+H]+.

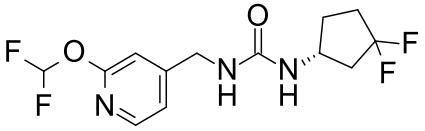
**Ejemplo 114:1-(3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como una cera blanca (23 % de rendimiento) mediante el uso de clorhidrato de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 327 [M+H]+.

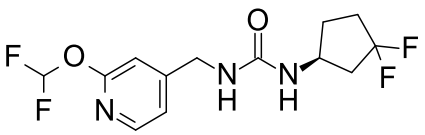
**Ejemplo 115:1-[(1R)-3,3-difluorociclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (17 % de rendimiento) mediante el uso de clorhidrato de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (1R)-3,3-difluorociclopentan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 322 [M+H]+.

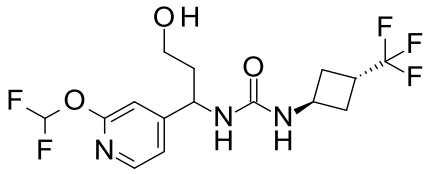
**Ejemplo 116:1-[(1S)-3,3-difluorociclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (12 % de rendimiento) mediante el uso de clorhidrato de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (1S)-3,3-difluorociclopentan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 322 [M+H]+.

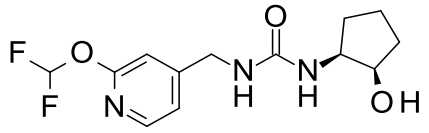
**Ejemplo 117:1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-3-hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **85** como una goma incolora mediante el uso de 4-bromo-2-(difluorometoxi)piridina, ácido 4-(benciloxi)-2-[(terbutoxicarbonil)amino] butanoico y (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina.

MS (m/z): 384,2 [M+H]+.

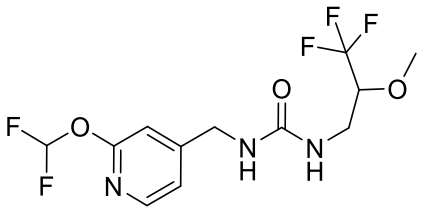
**Ejemplo 118:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (44 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de rac-(1S,2R)-2-aminociclopentan-1-ol y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 302,2 [M+H]+.

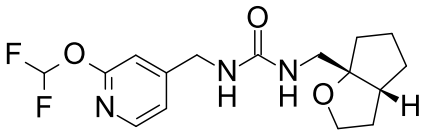
**Ejemplo 119:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (30 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 3,3,3-trifluoro-2-metoxipropan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 344 [M+H]+.

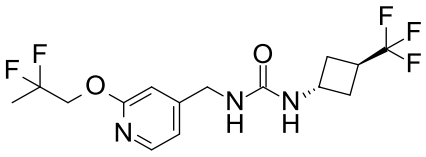
**Ejemplo 120:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[rac-(3aR,6aR)-2,3,3a,4,5,6-hexahidrociclopenta[b]furan-6a-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (47 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de rac-(3aR,6aR)-hexahidrociclopenta[b]furan-6ailmetanamina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 342 [M+H]+.

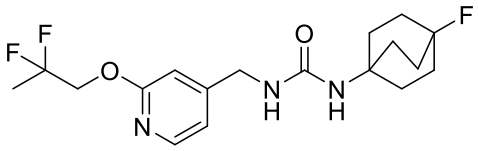
**Ejemplo 121: 1-[[2-(2,2-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (19 % de rendimiento) mediante el uso de clorhidrato de [2-(2,2-difluoropropoxi)piridin-4-il]metanamina, clorhidrato de (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 368 [M+H]+.

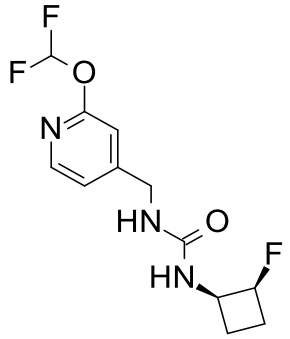
**Ejemplo 122:1-[[2-(2,2-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (12 % de rendimiento) mediante el uso de clorhidrato de [2-(2,2-difluoropropoxi)piridin-4-il]metanamina, clorhidrato de 4-fluorobiciclo[2.2.2]octan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 372 [M+H]+.

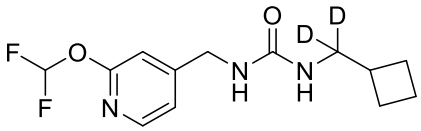
**Ejemplo 123:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S)-2-fluorociclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (53 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de rac-(1R,2S)-2-fluorociclobutan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 290 [M+H]+.

**Ejemplo 125:1-[ciclobutil(dideuterio)metil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



a) clorhidrato de ciclobutilmetan-d2-amina

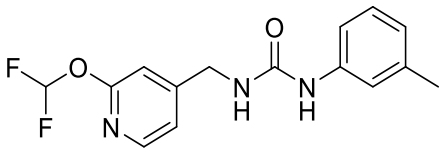
Se agregó en porciones deuterio de litio y aluminio (155,3 mg, 3,7 mmol) a una solución de ciclobutanocarbonitrilo (0,23 ml, 0,87 g/ml, 2,47 mmol) en THF-d8 (4 ml) a 0 °C en $N_2$. La reacción se calentó hasta rt y se agitó durante 2 h. Se agregaron 0,15 ml de $D_2O$ y luego 0,15 ml (15 %) de NaOD (ac) y finalmente 0,3 ml de $D_2O$. La mezcla de reacción luego se filtró y se lavó con THF. Luego se agregó HCl (4M en dioxano) (2 ml), y la reacción se agitó durante 30 min y luego se concentró. Se agregó éter frío, y la solución luego se filtró y se lavó con más éter. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (150 mg, 49,2 %).

b) 1-[ciclobutil(dideuterio)metil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea

El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (87 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de ciclobutilmetan-d2-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 288,2 [M+H]+.

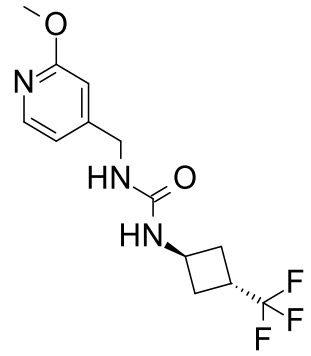
**Ejemplo 126:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metilfenil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **96** como un sólido blanco (48 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, m-toluidina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 308,2 [M+H]+.

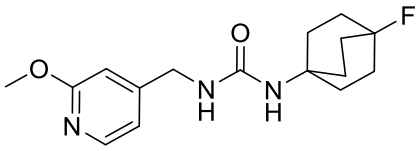
**Ejemplo 128:1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blancuzco (33 % de rendimiento) mediante el uso de (2-metoxipiridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 304 [M+H]+.

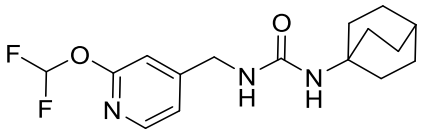
**Ejemplo 129:1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blancuzco (31 % de rendimiento) mediante el uso de (2-metoxipiridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 4-fluorobiciclo[2.2.2]octan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 308 [M+H]+.

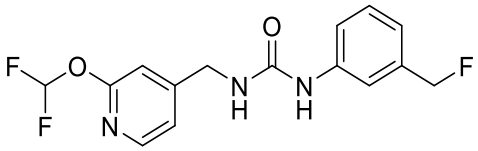
**Ejemplo 131:1-(1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como una goma de color crema (2 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de biciclo[2.2.2]octan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 326 [M+H]+.

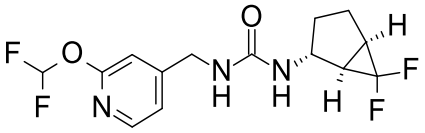
**Ejemplo 132:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(fluorometil)fenil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (23 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 3-(fluorometil)anilina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 326 [M+H]+.

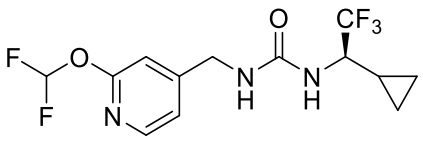
**Ejemplo 133:1-[(1R,2R,5R)-6,6-difluoro-2-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo como un solo trans-diastereómero sólido blanco (100 % de ee, 16 % de rendimiento) a través de separación quiral del ejemplo **73** (columna de celulosa-4 en 55:45 agua:MeCN).

MS (m/z): 334 [M+H]+.

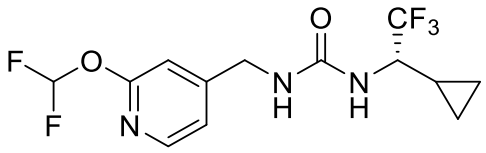
**Ejemplo 134:1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (74 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 340 [M+H]+.

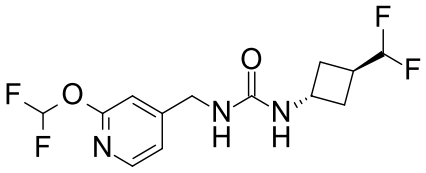
**Ejemplo 135:1-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (68 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 340 [M+H]+.

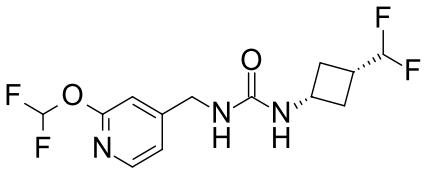
**Ejemplo 136:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(difluorometil)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (72 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (1r,3r)-3-(difluorometil)ciclobutan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 322 [M+H]+.

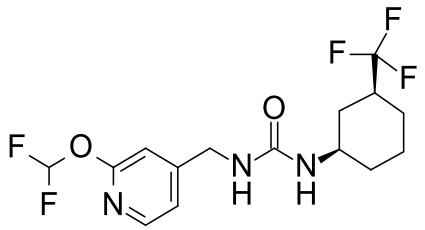
**Ejemplo 137:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1s,3s)-3-(difluorometil)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (61 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (1s,3s)-3-(difluorometil)ciclobutan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 322 [M+H]+.

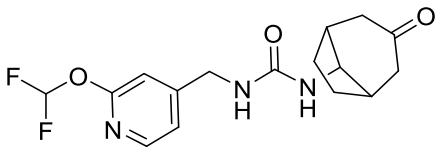
**Ejemplo 138:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (82 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 368 [M+H]+.

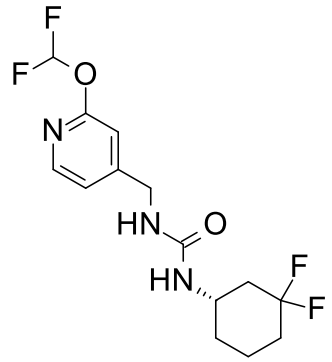
**Ejemplo 139:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S)-3-oxo-8-biciclo[3.2.1]octanil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (58 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 8-aminobiciclo[3.2.1]octan-3-ona y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 340 [M+H]+.

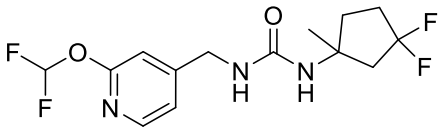
**Ejemplo 140:1-[(1S)-3,3-difluorociclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido de color crema (38 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (1S)-3,3-difluorociclohexan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 336 [M+H]+.

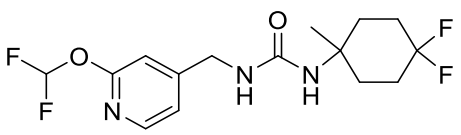
**Ejemplo 142:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido de color crema (54 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 3,3-difluoro-1-metilciclopentan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 336 [M+H]+.

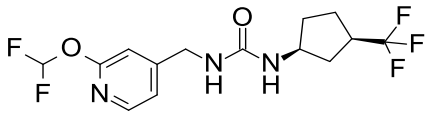
**Ejemplo 143:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4,4-difluoro-1-metilciclohexil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido de color crema (64 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 4,4-difluoro-1-metilciclohexan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 350 [M+H]+.

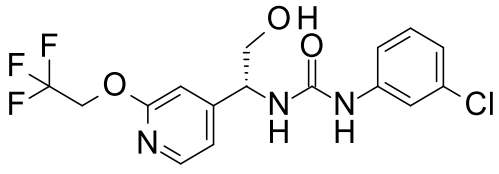
**Ejemplo 144:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,3R)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea**



El compuesto del título de racemato se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (72 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo. La separación quiral (columna de amilosa-1 en 55:45 agua:MeCN) proporcionó el compuesto del título (96,6 % de ee, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco (así como el otro enantiómero como el ejemplo 146).

MS (m/z): 354 [M+H]+.

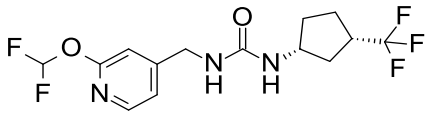
**Ejemplo 145:1-(3-clorofenil)-3-[(1R)-2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea**



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (98 % de ee, 44 % de rendimiento) a través de separación quiral del ejemplo **92** (columna de celulosa-4 en 60:40 agua:MeCN).

MS (m/z): 390,2 [M+H]+.

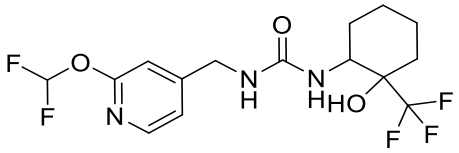
**Ejemplo 146:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea**



El compuesto del título es el otro enantiómero obtenido a través de separación quiral descrito en el ejemplo 144. Se obtuvo como un sólido blanco (100 % de ee, 72 % de rendimiento).

MS (m/z): 354 [M+H]+.

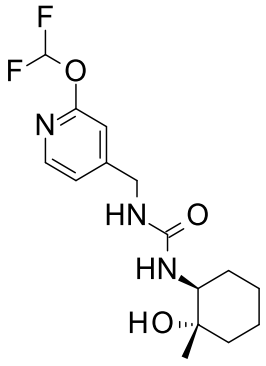
**Ejemplo 147:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[2-hidroxi-2-(trifluorometil)ciclohexil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (52 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 2-amino-1-(trifluorometil)ciclohexan-1-ol y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 384 [M+H]+.

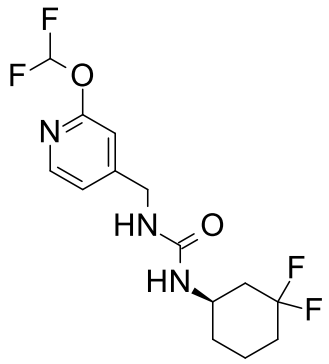
**Ejemplo 148:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R)-2-hidroxi-2-metilciclohexil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido de color crema (59 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, rac-(1S,2S)-2-amino-1-metilciclohexan-1-ol y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 330 [M+H]+.

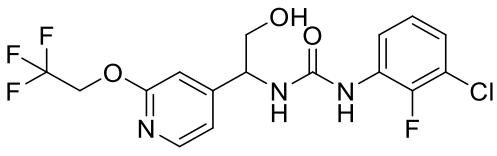
**Ejemplo 149:1-[(1R)-3,3-difluorociclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **85** como un sólido blanco mediante el uso de 4-bromo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin, N-Boc-O-bencil-L-serina y 3-cloro-2-fluoroanilina. La desprotección de benciléter final se logró mediante el uso de BBr3 en DCM en lugar de hidrogenación.

MS (m/z): 336 [M+H]+.

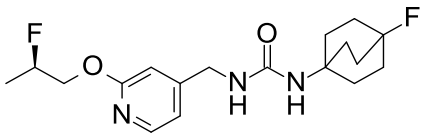
**Ejemplo 150:1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **85** como un sólido blanco mediante el uso de 4-bromo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin, N-Boc-O-bencil-L-serina y 3-cloro-2-fluoroanilina. La desprotección de benciléter final se logró mediante el uso de BBr3 en DCM en lugar de hidrogenación.

MS (m/z): 408,2 [M+H]+.

**Ejemplo 151:1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-[(2R)-2-fluoropropoxi]piridin-4-il]metil]urea**



a) ter-butil (R)-((2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il)metil)carbamato

Se combinaron ter-butil (2-cloropiridin-4-il)metilcarbamato (1 g, 4,12 mmol), tBuBrettPhos Pd G3 (105,6 mg, 0,12mmol) y carbonato de cesio (2,01g, 6,18 mmol) en un matraz de 50 ml seco. Esto se purgó con nitrógeno antes de agregar tolueno desgasificado (15 ml) con (2R)-2-fluoropropan-1-ol (482,6 mg, 6,18 mmol) como una solución. La mezcla marrón resultante se calentó a 80 °C en $N_2$ durante 2 h, y luego se dejó enfriar y se dejó o/n. La mezcla de reacción se diluyó con $CH_2Cl_2$ y se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó al vacío para obtener un crudo sólido (1,4 g), que se purificó mediante cromatografía flash en sílice que se eluyó con heptano-30 % de EtOAc/heptano para obtener el producto deseado como un sólido blanco (960 mg, 82 %).

MS (m/z): 285 [M+H]+.

b) (R)-(2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il)metanamina

A una solución de ter-butil (R)-((2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il)metil)carbamato (955 mg, se agregó 3,36 mmol) en acetato de etilo (15 ml), HCl (4M en dioxano) (16,8 ml, 67,2 mmol) y la mezcla se agitó o/n. Se había formado un precipitado blanco. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se agregó algo de éter frío. El precipitado se filtró y se lavó con éter frío adicional. Del secado adicional en una línea hi-vac a 40 °C se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco (820 mg, 95 %).

MS (m/z): 185 [M+H]+.

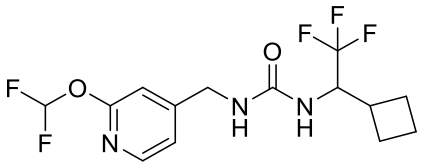
c) 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-[(2R)-2-fluoropropoxi]piridin-4-il]metil]urea

El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido

blanco (24 % de rendimiento) mediante el uso de clorhidrato de (R)-(2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 4-fluorobiciclo[2.2.2]octan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 354 [M+H]+.

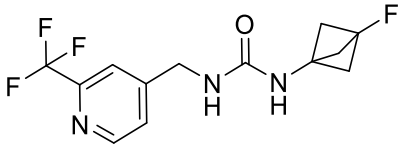
**Ejemplo 152:1-(1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (10 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetanamina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 354 [M+H]+.

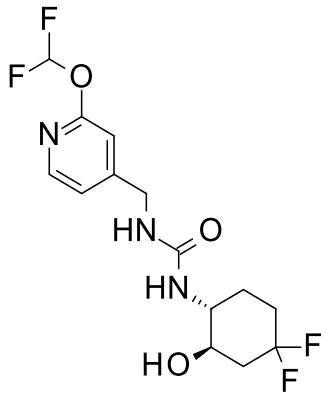
**Ejemplo 153:1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como una cera blancuzca (34 % de rendimiento) mediante el uso de [2-(trifluorometil)piridin-4-il]metanamina, clorhidrato de 3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 304 [M+H]+.

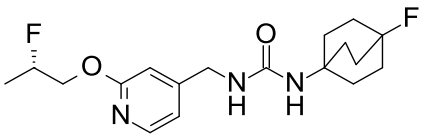
**Ejemplo 154:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R)-4,4-difluoro-2-hidroxiciclohexil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido de color crema (59 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de rac-(1R,2R)-2-amino-5,5-difluorociclohexan-1-ol y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 352 [M+H]+.

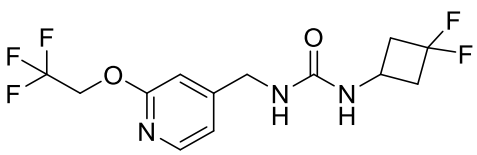
**Ejemplo 156:1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-[(2S)-2-fluoropropoxi]piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **151** como un sólido blanco mediante el uso de ter-butil (2-cloropiridin-4-il)metilcarbamato, clorhidrato de (2S)-2-fluoropropan-1-ol, 4-fluorobiciclo[2.2.2]octan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 354 [M+H]+.

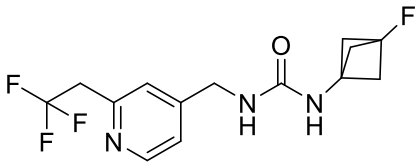
**Ejemplo 157:1-(3,3-difluorociclobutil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (19 % de rendimiento) mediante el uso de [2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metanamina, clorhidrato de 3,3-difluorociclobutan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 340 [M+H]+.

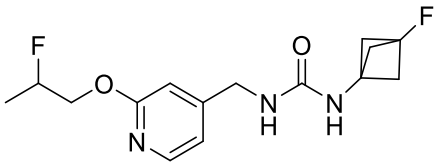
**Ejemplo 159:1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (30 % de rendimiento) mediante el uso de [2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metanamina, clorhidrato de 3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 318 [M+H]+.

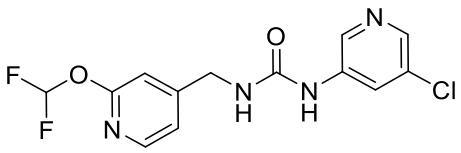
**Ejemplo 160:1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **151** como un sólido blanco mediante el uso de ter-butil (2-cloropiridin-4-il)metilcarbamato, 2-fluoropropan-1-ol, clorhidrato de 3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 312 [M+H]+.

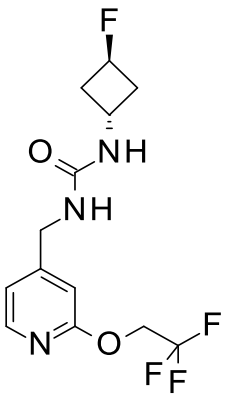
**Ejemplo 161:1-(5-cloropiridin-3-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blancuzco (5 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 5-cloropiridin-3-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 329 [M+H]+.

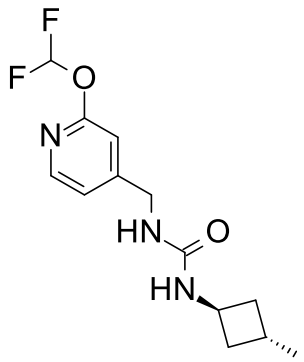
**Ejemplo 162:1-((1r,3r)-3-fluorociclobutil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blancuzco (30 % de rendimiento) mediante el uso de [2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metanamina, clorhidrato de (1r,3r)-3-fluorociclobutan-1-amina y 1,1’-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 322 [M+H]+.

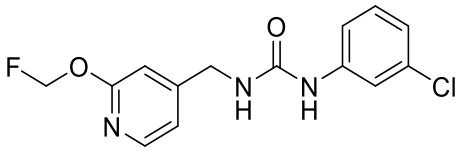
**Ejemplo 163:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-((1r,3r)-3-metilciclobutil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blancuzco (63 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (1s,3r)-3-metilciclobutan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 286 [M+H]+.

**Ejemplo 164:1-(3-clorofenil)-3-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



a) <u>4-bromo-2-(fluorometoxi)piridin</u>

Se agregaron ácido 2-[(4-bromopiridin-2-il)oxi]acético (500 mg, 2,15 mmol), Selectfluor (2,29 g, 6,46 mmol), (4,4'-di-t-butil-2,2'-bipiridin)bis[3,5-difluoro-2-[5-trifluorometil-2-piridinil- κ*N*)fenil-κ*C*]iridio(III) hexafluorofosfato (24,2 mg, 21,55 µmol) y carbonato de cesio (702,12 mg, 2,15 mmol) a un vial de 30 ml y se purgó en $N_2$. Luego se agregó una mezcla de agua desgasificada (10 ml) y acetonitrilo (10 ml), y la reacción se irradió bajo un LED azul a 25 °C durante 24 h. La reacción se confirmó a través de LCMS, luego se diluyó en agua y el producto se extrajo con EtOAc (x3), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía flash automatizada que se eluyó con 0 a 36 % de acetato de etilo en heptano para obtener 4-bromo-2-(fluorometoxi)piridina (200 mg, 45 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

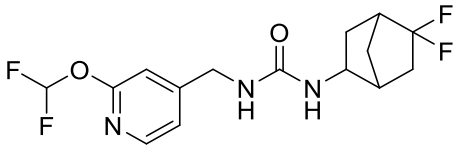
MS (m/z): 206 [M+H]+.

b) 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea

El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **85** como un sólido blanco mediante el uso de 4-bromo-2-(fluorometoxi)piridin, Boc-Gly-OH y 3-clorofenil isocianato.

MS (m/z): 390,2 [M+H]+.

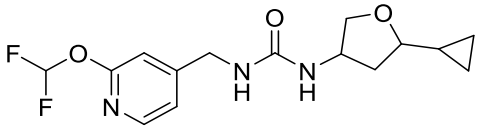
**Ejemplo 165:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,4R)-5,5-difluoro-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (65 % de rendimiento) mediante el uso de clorhidrato de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 5,5-difluorobiciclo[2.2.1]heptan-2-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 348 [M+H]+.

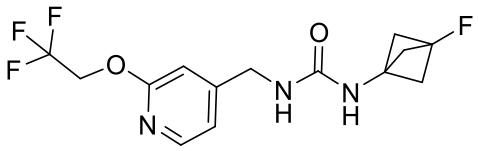
**Ejemplo 166:1-(5-ciclopropiloxolan-3-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (80 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 5-ciclopropiloxolan-3-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 328 [M+H]+.

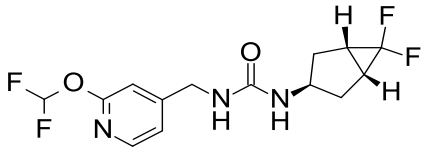
**Ejemplo 168: 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (39 % de rendimiento) mediante el uso de clorhidrato de [2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metanamina, clorhidrato de 3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 334 [M+H]+.

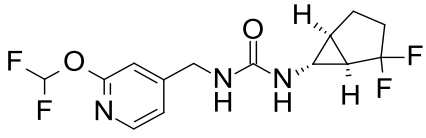
**Ejemplo 169: 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1R,3s,5S)-6,6-difluoro-3-biciclo[3.1.0]hexanil]urea**



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (44 % de rendimiento) a través de separación quiral del ejemplo **74** (amilosa-1 en 60:40 agua:MeCN).

MS (m/z): 334 [M+H]+.

**Ejemplo 170: 1-[(1R,5S,6R)-2,2-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**

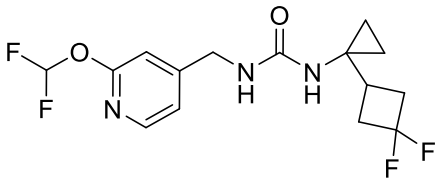


De la purificación mediante separación quiral del ejemplo **172** (columna de celulosa 4 en 55:45 agua:MeCN) se obtuvo el producto del título (100 % de ee, 18,6 % de rendimiento) como un sólido blanco.

MS (m/z): 334 [M+H]+.

**Ejemplo 171:1-[1-(3,3-difluorociclobutil)ciclopropil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-**

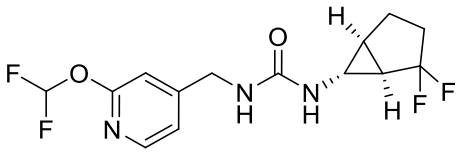
**4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga a ejemplo **7** como un sólido blanco (79 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 1-(3,3-difluorociclobutil)ciclopropan-1-amina y cloroformiato de 4-nitrofenilo.

MS (m/z): 348 [M+H]+.

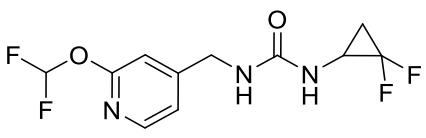
**Ejemplo 172:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S,6R)-2,2-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (68 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de rac-(1R,5S,6R)-2,2-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-6-amina y N,N'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 334 [M+H]+.

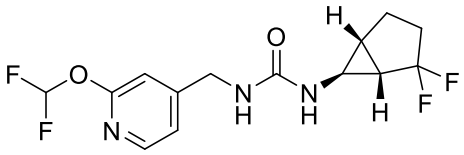
**Ejemplo 173:1-(2,2-difluorociclopropil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blancuzco (22 % de rendimiento) mediante el uso de clorhidrato de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 2,2-difluorociclopropan-1-amina y N,N'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 294 [M+H]+.

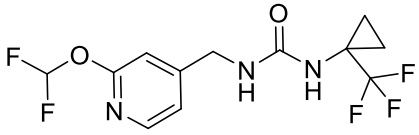
**Ejemplo 174:1-[(1S,5R,6S)-2,2-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título es el otro enantiómero aislado mediante separación quiral del ejemplo **172** (columna de celulosa 4 en 55:45 agua:MeCN) (97,4 % de ee, 19,4 % de rendimiento) como un sólido blanco.

MS (m/z): 334 [M+H]+.

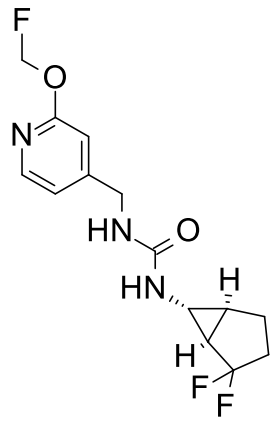
**Ejemplo 175:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **4** como un sólido blanco (88,2 % de rendimiento) mediante el uso de clorhidrato de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina y 1-isocianato-1-(trifluorometil)ciclopropano.

MS (m/z): 326 [M+H]+.

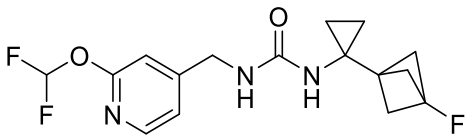
**Ejemplo 176:1-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S,6R)-2,2-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **164** como un sólido blanco mediante el uso de ácido 2-[(4-bromopiridin-2-il)oxi]acético, Selectfluor, Boc-Gly-OH y clorhidrato de (1R,5S,6R)-2,2-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-6-amina.

MS (m/z): 316 [M+H]+.

**Ejemplo 177:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)ciclopropil]urea**



a) <u>3-(dibencilcarbamoil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato</u>

A una mezcla agitada de ácido 3-(metoxicarbonil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (5 g, 29,4 mmol, 1 equiv) y dibencil amina (6,09 g, 30,8 mmol, 1,05 equiv) en ACN (100 ml) a 0 °C se agregaron hexafluorofosfato N,N,N′,N′-tetrametilcloroformamidinio (TCFH) (12,37 g, 44,075 mmol, 1,5 equiv) y NMI (7,24 g, 88,179 mmol, 3,00 equiv). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una vez que se completó la reacción, se agregó agua y la solución resultante se extrajo con DCM 3 veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc=3:1) para obtener metil 3-(dibencilcarbamoil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (10 g, 97,4 %) como un sólido amarillo claro.

MS (m/z): 350,2 [M+H]+.

b) ácido 3-(dibencilcarbamoil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

A una solución agitada de metil 3-(dibencilcarbamoil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (10 g, 28,6 mmol, 1 equiv) en THF (80 ml) y MeOH (20 ml) se agregó una solución de LiOH (3,43 g, 143.1 mmol, 5 equiv) en $H_2O$ (20 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. Una vez que se completó la reacción, el solvente orgánico se retiró al vacío. La mezcla se acidificó a pH 4~5 con ácido clorhídrico diluido. La mezcla resultante se extrajo con DCM (50 ml 5 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante separación de fase inversa que se eluyó con agua (0,1 % de FA), acetonitrilo para obtener ácido 3-(dibencilcarbamoil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (8 g, 83,4 %) como un aceite incoloro.

MS (m/z): 334,2 [M+H]+.

c) *N*,*N*-dibencil-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

A una mezcla de $AgNO_3$ (0,06 g, 0,33 mmol, 0,1 equiv) y SelectFluor (3,49 g, 9,84 mmol, 3 equiv) se agregó una solución de ácido 3-(dibencilcarbamoil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (1,1 g, 3,28 mmol, 1 equiv) en ACN (20 ml). Luego, se agregó $H_2O$ (3 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 horas. Una vez que se completó la reacción, la mezcla se extrajo con EtOAc 3 veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante separación de fase inversa que se eluyó con agua (0,1 % de $NH_4HCO_3$), acetonitrilo para obtener *N*,*N*-dibencil-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (360 mg, 35,5 %) como aceite amarillo claro.

MS (m/z): 310,2 [M+H]+.

d) *N*,*N*-dibencil-1-{3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il}ciclopropan-1-amina

A una solución agitada de bromuro de etilmagnesio (3,78 ml, 6,8 mmol, 1,8 M en $Et_2O$, 3,5 equiv) en THF (15 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno se agregó una solución de Ti(*i*-PrO)$_4$ (0,82 ml) en THF (1 ml) por goteo. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Luego, se agregó una solución de *N*,*N*-dibencil-3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (600 mg, 1,94 mmol, 1 equiv) en THF (1 ml). La

mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Una vez que se completó la reacción, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró a través de columna de gel de sílice (se lavó con 200 ml de EtOAc). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante separación de fase inversa que se eluyó con agua (0,1 % de $NH_4HCO_3$), acetonitrilo para obtener *N*,*N*-dibencil-1-{3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il}ciclopropan-1-amina (188 mg, 25,1 %) como aceite amarillo claro.

MS (m/z): 322,2 [M+H]+.

e) 1-{3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il}ciclopropan-1-amina

A una solución de *N,N*-dibencil-1-{3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il}ciclopropan-1-amina (850 mg, 2,64 mmol, 1 equiv) en THF (8 ml) y MeOH (8 ml) a 0 °C se agregó Pd/C (600 mg, 0,56 mmol, 0,21 equiv, 10 %) y la mezcla se agitó a 10 °C durante 2 horas. Una vez que se completó la reacción, el catalizador se filtró y se lavó con THF (10 ml 3 veces). El filtrado se concentró al vacío a 0~10 °C para obtener el crudo de 1-{3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il}ciclopropan-1-amina (500 mg), que se usó sin purificación adicional.

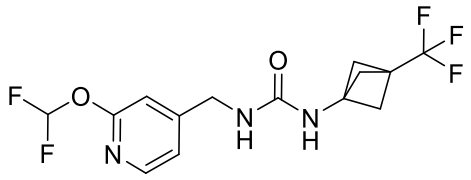
MS (m/z): 175,1 [M+H]+.

f) 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil) ciclopropil]urea

El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (2 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 1-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclopropan-1-amina y cloroformiato de 4-nitrofenilo.

MS (m/z): 342,2 [M+H]+.

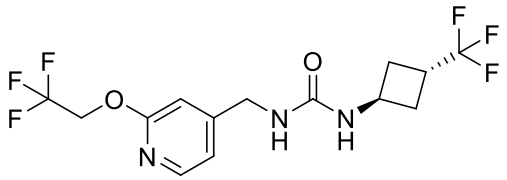
**Ejemplo 178:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (34 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 352,1 [M+H]+.

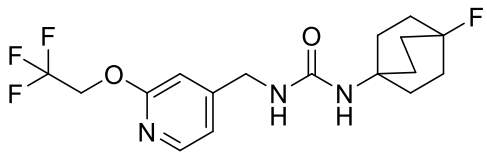
**Ejemplo 179:1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (83 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metanamina, (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 372,1 [M+H]+.

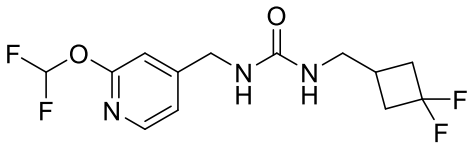
**Ejemplo 180:1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (42,6 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 4-fluorobiciclo[2.2.2]octan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 376,2 [M+H]+.

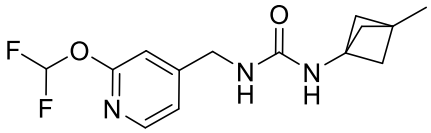
**Ejemplo 181:1-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (57,2 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (3,3-difluorociclobutil)metanamina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 322,1 [M+H]+.

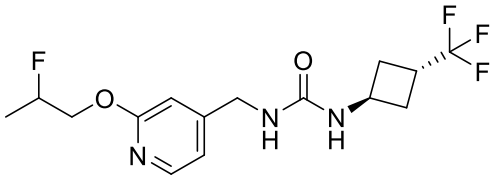
**Ejemplo 182:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido crema (49,7 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 298,1 [M+H]+.

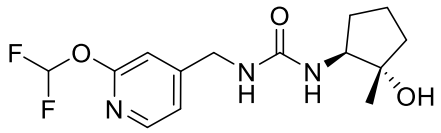
**Ejemplo 183:1-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (30 % de rendimiento) mediante el uso de clorhidrato de [2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metanamina, clorhidrato de (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 350,2 [M+H]+.

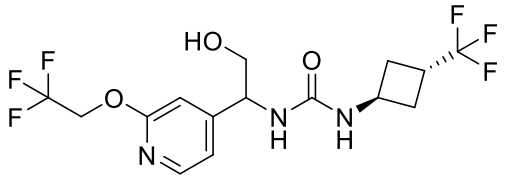
**Ejemplo 184:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,2S)-2-hidroxi-2-metilciclopentil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como una goma incolora (91,8 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, (1S,2S)-2-amino-1-metilciclopentan-1-ol y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 316,1 [M+H]+.

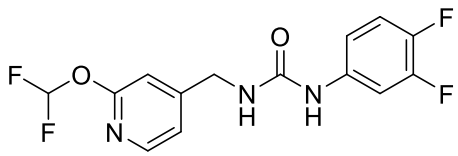
**Ejemplo 185:1-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco mediante el uso de clorhidrato de 2-amino-2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etanol, clorhidrato de (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 402,1 [M+H]+.

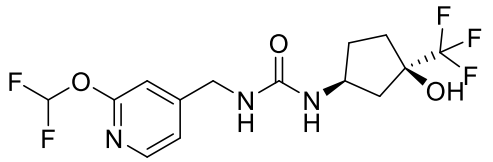
**Ejemplo 186:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,4-difluorofenil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **4** como un sólido crema (66,4 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina y 1,2-difluoro-4-isocianatobenceno.

MS (m/z): 330,1 [M+H]+.

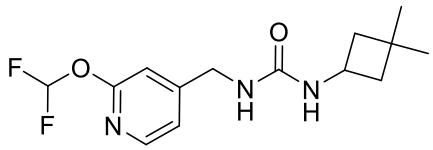
**Ejemplo 187:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como una goma incolora (6,5 % de rendimiento) mediante el uso de clorhidrato de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (3-amino-1-(trifluorometil)ciclopentan-1-ol y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 370,1 [M+H]+.

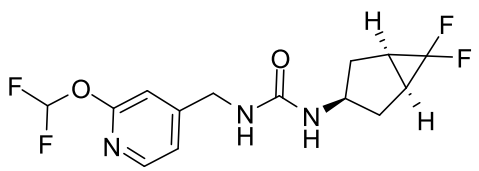
**Ejemplo 188:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,3-dimetilciclobutil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (34,4 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 3,3-dimetilciclobutan1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 300,2 [M+H]+.

**Ejemplo 189:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1R,3r,5S)-6,6-difluoro-3-biciclo[3.1.0]hexanil]urea**

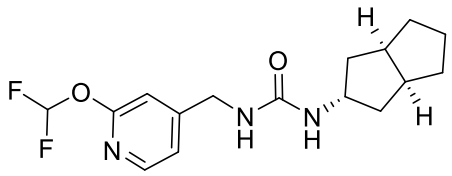


El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (13,6 % de rendimiento,

89 % de ee) a través de separación quiral del ejemplo **74** (columna de amilosa-1 en 55:45 agua:MeCN).

MS (m/z): 334,1 [M+H]+.

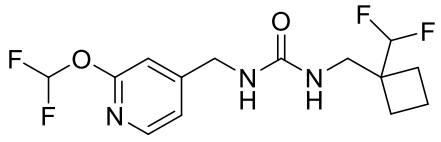
**Ejemplo 190:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2s,3aR,6aS)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-2-il]urea**



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (14,5 % de rendimiento) a través de separación quiral del ejemplo **78** (columna de celulosa-4 en 60:40 agua:MeCN).

MS (m/z): 326,2 [M+H]+.

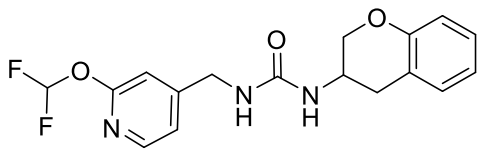
**Ejemplo 191:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(difluorometil)ciclobutil]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (1,1 % de rendimiento) mediante el uso de clorhidrato de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de [1-(difluorometil) ciclobutil]metanamina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 336,1 [M+H]+.

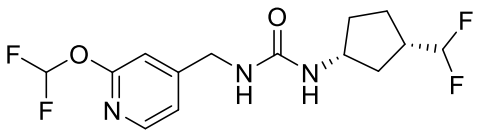
**Ejemplo 192:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (56,4 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 350,1 [M+H]+.

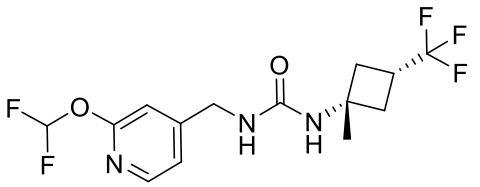
**Ejemplo 193:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-(difluorometil)ciclopentil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blancuzco (60,0 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (1R,3S)-3-(difluorometil)ciclopentan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 336,1 [M+H]+.

**Ejemplo 194:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-1-metil-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**

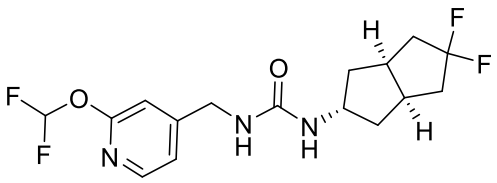


El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blancuzco (50,0 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 1-metil-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 354,1 [M+H]+.

**Ejemplo 195:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2r,3aR,6aS)-5,5-difluoro-**

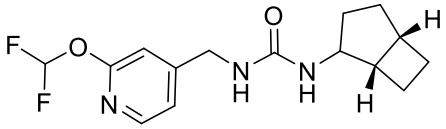
**2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pentalen-2-il]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (48,0 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (2S,3aR,6aS)-5,5-difluorohexahidro-1H-pentalen-2 amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 362,2 [M+H]+.

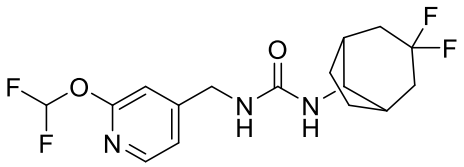
**Ejemplo 196:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5R)-2-biciclo[3.2.0]heptanil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (68,5 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, rac-(1R,5R)-biciclo[3.2.0]heptan-2-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 312,1 [M+H]+.

**Ejemplo 197:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S)-3,3-difluoro-8-biciclo[3.2.1]octanil]urea**

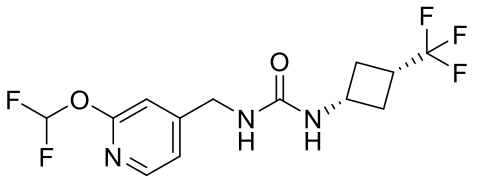


A un vial de 8 ml se agregó 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S)-3-oxo-8-biciclo[3.2.1]octanil]urea (ejemplo **139**) (50 mg, 0,15 mmol), se dejó enfriar hasta 0 °C en $N_2$. Se agregó por goteo DAST (38,62 µl, 1,23 g/ml, 0,29 mmol). Después de la adición,

se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en $N_2$ durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente sobre hielo (150 g) y se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para obtener una goma. De la purificación mediante HPLC preparativa (que se eluyó con 5 a 95 % de ACN/0,1 % de FA en agua/0,1 % de FA) se obtuvo el producto del título (1,95 mg, 0,01 mmol, 3,7 % de rendimiento) como un sólido blanco.

MS (m/z): 362,1 [M+H]+.

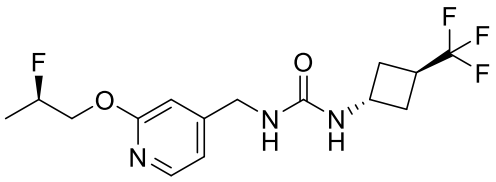
**Ejemplo 198:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1s,3s)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (81,6 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (1s,3s)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 340,1 [M+H]+.

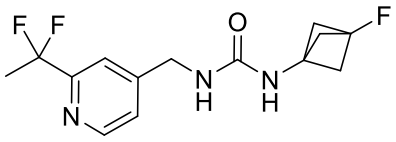
**Ejemplo 199:1-[[2-[(2R)-2-fluoropropoxi]piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (40,1 % de rendimiento) mediante el uso de diclorhidrato de (R)-(2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (1r,3r)-3- (trifluorometil)ciclobutan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 350,2 [M+H]+.

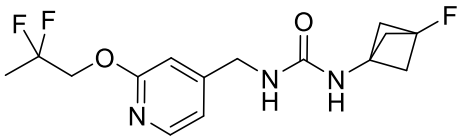
**Ejemplo 200:1-[[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (29,7 % de rendimiento) mediante el uso de [2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metanamina, clorhidrato de 3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 300,1 [M+H]+.

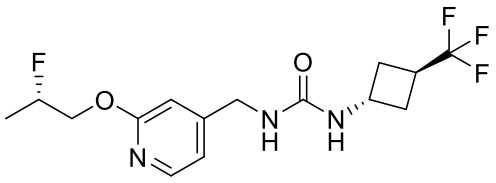
**Ejemplo 201:1-[[2-(2,2-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (71,4 % de rendimiento) mediante el uso de clorhidrato de [2-(2,2-difluoropropoxi)piridin4-il]metanamina, clorhidrato de 3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 330,1 [M+H]+.

**Ejemplo 202:1-[[2-[(2S)-2-fluoropropoxi]piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**

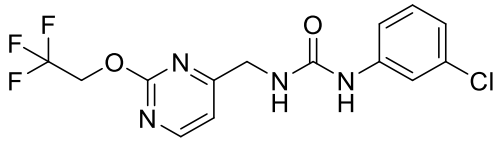


El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **151** como un sólido

blanco mediante el uso de ter-butil ((2-cloropiridin-4-il)metil)carbamato, clorhidrato de (2S)-2-fluoropropan-1-ol, (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 350,2 [M+H]+.

**Ejemplo 203:1-(3-clorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metil]urea**



a) 2-(2,2,2- trifluoroetoxi)pirimidina4-carbonitrilo

Se combinaron 2-cloropirimidina-4-carbonitrilo (800 mg, 5,73 mmol), 2,2,2-trifluoroetanol (627,95 µl, 1,37 g/ml, 8,6 mmol) y carbonato de cesio (2801,97 mg, 8,6 mmol) en tolueno seco (28 ml) luego se burbujeó con $N_2$. Luego, se agregó tBuBrettPhos Pd G3 (97,97 mg, 0,11 mmol) y la reacción se burbujeó con $N_2$, se selló y se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción luego se filtró a través de un aglomerado y la almohadilla se lavó con 30 ml de EtOAc. Los orgánicos combinados se concentraron al vacío, se cargaron en seco en sílice y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (que se eluyó con DCM y heptano) para obtener el producto (344 mg, 1,69 mmol, 29,5 % de rendimiento) como un aceite amarillento.

MS (m/z): 204 [M+H]+.

b) [2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metanamina

Se disolvió 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidina-4-carbonitrilo (229 mg, 1,13 mmol) en acetato de etilo (14 ml) y luego se evacuó el ácido acético (2,3 ml) y se volvió a llenar con $N_2$. Luego, se agregó 10 % de paladio sobre carbono (119,98 mg, 0,11 mmol) y la reacción luego se evacuó y se volvió a llenar con $H_2$ y se agitó durante 16 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla se lavó con EtOAc (30 ml) y los orgánicos combinados se concentraron al vacío. El crudo se disolvió en DCM y se cargó en un cartucho SCX2. El cartucho se lavó con DCM luego MeOH luego DCM. El producto luego se eluyó con 3:1 DCM:$NH_3$ 7M en MeOH y se aisló como un aceite rojo (199,8 mg, 0,96 mmol, 85,5 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

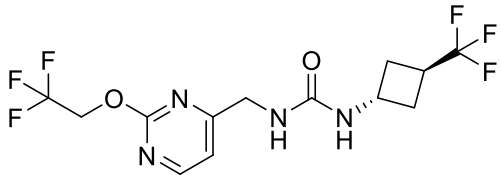
MS (m/z): 208 [M+H]+.

c) 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metil]urea

El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **4** como un sólido blancuzco (15,0 % de rendimiento) mediante el uso de [2-(2,2,2- trifluoroetoxi)pirimidin4-il]metanamina y 3-clorofenil isocianato.

MS (m/z): 361,1 [M+H]+.

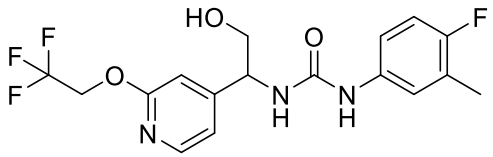
**Ejemplo 204:1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blancuzco (0,4 % de rendimiento) mediante el uso de [2-(2,2,2- trifluoroetoxi)pirimidin4-il]metanamina, clorhidrato de (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 373.1 [M+H]+.

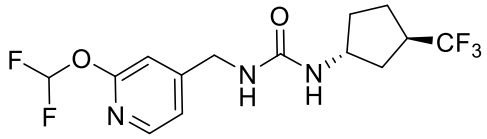
**Ejemplo 205:1-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **85** como un sólido blanco mediante el uso de 4-bromo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin, N-Boc-O-bencil-L-serina y 1-fluoro-4-isocianato-2-metilbenceno.

MS (m/z): 388,1 [M+H]+.

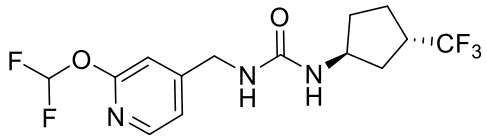
**Ejemplo 206:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1R,3R)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea**



Una solución de bis(triclorometil) carbonato (155,0 mg, 0,522 mmol) en DCM (13 ml) se trató con 1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metanamina (272,9 mg, 1,567 mmol) y DIPEA (843,9 mg, 6,530 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno seguido de la adición de 3-(trifluorometil)ciclopentan-1-amina (200 mg, 1,31 mmol) en THF (30 ml) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 25 °C, luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (que se eluyó con 10-50 % MeCN en agua) para obtener el producto de racemato 1-((2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metil)-3-(3-(trifluorometil)ciclopentil)urea (100 mg, 21,7 % de rendimiento) como sólido blanco. El racemato se separó en una columna de amilosa-C NEO CHIRAL ART (25 cm, 5 µm) en 10 % de IPA: $NH_3$-MeOH 10 mM. Se aislaron 2 picos (RT1: 7,295 min; RT2: 10,448 min). El primer pico luego se separó en una columna CHIRALPAK IH (25 cm, 5 µm) en 20 % de IPA: $CO_2$ para obtener el producto del título como el primer pico de elución (15,1 mg, 3,27 % de rendimiento) como un sólido blanco.

MS (m/z): 354,1 [M+H]+.

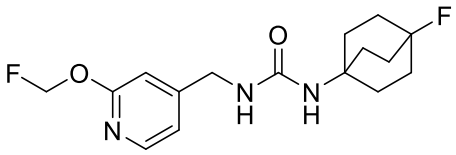
**Ejemplo 207:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea**



El producto del título es el segundo pico de elución de la separación quiral de 1-((2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metil)-3-(3-(trifluorometil)ciclopentil)urea (ejemplo **206**), separado en una columna CHIRALPAK IH (25 cm, 5 µm) en 20 % de IPA: $CO_2$ para obtener el producto (16,9 mg, 24,4 % de rendimiento) como un sólido blanco.

MS (m/z): 354,1 [M+H]+.

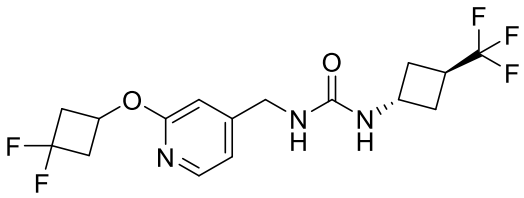
**Ejemplo 208:1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **85** como un sólido blanco mediante el uso de 4-bromo-2-(fluorometoxi)piridin, Boc-Gly-OH, 4-fluorobiciclo[2.2.2]octan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 326,2 [M+H]+.

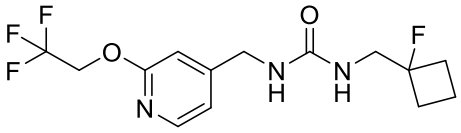
**Ejemplo 209:1-[[2-(3,3-difluorociclobutil)oxipiridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **151** como un sólido blanco mediante el uso de ter-butil ((2-cloropiridin-4-il)metil)carbamato, 3,3-difluorociclobutan-1-ol, clorhidrato de (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 380,1 [M+H]+.

**Ejemplo 210:1-[(1-fluorociclobutil)metil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea**

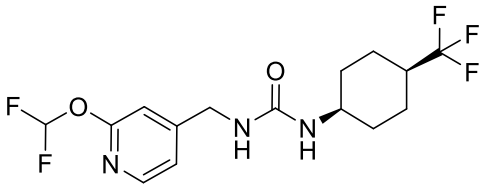


El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (25,0 % de rendimiento) mediante el uso de [2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-

il]metanamina, clorhidrato de (1-fluorociclobutil)metanamina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 336,1 [M+H]+.

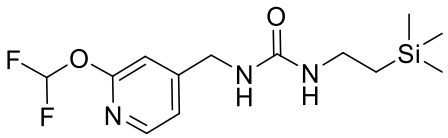
**Ejemplo 211:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1s,4s)-4-(trifluorometil)ciclohexil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido crema (40,1 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (1s,4s)-4-(trifluorometil)ciclohexan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 328,1 [M+H]+.

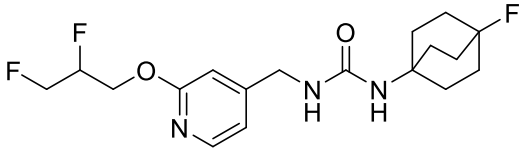
**Ejemplo 212:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-trimetilsililetil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido amarillento (63,0 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (2-aminoetil)trimetilsilano y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 318,2 [M+H]+.

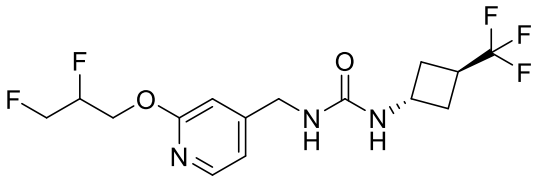
**Ejemplo 213:1-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **151** como un sólido blanco mediante el uso de ter-butil ((2-cloropiridin-4-il)metil)carbamato, clorhidrato de 2,3-difluoropropan-1-ol, 4-fluorobiciclo[2.2.2]octan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 372,2 [M+H]+.

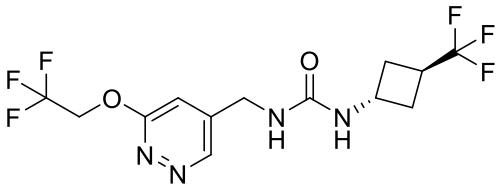
**Ejemplo 214:1-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (98,0 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 368,1 [M+H]+.

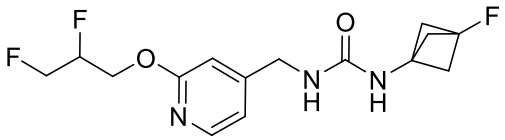
**Ejemplo 215: 1-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **203** como un vidrio naranja mediante el uso de 6-cloropiridazin-4-carbonitrilo, 2,2,2-trifluoroetanol, clorhidrato de (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 373.1 [M+H]+.

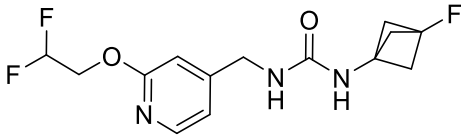
**Ejemplo 216:1-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (76,5 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 330,2 [M+H]+.

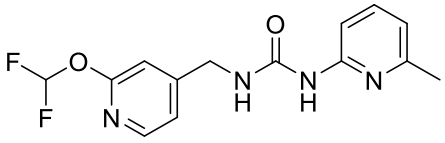
**Ejemplo 217:1-[[2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blancuzco (41,8 % de rendimiento) mediante el uso de [2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il]metanamina, clorhidrato de 3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 316,1 [M+H]+.

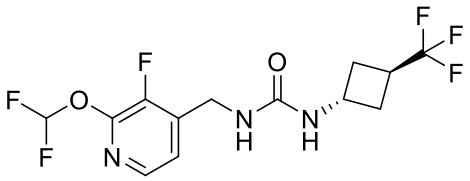
**Ejemplo 218:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(6-metilpiridin-2-il)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (18,5 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 6-metil-2-piridinamina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 309,1 [M+H]+.

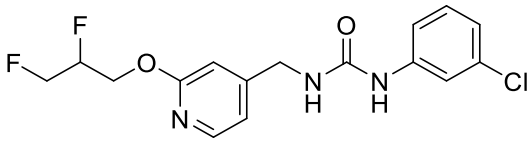
**Ejemplo 219:1-[[2-(difluorometoxi)-3-fluoropiridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (63,6 % de rendimiento) mediante el uso de [2-(difluorometoxi)-3-fluoropiridin-4-il]metanamina, clorhidrato de (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 358,1 [M+H]+.

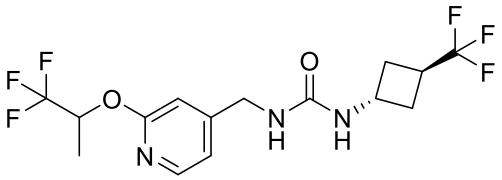
**Ejemplo 220:1-(3-clorofenil)-3-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (20,2 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il)metanamina, 3-cloroanilina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 356,1 [M+H]+.

**Ejemplo 221:1-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]-3-[[2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-4-il]metil]urea**



a) <u>2-[(1,1,1-trifluoropropan-2- il)oxi]piridin-4-carbonitrilo</u>

Se disolvió 1,1,1-trifluoro-2-propanol (1,42 g, 12,45 mmol) en DMF seco (30 ml) luego

se trató con hidruro de sodio (398,37 mg (60 %), 9,96 mmol) y se agitó en $N_2$ durante 5 minutos. Luego se agregó una solución de 2-cloroisonicotinonitrilo (690 mg, 4,98 mmol) en DMF seco (20 ml), y la reacción se agitó a rt durante 1 h. La reacción luego se inactivó con 200 µl de AcOH y luego se concentró al vacío. El crudo luego se vertió en 400 ml de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con 2 x 200 ml de EtOAc, los orgánicos luego se lavaron con 100 ml de H O, 100 ml 5 % de LiCl, 100 ml de salmuera saturada, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron en sílice y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (que se eluyó en 9:1 heptano:EtOAc) para obtener el producto (507,2 mg, 2,35 mmol, 47,1 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

b) (2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)piridin-4-il)metanamina

Se agregó cloruro de cobalto (II) (360,4 mg, 2,78 mmol) a una solución de 2-[(1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi]piridin-4-carbonitrilo (300 mg, 1,39 mmol) en metanol (10 ml) y THF (10 ml) en $N_2$ a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 min, luego se agregó borohidruro de sodio (525,06 mg, 13,88 mmol) en porciones durante 10 min, luego se dejó calentar lentamente a RT y se dejó agitar o/n. Se agregó EtOAc y la mezcla se filtró a través de un tapón de Celite. El filtrado se lavó con agua (basificada con algunos ml de $NH_3$(ac)), luego la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío para obtener el producto como un líquido marrón claro crudo (303 mg, 1,38 mmol, 99,2 % de rendimiento), que se usó sin purificación adicional.

MS (m/z): 221 [M+H]+.

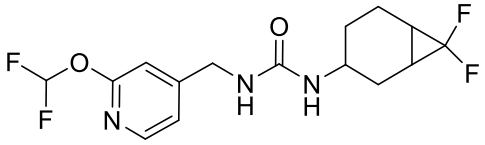
c) 1-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]-3-[[2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-4-il]metil]urea

El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (34 % de rendimiento) mediante el uso de (2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 386,1 [M+H]+.

**Ejemplo 222:1-(7,7-difluoro-3-biciclo[4.1.0]heptanil)-3-[[2-**

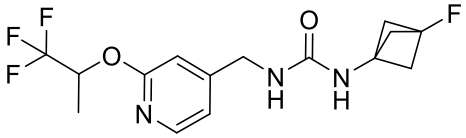
**(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido crema (53,2 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 7,7-difluorobiciclo[4.1.0]heptan-3-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 348,1 [M+H]+.

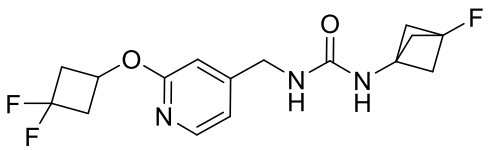
**Ejemplo 223:1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (28,8 % de rendimiento) mediante el uso de (2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 348,1 [M+H]+.

**Ejemplo 224: 1-[[2-(3,3-difluorociclobutil)oxipiridin-4-il]metil]-3-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea**

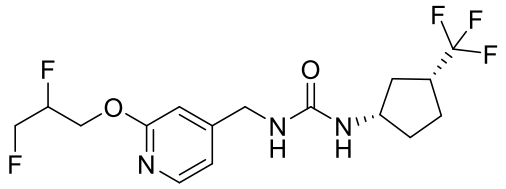


El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (28,8 % de rendimiento) mediante el uso de diclorhidrato de [2-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-4-il]metanamina, clorhidrato de 3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-

amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 342,1 [M+H]+.

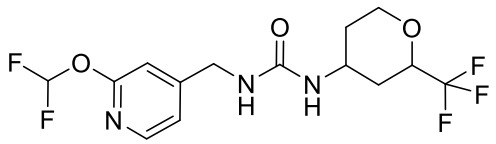
**Ejemplo 225:1-[[2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (68,2 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(2,3-difluoropropoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (1S,3R)-3-(trifluorometil)ciclopentan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 382,2 [M+H]+.

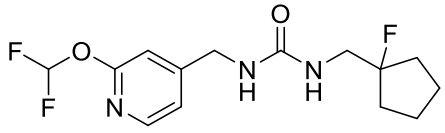
**Ejemplo 226:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[2-(trifluorometil)oxan-4-il]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como una goma crema (54,5 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 2-(trifluorometil)oxan-4-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 370,1 [M+H]+.

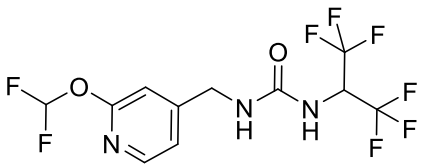
**Ejemplo 227:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1-fluorociclopentil)metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (65,0 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (1-fluorociclopentil)metanamina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 318,1 [M+H]+.

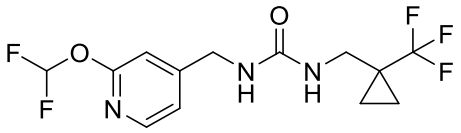
**Ejemplo 228:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (1,2 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 368,1 [M+H]+.

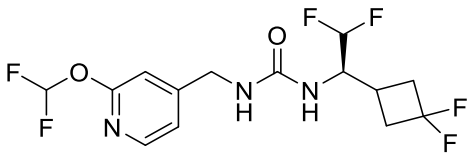
**Ejemplo 229:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (69,0 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de [1-(trifluorometil)ciclopropil]metanamina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 340,1 [M+H]+.

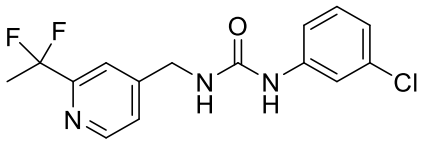
**Ejemplo 230:1-[(1R)-1-(3,3-difluorociclobutil)-2,2-difluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (54,1 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (1R)-1-(3,3-difluorociclobutil)-2,2- difluoroetanamina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 372,1 [M+H]+.

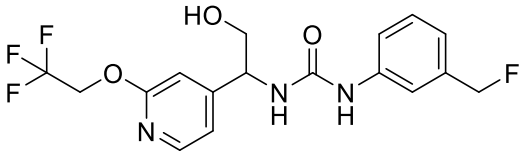
**Ejemplo 231:1-(3-clorofenil)-3-[[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **4** como un sólido blanco (58,9 % de rendimiento) mediante el uso de [2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metanamina y 3-clorofenil isocianato.

MS (m/z): 326,1 [M+H]+.

**Ejemplo 232:1-[3-(fluorometil)fenil]-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea**

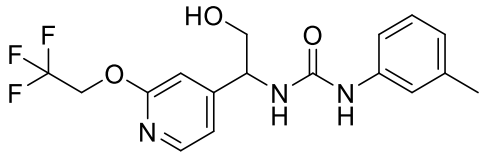


El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (74,9 % de rendimiento) mediante el uso de 2-amino-2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etanol, 3-(fluorometil)anilina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 388,1 [M+H]+.

**Ejemplo 233:1-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]-3-(3-**

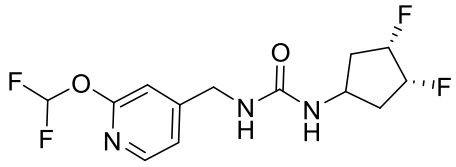
**metilfenil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (43.1 % de rendimiento) mediante el uso de 2-amino-2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etanol, m-toluidina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 370,1 [M+H]+.

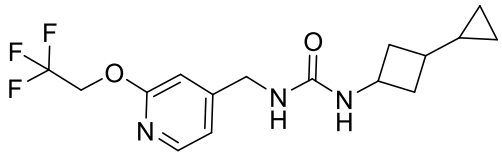
**Ejemplo 234:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(3R,4S)-3,4-difluorociclopentil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (61,4 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, rac-(3R,4S)-3,4-difluorociclopentan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 322,1 [M+H]+.

**Ejemplo 235:1-(3-ciclopropilciclobutil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea**

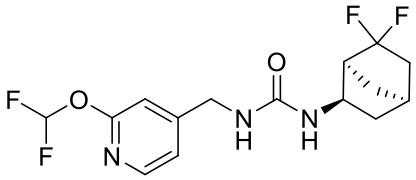


El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (84,5 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 3-ciclopropilciclobutan-1-amina y cloroformiato de para-

nitrofenilo.

MS (m/z): 344,2 [M+H]+.

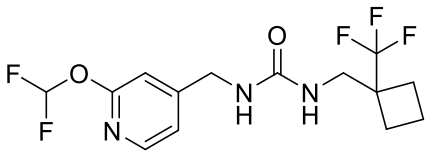
**Ejemplo 236:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S,4S)-6,6-difluoro-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea**



A una solución de ácido rac-(1R,2S,4R)-6,6-difluorobiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (105 mg, 0,6 mmol) en tolueno (2 ml), se agregó trietilamina (0,09 ml, 0,63 mmol) seguido de azida de difenil fosforilo (0,14 ml, 1,28 g/ml, 0,63 mmol). El recipiente de reacción se purgó con $N_2$ y se calentó a reflujo durante 2 h, luego se dejó enfriar. Una solución de 1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metanamina (114.18 mg, 0,66 mmol) en DCM (0,5 ml) luego se agregó seguido de trietilamina adicional (0,09 ml, 0,63 mmol). La reacción se agitó a RT o/n., luego se concentró al vacío para obtener un aceite crudo (450 mg), que se disolvió en DMSO (4 ml) y se purificó mediante cromatografía de HPLC preparativa para obtener el producto deseado como un sólido blanco (136 mg, 0,39 mmol, 65,7 % de rendimiento).

MS (m/z): 348,1 [M+H]+.

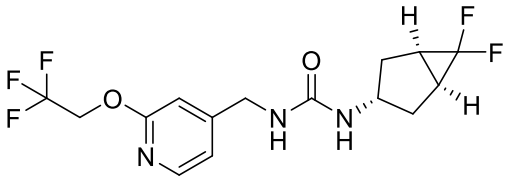
**Ejemplo 237:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (48,2 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de [1-(trifluorometil)ciclobutil]metanamina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 354,1 [M+H]+.

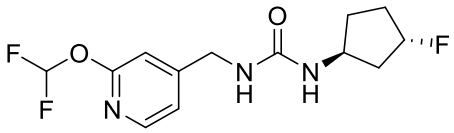
**Ejemplo 238:1-[(1R,3s,5S)-6,6-difluoro-3-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (86,0 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (1R,3s,5S)-6,6-difluorobiciclo[3.1 0]hexan-3-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 366,1 [M+H]+.

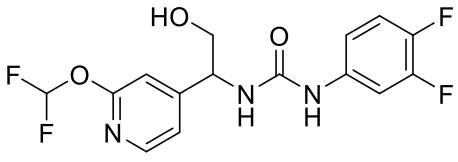
**Ejemplo 239:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,3S)-3-fluorociclopentil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (41,4 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, (1S,3S)-3-fluorociclopentan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 304,1 [M+H]+.

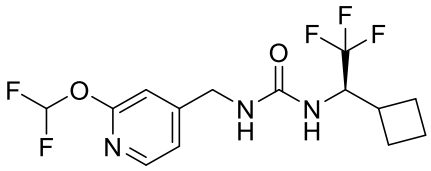
**Ejemplo 240:1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(3,4-difluorofenil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **4** como un sólido blanco (47,7 % de rendimiento) mediante el uso de 2-amino-2-[2-(difluorometoxi)piridin4-il]etanol y 1,2-difluoro-4-isocianatobenceno.

MS (m/z): 360,1 [M+H]+.

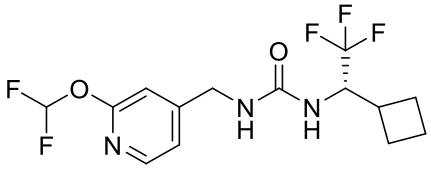
**Ejemplo 241:1-[(1R)-1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo mediante separación de HPLC quiral de ejemplo **152** (29 % de rendimiento, 100 % de ee) como un sólido blanco (columna de amilosa 1 en 55:45 agua:MeCN).

MS (m/z): 354,1 [M+H]+.

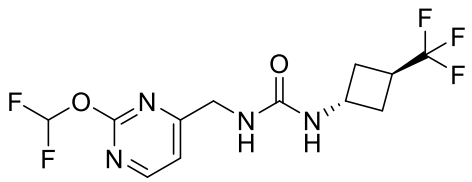
**Ejemplo 242:1-[(1S)-1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título es el otro enantiómero obtenido mediante separación de HPLC quiral de ejemplo **152** (30 % de rendimiento, 100 % de ee) como un sólido blanco (columna de amilosa 1 en 55:45 agua:MeCN).

MS (m/z): 354,1 [M+H]+.

**Ejemplo 243: 1-[[2-(difluorometoxi)pirimidin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



a) 4-(bromometil)-2-difluorometoxi)pirimidina

Se disolvió 2-(difluorometoxi)-4-metilpirimidina (1,05 g (95 %), 6,23 mmol) en tetracloruro de carbono (24 ml), luego se trató con N-bromosuccinimida (1,22 g, 6,85 mmol) y luego peróxido de benzoílo (100,6 mg (75 %), 311,48 µmol), y se calentó a 80 °C durante 16 h en $N_2$. La reacción se calentó durante 24 h adicionales. La reacción luego se dejó enfriar hasta rt, se diluyó con 40 ml de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con 40 ml de DCM. La capa acuosa luego se extrajo con 40 ml de EtOAc y los orgánicos combinados luego se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El crudo se cargó en seco en sílice y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (que se eluyó con 1:1 heptano:DCM) para obtener el producto deseado (453,9 mg, 1,9 mmol, 30,5 % de rendimiento).

MS (m/z): 241 [M+H]+.

b) [2-(difluorometoxi)pirimidin-4-il]metanamina

Se disolvió 4-(bromometil)-2-(difluorometoxi)pirimidina (453,9 mg, 1,9 mmol) en amoníaco 7M en MeOH (40,7 ml, 7M, 284,85 mmol), se selló y se agitó a rt durante 16 h. La reacción se concentró al vacío. El crudo se diluyó con 20 ml de 10 % de $NH_4OH$ y se extrajo con 2 x 30 ml de EtOAc. Los orgánicos se lavaron con 10 ml adicionales de 10 % de $NH_4OH$, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El crudo se cargó en seco sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (que se eluyó con 15:1 DCM:1,75M NH3 en MeOH) para obtener el producto (173,5 mg, 0,99 mmol, 52,2 % de rendimiento) como un líquido rojo.

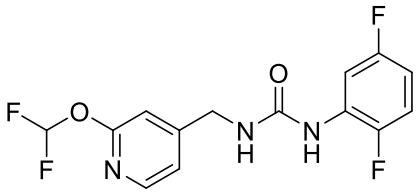
MS (m/z): 176 [M+H]+.

c) 1-[[2-(difluorometoxi)pirimidin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea

El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (58,3 % de rendimiento) mediante el uso de [2-(difluorometoxi)pirimidin-4-il]metanamina, (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 341,1 [M+H]+.

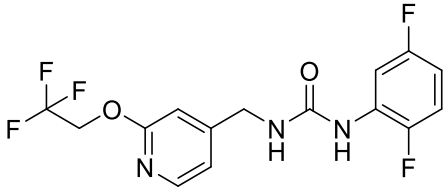
**Ejemplo 244:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,5-difluorofenil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **4** como un sólido blanco (77,1 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina y 1,4-difluoro-2-isocianatobenceno.

MS (m/z): 330,1 [M+H]+.

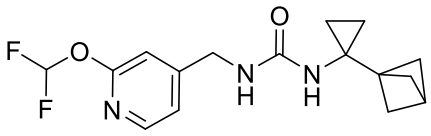
**Ejemplo 245:1-(2,5-difluorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **4** como un sólido blanco (81,4 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metanamina y 1,4-difluoro-2-isocianatobenceno.

MS (m/z): 362,1 [M+H]+.

**Ejemplo 246:1-[1-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)ciclopropil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



a) <u>N,N-dibencil-3-bromobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida</u>

Una solución de bromuro (5,72 g, 35,78 mmol) en dibromometano (40 ml) se agregó

por goteo a una solución agitada vigorosamente de ácido 3-(dibencilcarbamoil)biciclo[1.1.1]pentan-1-carboxílico (8 g, 23,85 mmol) en dibromometano de ebullición (100 ml) en presencia de HgO (5,68 g, 26,24 mmol). La mezcla se hirvió durante 3 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, el precipitado separado se filtró y se lavó con dibromometano (2 × 10 ml). El dibromometano se destiló al vacío, el residuo se trató con hexano en ebullición (4 × 75 ml), el hexano se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (que se eluyó con 10 % de acetato de etilo: éter de petróleo) para obtener el producto (4 g, 45,3 % de rendimiento) como un sólido amarillento claro.

MS (m/z): 370,1 [M+H]+.

b) N,N-dibencilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

A una solución agitada de N,N-dibencil-3-bromobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (4,0 g, 10,80 mmol) e hidruro de Tri-n-butiltin (3,77 g, 12,96 mmol) en tolueno (80 ml) se agregó AIBN (0,89 g, 5,40 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 110 °C. Una vez que se completó la reacción, el solvente orgánico se retiró al vacío. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (que se eluyó con 50-100 % de acetonitrilo en agua (0,1 % FA) para obtener el producto (2,2 g, 69,9 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

MS (m/z): m/z = 292,2 [M+H]+.

c) N,N-dibencil-1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclopropan-1-amina

A una solución de tetraetoxititanio (2,58 g, 11,33 mmol) en THF (30 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno se agregó bromuro de etilmagnesio (8,39 ml, 15,1 mmol). Luego, se agregó una solución de N,N-dibencilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (2,2 g, 7,55 mmol) en THF (30 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Una vez que se completó la reacción, la mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y se filtró a través de una columna en gel de sílice (se lavó con 500 ml de EtOAc). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (que se eluyó con 50-100 % de acetonitrilo en agua (0,1 % $NH_4HCO_3$) para obtener el producto (600 mg, 26,2 % de rendimiento) como aceite incoloro.

MS (m/z): m/z = 304,2 [M+H]+.

d) 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclopropan-1-amina

A una solución de N,N-dibencil-1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclopropan-1-amina (800 mg, 2,64 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (10 ml) a 0 °C se agregó 10 % de Pd/C (600 mg, 0,56 mmol) y la mezcla se agitó a 10 °C durante 2 horas. Una vez que se completó la reacción, el catalizador se filtró y se lavó con THF (3 x 10 ml). El filtrado se concentró al vacío a 0~10 °C para obtener el producto crudo (250 mg, 30,8 % de rendimiento), que se usó sin purificación adicional.

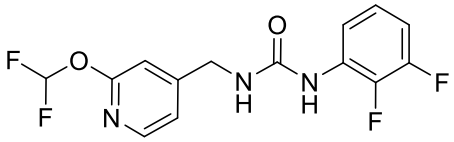
MS (m/z): m/z = 124,1 $[M+H]^+$.

e) 1-[1-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)ciclopropil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea

El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (9 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclopropan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 324,2 [M+H]+.

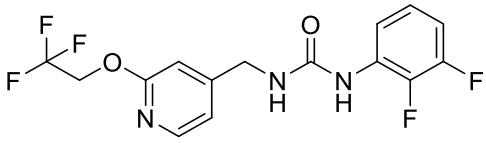
**Ejemplo 247:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,3-difluorofenil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **4** como un sólido blanco (88,1 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina y 1,2-difluoro-3-isocianatobenceno.

MS (m/z): 330,1 [M+H]+.

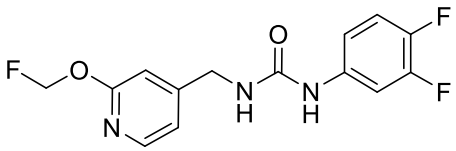
**Ejemplo 248:1-(2,3-difluorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **4** como un sólido blanco (76,3 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metanamina y 1,2-difluoro-3-isocianatobenceno.

MS (m/z): 362,1 [M+H]+.

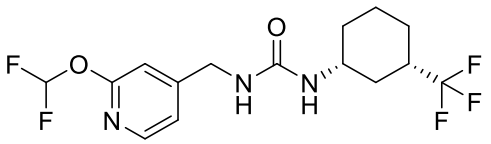
**Ejemplo 249:1-(3,4-difluorofenil)-3-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **4** como un sólido blanco (64,3 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina y 1,2-difluoro-4-isocianatobenceno.

MS (m/z): 312,1 [M+H]+.

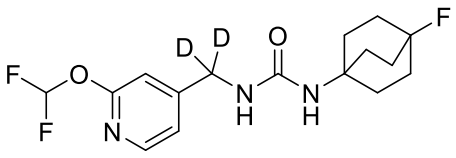
**Ejemplo 250:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexil]urea**



El compuesto del título se obtuvo mediante separación de HPLC quiral de ejemplo **138** (22,3 % de rendimiento, 100 % de ee) como un sólido blanco (columna de amilosa 1 en 55:45 agua:MeCN).

MS (m/z): 368,1 [M+H]+.

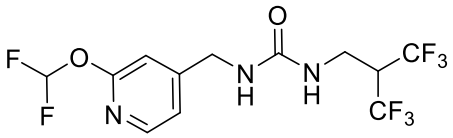
**Ejemplo 251:1-[dideuterio-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **85** como un sólido blanco mediante el uso de 4-bromo-2-(difluorometoxi)piridin, ácido ((terbutoxicarbonil)amino)($^2H_2$)acético, clorhidrato de 4-fluorobiciclo[2.2.2]octan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 346,2 [M+H]+.

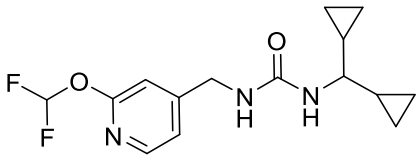
**Ejemplo 252:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (38,1 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 2-(aminometil)-1,1,1,3, 3,3-hexafluoropropano y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 382,1 [M+H]+.

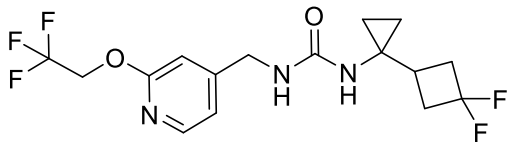
**Ejemplo 253:1-(diciclopropilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (77,6 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, diciclopropilmetanamina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 312,2 [M+H]+.

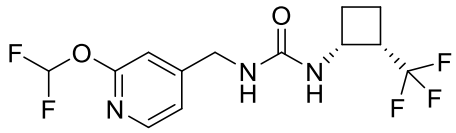
**Ejemplo 254:1-[1-(3,3-difluorociclobutil)ciclopropil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (81,7 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 1-(3,3-difluorociclobutil)ciclopropan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 380,1 [M+H]+.

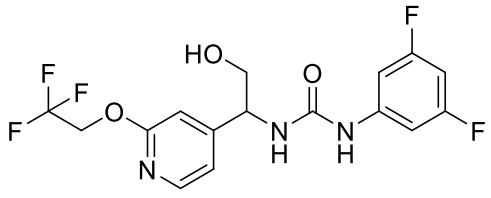
**Ejemplo 255:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S)-2-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (44,2 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de rac-(1R,2S)-2-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 340,1 [M+H]+.

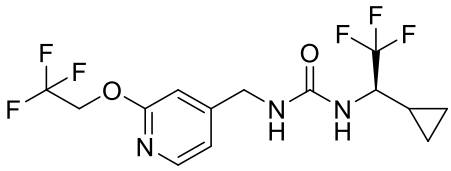
**Ejemplo 256:1-(3,5-difluorofenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **4** como un sólido blanco (19,4 % de rendimiento) mediante el uso de clorhidrato de 2-amino-2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etanol y 1,3-difluoro-5- isocianatobenceno.

MS (m/z): 392 [M+H]+.

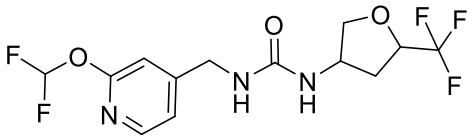
**Ejemplo 257:1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (56,6 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (1R)-1-ciclopropil-2,2,2- trifluoroetanamina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 372,2 [M+H]+.

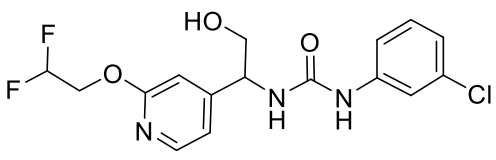
**Ejemplo 258:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[5-(trifluorometil)oxolan-3-il]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (72,9 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 5-(trifluorometil)oxolan-3-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 356,1 [M+H]+.

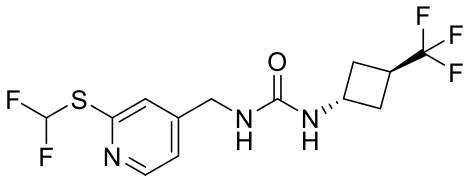
**Ejemplo 259:1-(3-clorofenil)-3-[1-[2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **85** como un sólido blanco mediante el uso de 4-bromo-2-(2,2-difluoroetoxi)piridin, N-Boc-O-bencil-L-serina y 3-clorofenil isocianato.

MS (m/z): 372,1 [M+H]+.

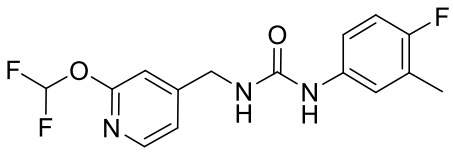
**Ejemplo 260:1-[[2-(difluorometilsulfanil)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (34 % de rendimiento) mediante el uso de (2-((difluorometil)tio)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 356,1 [M+H]+.

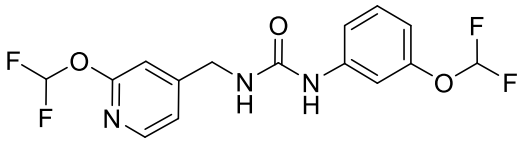
**Ejemplo 261:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-3-metilfenil)urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **4** como un sólido blanco (66,8 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina y 1-fluoro-4-isocianato-2-metilbenceno.

MS (m/z): 326,1 [M+H]+.

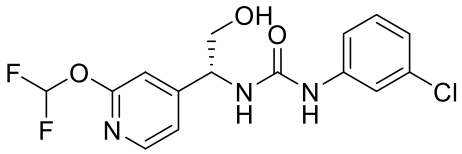
**Ejemplo 262:1-[3-(difluorometoxi)fenil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **4** como un sólido blanco (74,9 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina y 1-(difluorometoxi)-3-isocianatobenceno.

MS (m/z): 360,1 [M+H]+.

**Ejemplo 263:rel-1-(3-clorofenil)-3-[(1R)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea**



a) rel-(2R)-2-[(terbutoxicarbonil)amino]-2-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]etil (2R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2- fenilpropanoato

Se agregó cloruro de (2S)-(+)-2-metoxi-2-fenil-3,3,3-trifluoropropanoil (0,54 ml, 1,35 g/ml, 2,89 mmol) a una solución de ter-butil N-(1-(2-(difluorometoxi)piridin-4-il)-2-hidroxietil)carbamato (800 mg, 2,63 mmol), DIPEA (0,92 ml, 5,26 mmol) y DMAP (64,24 mg, 0,53 mmol) en DCM seco (25 ml) en $N_2$ y se agitó durante 2 h. La reacción luego se diluyó en agua y el producto se extrajo con DCM (x3) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (que se eluyó con 0 a 40 % de acetato de etilo en heptano) para obtener 2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]etil (2R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato (1,1 g, 2,11 mmol, 80,4 % de rendimiento) como un aceite incoloro. De la purificación adicional mediante separación de HPLC quiral (columna de amilosa 1 en 55:45 agua:MeCN) se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (31,8 % de rendimiento, 95 % de ee).

MS (m/z): 521,4 [M+H]+.

b) ter-butil N-[(1R)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]carbamato

Se agregó hidróxido de potasio (75,45 mg, 1,34 mmol) a una solución de rel-(2R)-2-[(terbutoxicarbonil)amino]-2-[2-(difluorometoxi)piridin4-il]etil (2R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato (350 mg, 0,67 mmol) en metanol (6 ml) y se agitó a rt durante 2 h. La reacción luego se inactivó con 10 % de $NH_3$ (ac) 40 ml y el producto se extrajo con EtOAc (60 ml x 3) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en heptano) para obtener el producto del título como un aceite incoloro.

MS (m/z): 305,2 [M+H]+.

c) rel-(2R)-2-amino-2-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]etanol

Se agregó ácido trifluoroacético (0,15 ml, 1,97 mmol) a una solución de ter-butil N-[(1R)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]carbamato (120 mg, 0,39 mmol) en DCM (2 ml) y se agitó a rt durante la noche. La reacción luego se cargó en un cartucho de SCX y se lavó con DCM/MeOH. El producto se lavó con DCM/NH3 7 N en MeOH. La fracción básica se concentró para obtener el producto del título (60 mg, 0,29 mmol, 74,5 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

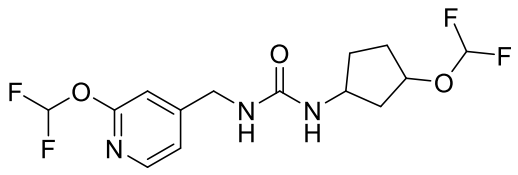
MS (m/z): 205,2 [M+H]+.

d) rel-1-(3-clorofenil)-3-[(1R)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea

El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **4** como un sólido blanco (38,0 % de rendimiento) mediante el uso de rel-(2R)-2-amino-2-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]etanol y 3-clorofenil isocianato.

MS (m/z): 358,1 [M+H]+.

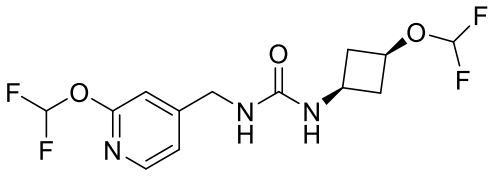
**Ejemplo 264:1-[3-(difluorometoxi)ciclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (77,8 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 3-(difluorometoxi)ciclopentan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 352,1 [M+H]+.

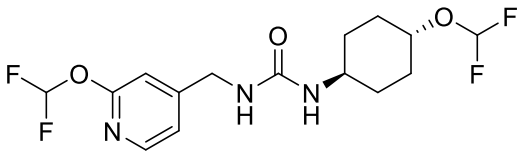
**Ejemplo 265:1-[(1s,3s)-3-(difluorometoxi)ciclobutil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (63,3 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (1s,3s)-3-(difluorometoxi)ciclobutan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 338,1 [M+H]+.

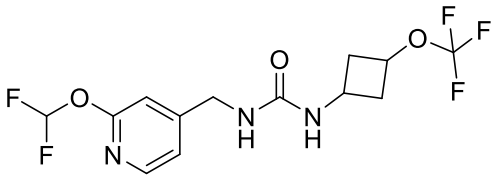
**Ejemplo 266:1-[(1r,4r)-4-(difluorometoxi)ciclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (77,6 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (1r,4r)-4-(difluorometoxi)ciclohexan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 366,1 [M+H]+.

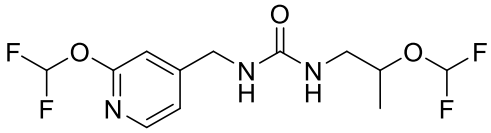
**Ejemplo 267:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (76,9 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 3-(trifluorometoxi)ciclobutan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 356,1 [M+H]+.

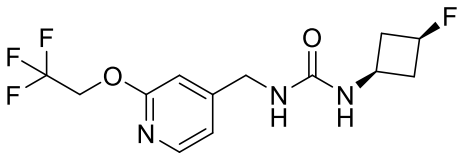
**Ejemplo 268:1-[2-(difluorometoxi)propil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (74,8 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, 2-(difluorometoxi)propan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 326,1 [M+H]+.

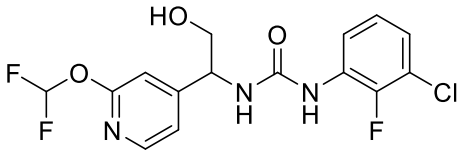
**Ejemplo 269:1-((1s,3s)-3-fluorociclobutil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (77,7 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (1s,3s)-3-fluorociclobutan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 322,1 [M+H]+.

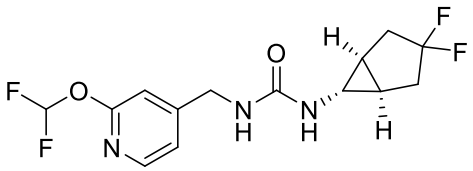
**Ejemplo 270:1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **4** como un sólido blanco (53,2 % de rendimiento) mediante el uso de clorhidrato de 2-amino-2-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]etanol y 1-cloro-2-fluoro-3-isocianatobenceno.

MS (m/z): 376,1 [M+H]+.

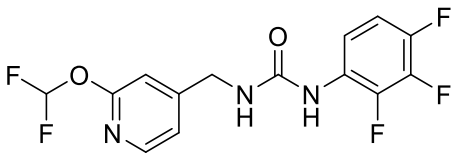
**Ejemplo 271:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S,6R)-3,3-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (70,0 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de rac-(1R,5S,6R)-3,3-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-6-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 334 [M+H]+.

**Ejemplo 272:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,3,4-trifluorofenil)urea**

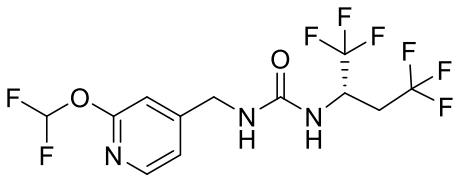


El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **4** como un sólido

blanco (91,1 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina y 1,2,3-trifluoro-4-isocianatobenceno.

MS (m/z): 348,1 [M+H]+.

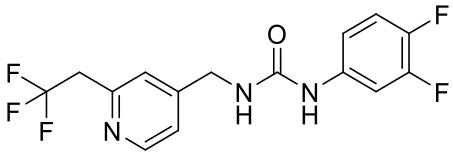
**Ejemplo 273:1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2S)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **4** como un sólido blanco (6,0 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina y (2S)-1,1,1,4,4,4- hexafluoro-2- isocianatobutano.

MS (m/z): 382,1 [M+H]+.

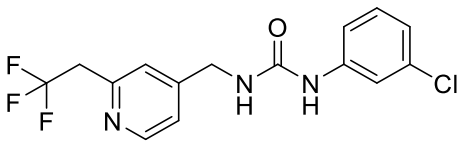
**Ejemplo 274:1-(3,4-difluorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **4** como un sólido blanco (84 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)metanamina y 1,2-difluoro-4-isocianatobenceno.

MS (m/z): 346,1 [M+H]+.

**Ejemplo 275:1-(3-clorofenil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea**

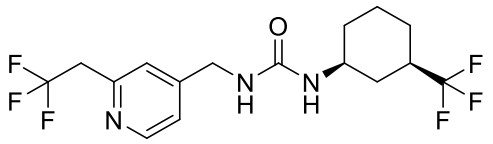


El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **4** como un sólido

blanco (74,2 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)metanamina y 3-clorofenil isocianato.

MS (m/z): 344,1 [M+H]+.

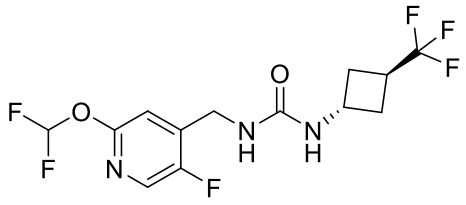
**Ejemplo 276:1-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (77,8 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 384,2 [M+H]+.

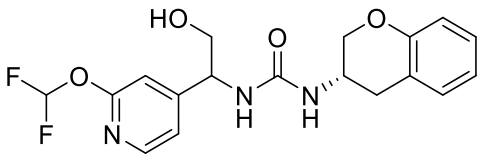
**Ejemplo 277:1-[[2-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **85** mediante el uso de 4-bromo-2- (difluorometoxi)-5-fluoropiridin, Boc-Gly-OH, (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 358,1 [M+H]+.

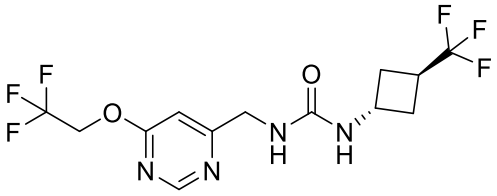
**Ejemplo 278:rel-1-[1-[2-(difluoromfetoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-[(3S)-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il]urea**



Se obtuvo 1-(croman-3-il)-3-(1-(2-(difluorometoxi)piridin-4-il)-2-hidroxietil)urea de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (17,0 % de rendimiento) mediante el uso de clorhidrato de 2-amino-2-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]etanol, 3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo. De la separación de HPLC quiral (columna de celulosa-4 en 55:45 agua:MeCN) se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (41,7 % de rendimiento).

MS (m/z): 380,1 [M+H]+.

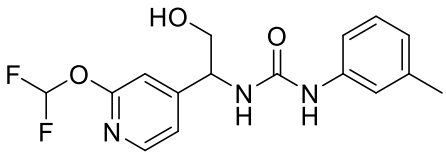
**Ejemplo 279:1-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (71,6 % de rendimiento) mediante el uso de clorhidrato de [6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metanamina, clorhidrato de (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 373.1 [M+H]+.

**Ejemplo 280:1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(3-metilfenil)urea**

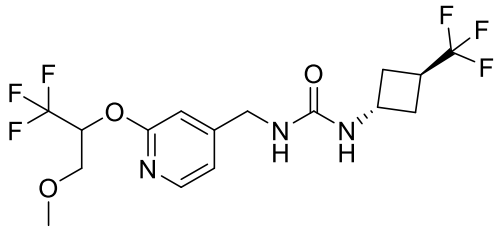


El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **4** como un sólido blanco (56,9 % de rendimiento) mediante el uso de clorhidrato de 2-amino-2-[2-

(difluorometoxi)piridin-4-il]etanol y 1-isocianato-3- metilbenceno.

MS (m/z): 338,2 [M+H]+.

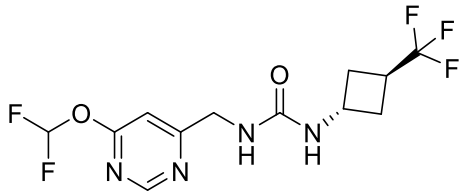
**Ejemplo 281:1-[[2-(1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-il)oxipiridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **221** como un sólido blanco mediante el uso de 1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-ol, 2-cloroisonicotinonitrilo, clorhidrato de (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 416 [M+H]+.

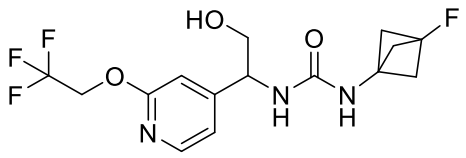
**Ejemplo 282:1-[[6-(difluorometoxi)pirimidin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **243** mediante el uso de 4-(difluorometoxi)-6-metilpirimidina, clorhidrato de (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 341 [M+H]+.

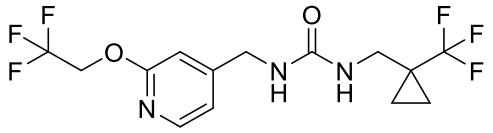
**Ejemplo 283:1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **5** como un sólido blanco (48,5 % de rendimiento) mediante el uso de clorhidrato de 2-amino-2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etanol, 3-fluorobiciclo[1.1. 1]pentan-1-amina y 1,1'-carbonildiimidazol.

MS (m/z): 364,1 [M+H]+.

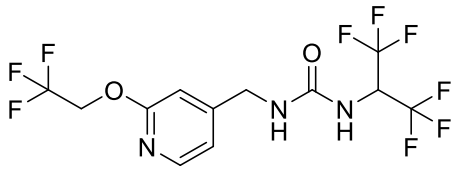
**Ejemplo 284:1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (85,3 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de [1-(trifluorometil)ciclopropil] metanamina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 372,1 [M+H]+.

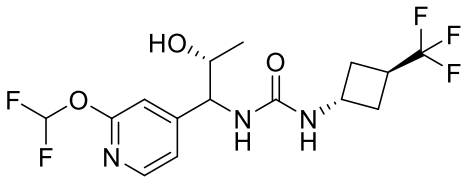
**Ejemplo 285:1-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **4** como un sólido blanco (95,8 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metanamina y 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2- isocianatopropano.

MS (m/z): 400,1 [M+H]+.

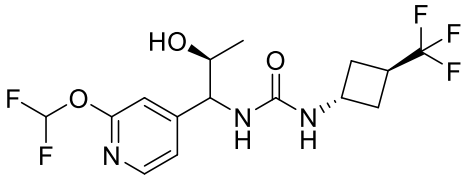
**Ejemplo 286:1-[(2R)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **85** como un sólido blanco mediante el uso de 4-bromo-2- (difluorometoxi)piridin, ácido (2S,3R)-3-(benciloxi)-2-[(terbutoxicarbonil)amino]butanoico, clorhidrato de (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 384,2 [M+H]+.

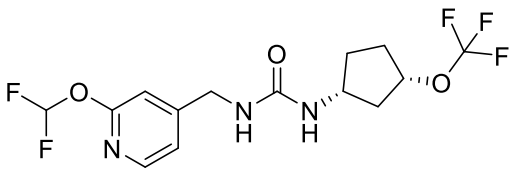
**Ejemplo 287:1-[(2S)-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **85** como un sólido blanco mediante el uso de 4-bromo-2- (difluorometoxi)piridin, ácido (2R,3S)-3-(benciloxi)-2-[(terbutoxicarbonil)amino]butanoico, clorhidrato de (1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 384,2 [M+H]+.

**Ejemplo 288: 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1R,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]urea**



a) ter-butil N-[(1S,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]carbamato

Se agregaron ter-butil ((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)carbamato (50 mg, 0,25 mmol), trifluorometansulfonato de plata (191,5 mg, 0,75 mmol), 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octan bis(tetrafluoroborato) (264,03 mg, 0,75 mmol) y fluoruro de potasio (57,73 mg, 0,99 mmol) a dos viales de 8 ml, y luego se purgaron en $N_2$. Luego, se agregó acetato de etilo seco (3 ml) seguido de trifluorometiltrimetilsilano (0,11 ml, 0,96 g/ml, 0,75 mmol) y 2-fluoropiridina (0,06 ml, 1,12 g/ml, 0,75 mmol). Los dos viales se agitaron en $N_2$ (uno 24 h y el otro durante 48 h). Los dos viales se inactivaron al aire, luego se combinaron y se diluyeron en EtOAC. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice flash (que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en heptano) para obtener el producto del título (200 mg, 0,74 mmol) como un sólido naranja.

b) clorhidrato de (1R,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentan-1-amina

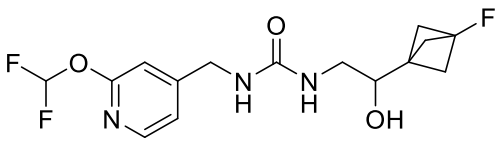
Se agregó HCl (4M en dioxano) (1,86 ml, 7,43 mmol) a una solución de ter-butil N-[(1R,3S)-3- (trifluorometoxi)ciclopentil]carbamato (200 mg, 0,74 mmol) en acetato de etilo (8 ml) y se agitó a rt durante la noche. Luego, se agregaron un par de gotas de dietiléter frío a la suspensión, que luego se filtró al vacío. El sólido luego se lavó con más dietiléter frío para obtener el producto del título (55 mg, 0,27 mmol, 36,0 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

c) 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1R,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil] urea

El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (54,9 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (1R,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentan1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 384,2 [M+H]+.

**Ejemplo 289: 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[2-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-hidroxietil]urea**



a) 3-fluoro-N-metoxi-N-metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

Una solución de ácido 3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (2 g, 15,37 mmol) en DCM (32 ml) en $N_2$ se dejó enfriar hasta 0 °C. Se agregó DMF (0,16 ml) seguido de cloruro de oxalilo en DCM (11,53 ml (2M), 23,06 mmol) lentamente por goteo. Una vez que se completó la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 1 h. Luego, se dejó enfriar hasta 0 °C y luego se agregó una solución de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,25 g, 23,06 mmol) y DIPEA (4,02 ml, 23,06 mmol) en DCM (16 ml) y la mezcla se dejó calentar hasta RT o/n. Se agregó $NaHCO_3$ sol. (60 ml) y se extrajo con DCM (60 ml). La capa orgánica ($MgSO_4$) se secó y se concentró al vacío para obtener un líquido crudo, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice que se eluyó con 30 % de EtOAc/pentano en pentano para obtener el producto deseado como un líquido amarillento pálido (2,06 g, 11,89 mmol, 77,4 % de rendimiento).

MS (m/z): 174 [M+H]+.

b) 1-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-nitroetanol

Una solución de 3-fluoro-N-metoxi-N-metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (440 mg, 2,54 mmol) en dietiléter (6,5 ml) se dejó enfriar hasta 0 °C en $N_2$. Se agregó hidruro de litio y aluminio (2,54 ml, 1M en THF, 2,54 mmol) por goteo. Se agitó durante 1 h a 0 °C. Para la inactivación, se agregaron 0,1 ml de agua seguido de 0,1 ml de NaOH 2N y 0,3 ml de agua. Se agitó durante 10 min. Se agregaron 700 mg de $MgSO_4$ y se filtró para obtener una solución de intermediario de aldehído. En otro matraz se enfrió nitrometano (6,92 ml, 1,12 g/ml, 127,03 mmol) hasta 0 °C y se trató con ter-butóxido de potasio (42,76 mg, 0,38 mmol). Luego, se agregó la solución de aldehído a esto lentamente. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La solución se concentró al vacío. Luego de la evaporación cuidadosa a 40 mbar (baño de 30 °C), el material crudo se disolvió en un mínimo de DCM y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (que se eluyó con DCM) para obtener el producto deseado como un líquido incoloro (330 mg, 1,88 mmol, 74,2 % de rendimiento).

MS (m/z): 174 [M-H]-.

c) 2-amino-1-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)etan-1-ol

A una solución de 1-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-nitroetanol (330 mg, 1,88 mmol) en dietiléter (5 ml) en $N_2$ a 0 °C, se agregó por goteo hidruro de litio y aluminio (4,71 ml, 1M en THF, 4,71 mmol). Se dejó calentar hasta RT y se dejó agitar o/n. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta 0 °C, se agregó 1 eq de $LiAlH_4$ y la reacción se dejó calentar hasta RT. Luego de 4 h se dejó enfriar hasta 0° C y se agregó posteriormente agua (0,25 ml), 15 % de NaOH (0,25 ml) y agua 0,75 ml, y se agitó a 0 °C durante 5 minutos. La reacción se trató con 700 mg de $MgSO_4$ y se agitó vigorosamente durante 10 minutos a RT, luego se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla se lavó con $Et_2O$ y los filtrados combinados se trataron con HCl (4M en dioxano) (2,68 ml (4M), 10,74 mmol) y se agitaron durante 10 minutos. Esto se concentró al vacío y se azeotropó con tolueno para obtener el producto deseado como su sal de HCl (200 mg, 1,1 mmol, 58,4 % de rendimiento).

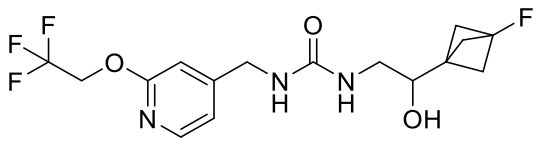
MS (m/z): 146 [M+H]+.

d) 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[2-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-hidroxietil]urea

El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como una goma incolora (41,6 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 2-amino-1-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)etanol y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 346,1 [M+H]+.

**Ejemplo 290:1-[2-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-hidroxietil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea**

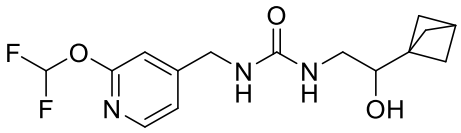


El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un incoloro

sólido (38,5 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 2-amino-1-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)etanol y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 378,1 [M+H]+.

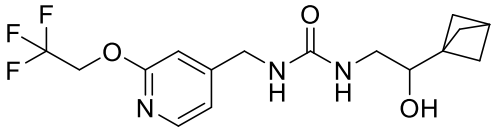
**Ejemplo 291:1-[2-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-hidroxietil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **289** como una goma incolora (42,1 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 2-amino-1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)etanol y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 328,1 [M+H]+.

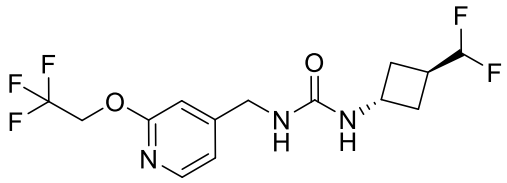
**Ejemplo 292:1-[2-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-hidroxietil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como una goma incolora (42,9 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de 2-amino-1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)etanol y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 360,2 [M+H]+.

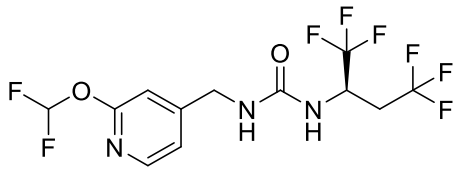
**Ejemplo 293:1-[(1r,3r)-3-(difluorometil)ciclobutil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea**



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (83,0 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (1r,3r)-3-(difluorometil)ciclobutan1-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 354,1 [M+H]+.

**Ejemplo 294: 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2R)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea**



a) (*S*)-2-metil-*N*-(3,3,3-trifluoropropilideno)propano-2-sulfinamida

Una solución de 3,3,3-trifluoropropanal (1,8 g, 16,5 mmol) en THF (10 ml) se trató con (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2 g, 16,5 mmol) y $Ti(OEt)_4$ (7,5 g, 33 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 1 h a 80 °C. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc (200 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con éter de petróleo/EtOAc (1:2) para obtener el producto deseado (1 g, 28 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

MS (m/z): 216 [M+H]+.

b) (*S*)-*N*-[(2*R*)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida

Una solución de (*S*)-2-metil-*N*-(3,3,3-trifluoropropiliden)propan-2-sulfinamida (1 g, 4,65 mmol) en THF (10 ml) se trató con TMAF (0,65 g, 6,969 mmol) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno seguido de la adición de $TMSCF_3$ (0,99 g, 6,97 mmol) a -55 °C. La mezcla se dejó calentar hasta RT y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc

(10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (que se eluyó con éter de petróleo/EtOAc 1:1) para obtener el producto deseado (100 mg, 7,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

MS (m/z): 286 [M+H]+.

c) (2*R*)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-amina

Una solución de (*S*)-*N*-[(2*R*)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]-2-metilpropan-2-sulfinamida (100 mg, 0,35 mmol) en HCl (gas) en $Et_2O$ (5 ml) se agitó durante 3 h a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

MS (m/z): 182 [M+H]+.

d) 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2R)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea

El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo **7** como un sólido blanco (15,5 % de rendimiento) mediante el uso de (2-(difluorometoxi)piridin-4-il)metanamina, clorhidrato de (2*R*)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-amina y cloroformiato de para-nitrofenilo.

MS (m/z): 382,1 [M+H]+.

**EXPERIMENTOS BIOLÓGICOS**

La potencia de los potenciadores Kv7 se determinó mediante el uso de la plataforma de electrofisiología de alto rendimiento SyncroPatch 384 (Nanion).

**Ejemplo 295 Cultivo celular**

Las células CHO que expresaban de manera estable o Kv7.2, Kv7.4 o bien Kv7.5/7.3 humanos en un promotor de CMV constitutivo se usaron para estos estudios. Las células se mantuvieron en F12 Hams+L-glutamina 1mM (Hyclone) suplementadas con 10 % de FBS (Sigma), 0,3x NEAA (ácidos Gamino no esenciales) y 400 ug/ml G418 a 37 °C en 5 % de $CO_2$. Las células se cultivaron en matraces T-225 (Nunc) durante 2-3 días para alcanzar 85-

95 % de confluencia antes del registro electrofisiológico.

**Ejemplo 296 Soluciones**

Las soluciones eran de la siguiente composición:

Solución salina balanceada de Earle (en mM): NaCl 135, KCl 5,4, glucosa 5, $CaCl_2$ 2, $MgCl_2$ 1, HEPES 5, pH 7,4. Solución potenciadora de sellado (en mM): NaCl 90, KCl 3, $CaCl_2$ 35, $MgCl_2$ 10, HEPES 10, pH 7,4. Solución de registro extracelular (en mM): NaCl 71, NMDG 70, KCl 13, glucosa 5, $CaCl_2$ 2, $MgCl_2$ 1, HEPES 10, pH 7,4. Solución de registro intracelular (en mM): KF 130, KCl 20, EGTA 4, HEPES 10, 2 EDTA, 0,01 Escina, pH 7,2.

**Ejemplo 297 Preparación celular**

Las células se recolectaron para el registro electrofisiológico tras alcanzar la confluencia apropiada. Las células se lavaron primero en DPBS (Hyclone, Cat. N.° SH30028.03) y luego se agregaron 2 ml de Accutase (MP Biomedicals N.° 1000449) a 28 °C hasta que se suspendieron ~90 % de las células. Luego, se agregó el medio de F12 HAM + L-glutamina 1 mM (Hyclone, SH30026.02) al matraz para diluir la acutasa. Las células luego se trituraron hasta lograr una suspensión celular individuales, se realizó un recuento celular y las células se centrifugaron durante 2 minutos a 1000 rpm. El medio luego se aspiró y las células se volvieron a suspender en la solución salina balanceada de Earle a una concentración de 0,75 X $10^6$ células/ml y se dejó recuperar durante 25 min a 10 °C.

**Ejemplo 298 Registro SyncroPatch**

Al comienzo de cada ensayo, se dispensaron 20 µl de suspensión celular en cada cavidad de un chip SyncroPatch de 384 cavidades de múltiples cavidades mediante la pipeta integrada. Se inició el sellado de células y se agregó solución potenciadora de sellado para facilitar la formación de sello. Una vez que se completó el sellado, las células se lavaron 3 veces con solución de registro extracelular y se inició el protocolo de voltaje de ensayo. Los canales de Kv7.2, Kv7.4 o Kv7.5/7.3 humanos se evaluaron mediante el uso de un protocolo de voltaje en el que las células se sometieron a fijación de voltaje a un potencial de retención de -60 mV. Las corrientes de potasio se activaron continuamente con una serie de tres etapas de voltaje a -30 mV durante 3 segundos, 40 mV durante 1 segundo y -90 mV durante 4 segundos con 12 segundos entre barridos de voltaje consecutivos. Las

corrientes de potasio se midieron de la etapa de repolarización de –90 mV. La corriente inicial se evaluó durante 3,5 minutos antes de la adición de piritiona de zinc 5,6 µM (1 µM para Kv7.4). Las corrientes Kv7.2, Kv7.4 o Kv7.5/7.3 en presencia de piritiona de zinc se adquirieron en cinco minutos para permitir que los canales alcancen la actividad en estado estacionario antes de la adición de agentes de prueba. La actividad de canal se monitoreó durante tres minutos antes de la adición de ML-213 30 µM (3 minutos) para lograr la máxima activación. Se aplicó TEA 150 mM con XE-991 10 µM durante 2 minutos para medir la corriente de fuga durante la inhibición máxima de los canales de Kv7.2, Kv7.4 o Kv7.5/7.3.

**Ejemplo 299 Análisis de datos**

Se recolectaron datos sobre la plataforma SyncroPatch mediante el uso del software PatchControl (Nanion) y se procesaron y analizaron mediante el uso del Software DataControl (Nanion). El porcentaje de activación se calculó a partir de la corriente de potasio de la siguiente manera: La corriente promedio para los 5 barridos en presencia de piritiona de zinc inmediatamente anterior a la adición del agente de prueba se tomó como el dato "control". De la misma manera, se determinó la corriente de potasio promedio en presencia de agentes de prueba de 5 barridos inmediatamente anterior a la adición de ML-213 30 µM para los datos de "fármaco". La corriente de potasio promedio de 5 barridos inmediatamente anterior a la adición de TEA 150 mM + 10 µM XE-991 se determinó para los datos de "activación máxima" mientras que las corrientes promedio de 5 barridos inmediatamente después de la adición de TEA se determinó para los datos de inhibición "máxima". El porcentaje de activación para cada una de las 384 cavidades de un chip de sellado se calculó como (("fármaco", "inhibición máxima»)/("activación máxima", "inhibición máxima"))*100 con Pipeline Pilot (Accelrys). El porcentaje de activación se representó como una función de concentración y las curvas de concentración-respuesta se ajustaron con una ecuación logística {Y es parte inferior+ (parte superior-inferior)/(1+10^((LogEC50-X)*HillSlope))} para la determinación de la $EC_{50}$ (IDBS ABASE). Los valores de $EC_{50}$ para Kv7.2 humano se proporcionan en la Tabla 1.

**Ejemplo 300 Depuración microsomal**

Los microsomas de hígado humano de género mixto agrupados se adquirieron de BioIVT a una concentración de 20 mg de proteína/ml y se almacenaron a -80 °C. Las incubaciones se llevaron a cabo en placas de 96 cavidades de polipropileno de 350 µl de

fondo en V. Los compuestos se diluyeron en amortiguador de fosfato (concentraciones finales compuesto 0,5 µM, 0,5 % de DMSO) y se mezclaron con microsomas de hígado diluidos (fc 0,25 mg/ml). La presente mezcla se dividió en alícuotas sobre la placa de ensayo (seis cavidades por compuesto) y se calentaron previamente a 37 °C durante diez minutos. La adición de NADPH (fc 0,5 mM, volumen de incubación final 100 µl) a cada cavidad inició el transcurso de tiempo. Las reacciones se detuvieron a 0,5, 3, 5, 10, 20 y 30 minutos mediante la adición de 150 µl de acetonitrilo que contiene estándar interno (IS; 0,125 µg/ml de daidzeína) y las muestras detenidas se retiraron a una placa de polipropileno limpia. Al final del ensayo, la placa se refrigeró durante una hora y luego se centrifugó a 3000 rpm durante 10 minutos a 4 °C. Se retiró una muestra del sobrenadante a una placa nueva y se diluyó 10 veces con 50:50 de acetonitrilo:agua, luego se termoselló. El análisis fue mediante cromatografía de líquidos acoplada con espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) para niveles de IS y analitos. Las relaciones de las áreas de picos de IS y analitos se generaron para el cálculo de resultados (relación de IS). Se incluyeron dextrometorfano y verapamil en cada experimento como controles para compuestos de alta depuración. Los datos de relación de IS se convirtieron en valores de registro natural que se representaron contra el tiempo y un ajuste de regresión lineal aplicado. La pendiente de la línea se devolvió y se convirtió en la constante de eliminación ($k_{el}$) al multiplicar por -1. La constante de eliminación se usó para calcular la CL *int* $_{in\ vitro}$: CL *int* $_{in\ vitro}$ (µl/min/mg de proteína) es $k_{el}$ * (1000/conc de proteína en mg/ml).

**Ejemplo 301 Evaluación de formación de aducto de glutatión (GSH) *in vitro* mediante el uso de microsomas de hígado humano**

**Reactivos**

Todas las sustancias químicas y reactivos utilizados eran de la máxima calidad disponible. Los microsomas de hígado humano de género mixto agrupados (HLM) de 150 individuos (UltraPoolTM HLM 150) se adquirieron de BD Biosciences (Cat. N.° 452117, Woburn, MA. EE. UU.). Se adquirieron hidrato de sal de acetato de encefalina leucina (CAS 81678-16-2), sal de tetrasodio reducido de fosfato de dinucleótido de β-nicotinamida y adenina (NADPH) (CAS 2646-71-1), diclofenac (CAS 239-346-4), nefazodona (CAS 82752-99-6) y troglitazona (CAS 134308-13-7) de Sigma-Aldrich.

**Incubación de microsomas de hígado humano**

Todos los compuestos incluso el control de solvente se incubaron mediante el uso de una placa de 96 cavidades profundas (Eppendorf) a 20 µM (adición de 1 µL de solución de reserva de dimetil sulfóxido 10 mM (DMSO)) en 450 µL de amortiguador de fosfato de sodio 0,1 M a pH 7,4 que contiene microsomas de hígado humano (HLM). La concentración de proteínas microsomales era de 1 mg/ml. El pipeteo se realizó mediante el uso de un robot de pipeteo. El amortiguador se preparó a temperatura ambiente al combinar 2,62 g de $NaH_2PO_4$. $1H_2O$ y 14,43 g $Na_2HPO_4$. $2H_2O$ disuelto en $H_2O$ (Millipore, >18 MΩ) a un peso de 1000 g (pH 7,4). Luego de 5 min de preincubación a 37 °C, la reacción se inició al agregar 50 µL de amortiguador que contiene GSH (100 mM) y NADPH (20 mM). Las soluciones de reserva nuevas de GSH y NADPH se prepararon justo antes de cada experimento. Las concentraciones finales eran 5 mM para GSH y 1 mM para NADPH. Luego de 60 min de incubación a 37 °C (agitación a 800 rpm) la reacción se inactivó con 500 µL de acetonitrilo helado y se centrifugó a 5000 g a 25 °C durante 11 min. Antes del análisis mediante cromatografía de líquidos/espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS), el sobrenadante se dividió en dos fracciones, 450 y 400 µL cada uno, seguido de evaporación mediante el uso de una corriente de gas nitrógeno a 35 °C a un volumen de aproximadamente 150 µL.

**Cromatografía de líquidos y espectrometría de masas**

La separación cromatográfica de metabolitos se realizó en un sistema ACQUITY UPLC (Waters, Milford, MA, EE. UU.) mediante el uso de una columna ACQUITY UPLC HSS T3 C18 (2,1 × 50 mm, 1,8 µm). Las fases móviles consistían en A: agua que contiene 0,1 % de ácido fórmico y B: acetonitrilo que contiene 0,1 % de ácido fórmico. La velocidad de flujo era 0,5 ml/min, la condición de inicio era 100 % A. El gradiente de LC inició a 1 min y aumentó durante 3,5 min a 70 % B y a 100 % B después de 4,6 min. Luego de 1,4 min a 100 % B, las condiciones de inicio se aplicaron y equilibraron durante 2,4 min antes de la siguiente inyección. Los datos se adquirieron en modo de ionización positiva en el rango de masa de m/z 98 a 980 mediante el uso de un XEVO G1 QT de espectrómetro de masas (Waters, Milford, MA, EE. UU.) operado con una fuente de ionización por electrospray (ESI). El voltaje capilar era 3 kV, el voltaje de cono 25 V. Dos funciones de barrido (modo de MSE) se monitorearon con un tiempo de barrido de 0,1 s. La energía de colisión (CE) en la función 1 era 6 eV y en la función 2 con aumentos de 10 a 45 eV. Se usó encefalina leucina como una masa de bloqueo (m/z 556,2771) para la calibración interna a una concentración de 500 pmol/ml y una velocidad de flujo de 50 µL/min.

**Procesamiento de datos**

Los archivos de datos MSE se procesaron en modo de lotes mediante el uso de Mass-MetaSite (Versión de aplicación MetaSite CLI 5,1.0 Masa 3.2.0 Fecha de construcción 14 de abril de 2015; Molecular Discovery, Ltd, Middlesex, Reino Unido. El límite de recuento de metabolitos máximo se estableció en 30 dentro del rango de tiempo de retención de 0,5 a 6 min. Mass-MetaSite se ejecutó en el modo GSH. El registro de picos de metabolitos específicos de GSH se basó en las siguientes pérdidas neutrales específicas de GSH (en Da): 307,0838, 305,0682, 273,0961, 146,0692, 129,0426, 75,0320, 232,0696 y 249,0961 y los siguientes iones de fragmentos a m/z 308,0911, 162,0219, 130,0499, 177,0328 y 179,0485.

**Resultados**

Los compuestos mostrados en la Tabla 9 se evaluaron mediante el presente método y demostraron no formar aductos covalentes con glutatión (GSH) cuando se incuban en microsomas de hígado humano.

Tabla 9

| **Ejemplo** | **Nombre** |
|---|---|
| 42 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |
| 48 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |
| 88 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]urea |
| 89 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3-fluorociclobutil)metil]urea |
| 95 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)urea |
| 115 | 1-[(1R)-3,3-difluorociclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |
| 116 | 1-[(1S)-3,3-difluorociclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |
| 133 | 1-[(1R,2R,5R)-6,6-difluoro-2-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |
| 134 | 1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |

| | |
|---|---|
| 140 | 1-[(1S)-3,3-difluorociclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |
| 149 | 1-[(1R)-3,3-difluorociclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |
| 168 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |
| 181 | 1-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |
| 183 | 1-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |
| 228 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)urea |
| 257 | 1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |
| 273 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2S)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea |
| 294 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(2R)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]urea |

**Ejemplo 302**

Un compuesto de la presente invención se puede usar de una manera conocida per se como el ingrediente activo para la producción de comprimidos de la siguiente composición:

Por comprimido

Ingrediente activo 200 mg

Celulosa microcristalina 155 mg

Almidón de maíz 25 mg

Talco 25 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 20 mg

425 mg

**Ejemplo 303**

Se puede usar un compuesto de fórmula (I) o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de una manera conocida per se como ingrediente activo para la producción de cápsulas de la siguiente composición:

| | Por cápsula |
|---|---|
| Ingrediente activo | 100,0 mg |
| Almidón de maíz | 20,0 mg |
| Lactosa | 95,0 mg |
| Talco | 4,5 mg |
| Estearato de magnesio | 0,5 mg |
| | 220,0 mg |

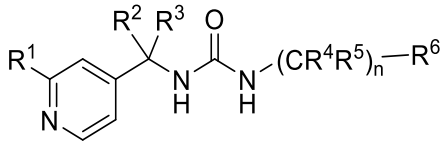
La invención anterior se describió en cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo, para mayor claridad y comprensión. Será evidente para una persona del oficio de nivel medio que se pueden realizar cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, cabe destacar que la descripción anterior pretende ser ilustrativa y no limitativa. El alcance de la invención, por lo tanto, no debería determinarse con referencia a la descripción anterior, sino que debería determinarse con referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas, junto con el alcance completo de equivalentes a los que tales reivindicaciones tienen derecho.

Todas las patentes, solicitudes y publicaciones de patentes citadas en la presente solicitud por la presente se incorporan por referencia en su totalidad y para todos los fines con el mismo alcance como si cada patente individual, solicitud o publicación de patente se hubiera indicado de manera individual.

**Formas de realización específicas y combinaciones**

Las siguientes cláusulas numeradas representan formas de realización específicas y combinaciones de características que forman parte de la presente invención.

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$, alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi; o

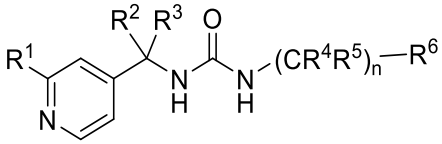
$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1, 2 o 3.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 1 que comprende un compuesto de fórmula (I'), o un solvato o una sal farmacéuticamente

aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$, alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno e hidroxialquil $C_{1-6}$;

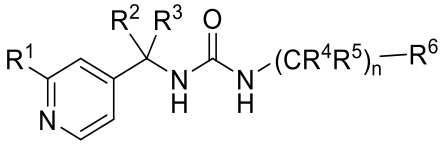
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado y alquil $C_{1-6}$; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1 o 2.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 1 o 2 que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$, alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ o heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$, o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno e hidroxialquil $C_{1-6}$;

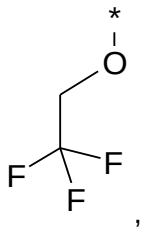
$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado e hidroxialquil $C_{1-6}$,

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros y fenilo, en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$alquil, $C_{3-6}$cicloalquil, $C_{1-6}$alcoxi, ciano, hidroxi y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1 o 2.

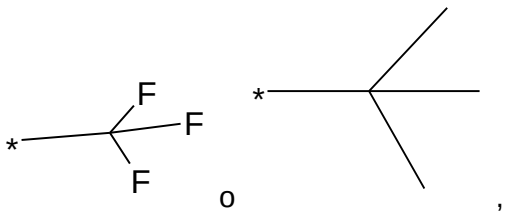
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-3, en donde el compuesto de fórmula (I) excluye compuestos donde se aplica todo lo siguiente:

$R^1$ es




,

$R^6$ es:




o



,

n es 2 y $R^4$ y $R^5$ son (i) todos hidrógeno o (ii) dentro del primer par de $R^4$ y $R^5$, ambos son hidrógeno y, dentro del segundo par de $R^4$ y $R^5$, uno es hidrógeno y el otro es hidroxi.

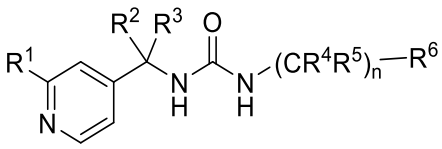
5. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-4, en donde el compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 0 o 1.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-5, en donde el compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ se selecciona de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquilo fusionado bicíclico de 7-10 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un grupo cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquilo fusionado bicíclico de 7-10 miembros, fenilo y un haloalquil $C_{1-6}$.

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-6, en donde el compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde $R^6$ se selecciona de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquilo fusionado bicíclico de 7-10 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros, un grupo cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado y un cicloalquilo fusionado bicíclico de 7-10 miembros.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-7, en donde la composición farmacéutica comprende además uno o más excipientes farmacéuticos.

9. Un compuesto de fórmula (I) o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

$R^1$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$, alcoxi $C_{1-6}$, cianoalcoxi $C_{1-6}$ y heteroarilo de 5 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heterocicliloxi y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$;

$R^2$ y $R^3$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$ e hidroxialquil $C_{1-6}$; o

$R^2$ y $R^3$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^4$ y $R^5$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquil $C_{1-6}$, un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxialquil $C_{1-6}$ e hidroxi; o

$R^4$ y $R^5$, junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado;

$R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, alquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$; y

n es 0, 1, 2 o 3.

10. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la cláusula 9, en donde $R^1$ se selecciona de ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$, un heterocicliloxi de 4-6 miembros, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$ y cianoalcoxi $C_{1-6}$; en donde el heterocicliloxi y cicloalquilalcoxi están opcionalmente sustituidos con un alquil $C_{1-6}$ o haloalquil $C_{1-6}$.

11. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la cláusula 9 o 10, en donde $R^1$ se selecciona de ciano, haloalcoxi $C_{1-6}$y haloalquil $C_{1-6}$.

12. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 9-10, en donde $R^1$ se selecciona de ciano, $CHF_2O$-, $CH_3CF_2O$-, $CH_3CFHCH_2O$-, $CF_3CH_2O$-, $CH_3CF_2$-, $CHF_2$- y $CF_3$-.

13. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la cláusula 12, en donde $R^1$ se selecciona de $CHF_2O$-, $CH_3CF_2O$-, $CH_3CFHCH_2O$- y $CF_3CH_2O$-.

14. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la cláusula 12 o 13, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- o $CH_3CF_2O$-.

15. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la cláusula 9, en donde $R^1$ es heteroarilo de 5 miembros seleccionado de pirazolilo e imidazolilo que están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o haloalquil $C_{1-6}$.

16. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la cláusula 15, en donde $R^1$ es pirazolilo no sustituido o imidazolilo no sustituido.

17. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 9-16, en donde (i) tanto $R^2$ como $R^3$ son hidrógeno, o (ii) uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$.

18. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la cláusula 17, en donde uno de $R^2$ y $R^3$ es hidrógeno y el otro es hidroxialquil $C_{1-6}$ seleccionado de $HOCH_2$-, $HOCH_2CH_2$-, $HOCH_2CH_2CH_2$- y $HOCH_2CH_2CH_2CH_2$-.

19. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la cláusula 18, en donde el hidroxialquil $C_{1-6}$es $HOCH_2$- o $HOCH_2CH_2$-.

20. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la cláusula 17, en donde $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno.

21. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 9-20, en donde n es 0 o 1.

22. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la cláusula 21, en donde n es 0.

23. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la cláusula 21, en donde n es 1.

24. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la cláusula 23, en donde n es 1 y (i) $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, (ii) uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es alquil $C_{1-6}$, un cicloalquil de 3-5 miembros monocíclico saturado o alcoxi $C_{1-6}$.

25. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la cláusula 24, en donde uno de $R^4$ y $R^5$ es hidrógeno y el otro es un metil ($CH_3$-) o metoxi ($CH_3O$-).

26. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la cláusula 24, en donde el cicloalquilo de 3-5 miembros monocíclico saturado es ciclopropil no sustituido.

27. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la cláusula 24, en donde n es 1, y $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno.

28. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 9-24, en donde $R^4$ y $R^5$, junto con el único átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo.

29. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 9-28, en donde $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, un cicloalquilo de 4-10 miembros, alquil $C_{1-6}$, haloalquil $C_{1-6}$ y fenilo; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno,

dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

30. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 9-29, en donde $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros y un cicloalquilo de 4-10 miembros; en donde el heterocicloalquilo, heteroarilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil $C_{1-6}$, cicloalquil $C_{3-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, ciano, oxo, hidroxi, hidroxialquil $C_{1-6}$ y haloalquil $C_{1-6}$.

31. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la cláusula 30, en donde $R^6$ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de Cl-, F-, $CH_3$-, $CH_2F$-, $CF_3$-, $(CH_3)_2CF$-, ciclopropilo y $CH_3O$-, ciano e hidroxi.

32. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la cláusula 31, en donde $R^6$ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de Cl-, F-, $CH_3$-, $CF_3$-, ciclopropilo y $CH_3O$-.

33. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la cláusula 31 o 32, en donde $R^6$ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de F- y $CF_3$-.

34. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 29-33, en donde $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros;

c) un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquenilo de 6 miembros, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos;

d) fenilo;

e) alquil $C_{1-6}$; y

e) haloalquil $C_{1-6}$;

opcionalmente sustituidos de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 29-33 y 38-39.

35. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la cláusula 34, en donde $R^6$ se selecciona de:

a) un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo se selecciona de un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O; un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N; y un heterocicloalquilo en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O;

b) un heteroarilo de 6 miembros; y

c) un cicloalquil de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquil de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquil en puente de 4-10 miembros y un cicloalquil fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos.

36. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 29-35, en donde $R^6$ se selecciona de:

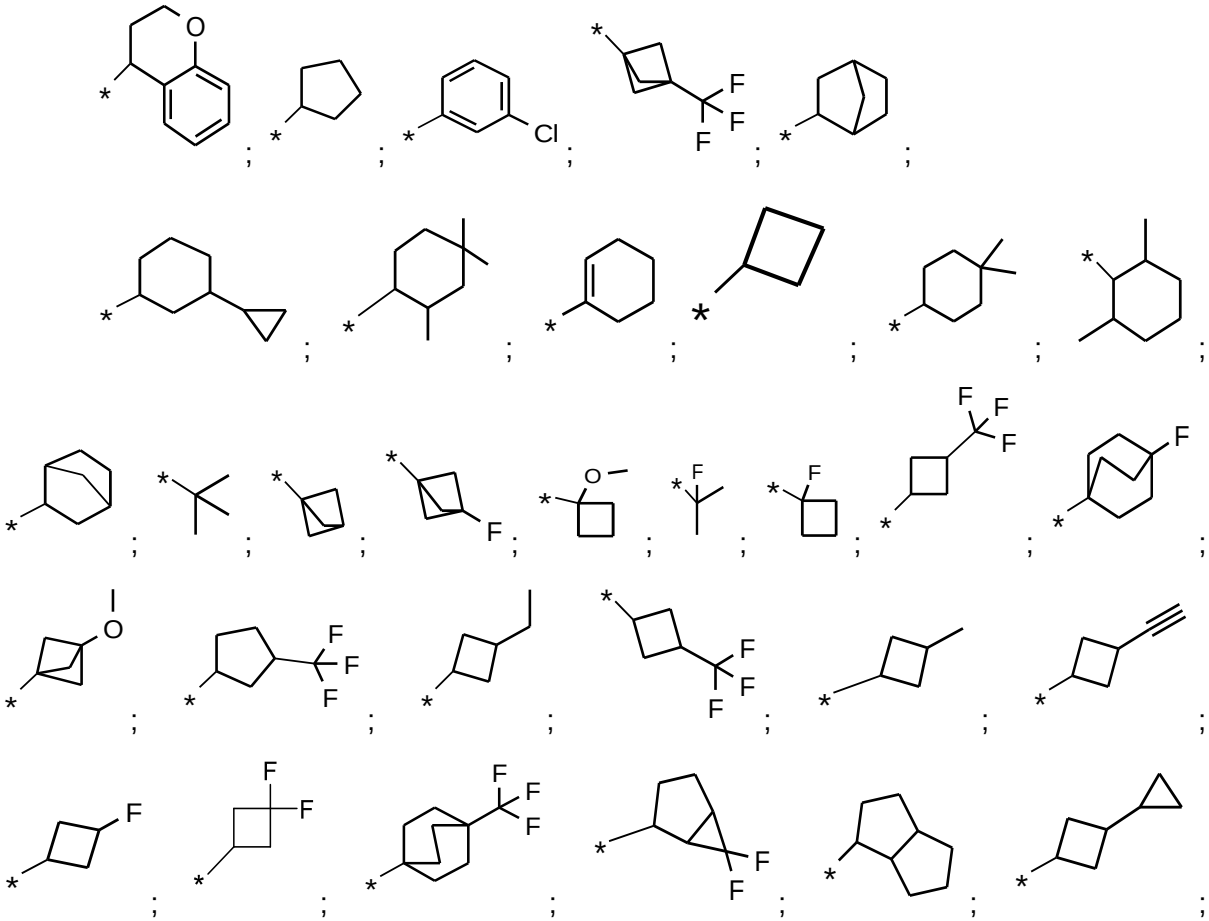
dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, ter-butilo, biciclo[2.2.2]octanilo, $(CH_3)_2CF$-,

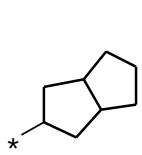
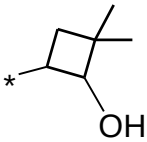
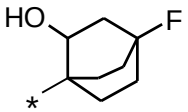
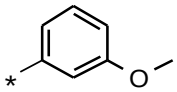
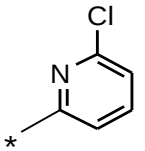
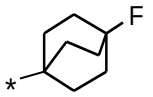
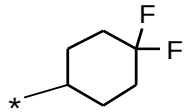
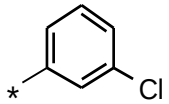
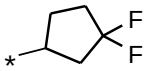
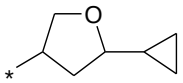
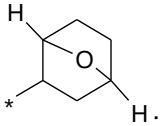
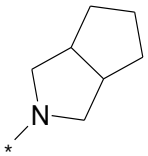
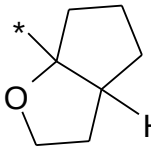
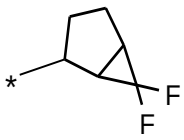
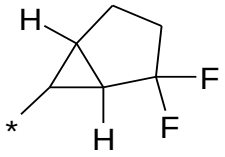
$CHF_2$-, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, piridinilo y pirimidinilo.

37. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 29-36, en donde $R^6$ se selecciona de:

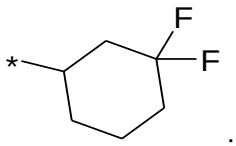
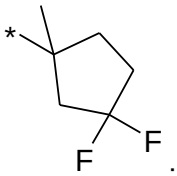
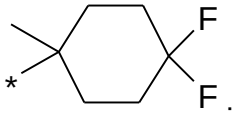
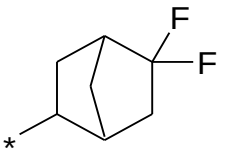
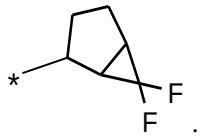
dihidrocromenilo, ciclopentilo, fenilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, ciclohexenilo, ciclobutilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, oxolanilo, octahidropentalenilo, hexahidrociclopenta[b]furanilo, pirazinilo, piridinilo y pirimidinilo.

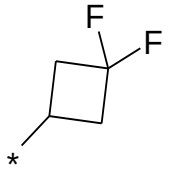
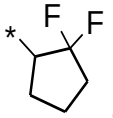
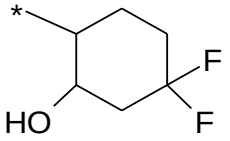
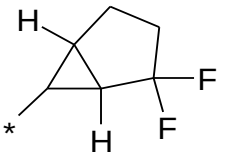
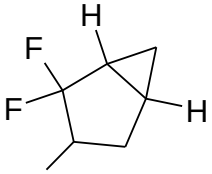
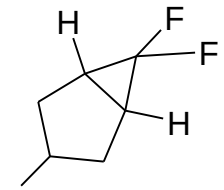
38. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 29-37, en donde $R^6$ se selecciona de:




;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

; y

.

39. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la cláusula 38, en donde $R^6$ se selecciona de:


;

;

; X;

.

;

;

;

;

;

;

y

.

40. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 29-39, en donde $R^1$ se selecciona de $CHF_2O$-, pirazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido, $CH_3O$-, $(CH_3)CF_2$-, CN-, $CHF_2$-, $CF_3$-, $CF_3CH_2O$-, $CH_3CFHCH_2O$-, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, (i) $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, o (ii) uno de $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno y el otro es ciclopropilo, o (iii) $R^4$ y $R^5$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo, y $R^6$ se

selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N, un heterosistema en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O, un heteroarilo de 6 miembros; y un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, todos opcionalmente sustituidos de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 29-33 y 38-39.

41. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la cláusula 40, en donde $R^1$ se selecciona de $CHF_2O$- o imidazolilo no sustituido, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0 o 1, (i) $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno, o (ii) uno de $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno y el otro es ciclopropilo, o (iii) $R^4$ y $R^5$ junto con el un átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo, y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo comprende un átomo de O o un átomo de N, un heterosistema en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O, un heteroarilo de 6 miembros; y un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, todos opcionalmente sustituidos de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 29-33 y 38-39.

42. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la cláusula 40 o 41, en donde $R^1$ se selecciona de $CHF_2O$- e imidazolilo no sustituido, $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno, n es 0; y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, cuyo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico que comprende un anillo alifático y un anillo aromático, en donde un anillo comprende un átomo de O, un heterocicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, en donde el un anillo

comprende un átomo de O o un átomo de N, un heterosistema en puente de 7-10 miembros, en donde el puente comprende un átomo de O; un heteroarilo de 6 miembros; y un cicloalquilo de 4-10 miembros seleccionado de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos, todos opcionalmente sustituidos de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 29-33 y 38-39.

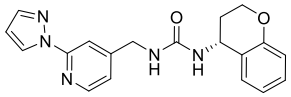
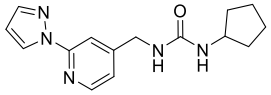
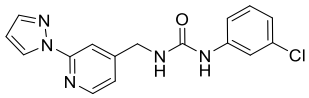
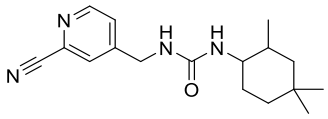
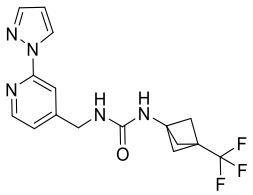
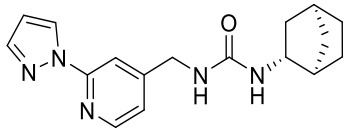
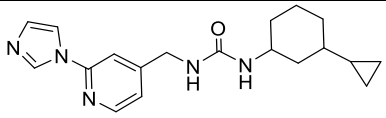
43. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 40-42, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- y $R^6$ está sustituido con uno o dos F- o $CF_3$-.

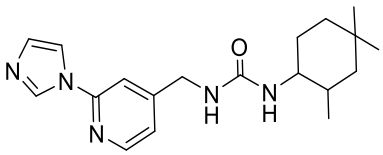
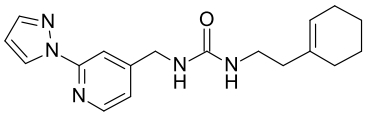
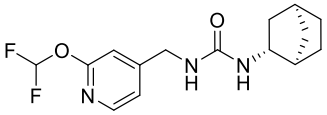
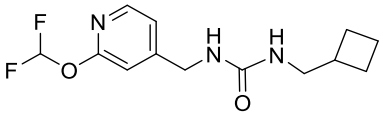
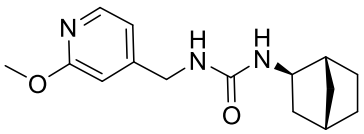
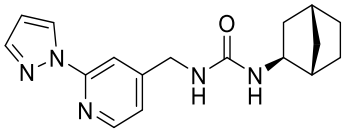
44. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la cláusula 43, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- y $R^6$ se selecciona de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos; todos sustituidos con uno o dos F- o $CF_3$-.

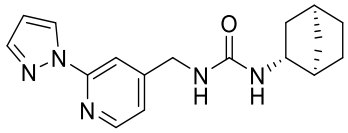
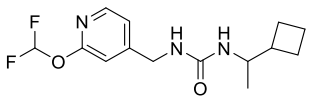
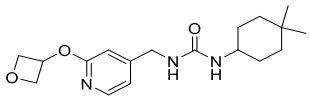
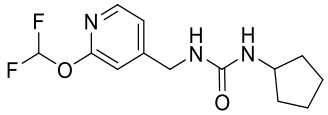
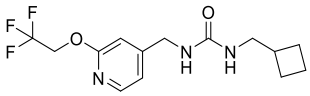
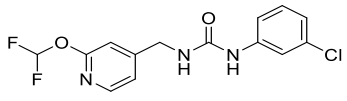
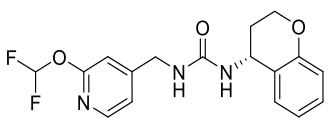
45. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 40-44 en donde $R^1$ es $CHF_2O$-, n es 0 o 1 y $R^6$ se selecciona de un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, un heteroarilo de 6 miembros y un cicloalquilo de 4-10 miembros; todos sustituidos con uno o dos F- o $CF_3$-.

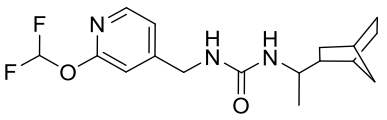
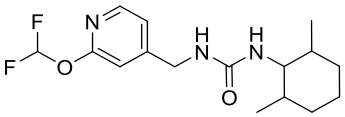
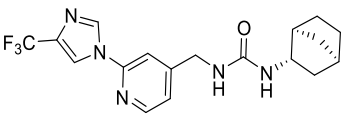
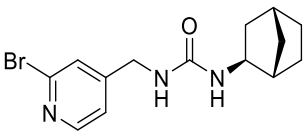
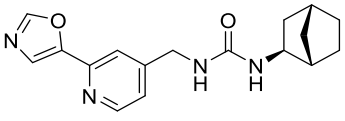
46. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la cláusula 45, en donde $R^6$ se selecciona de un cicloalquilo de 4-6 miembros monocíclico saturado, un cicloalquilo en puente de 4-10 miembros y un cicloalquilo fusionado de borde a borde bicíclico de 7-10 miembros que comprende dos anillos alifáticos; todos sustituidos con uno o dos F- o $CF_3$-.

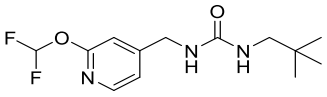
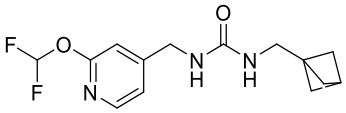
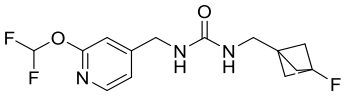
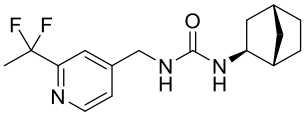
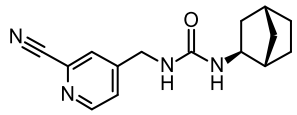
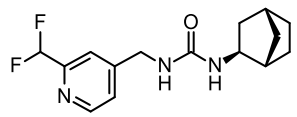
47. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 9-46, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-6, en donde el compuesto se selecciona de:

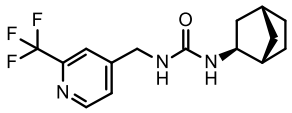
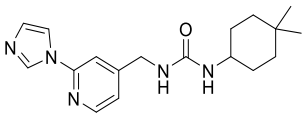
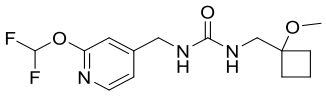
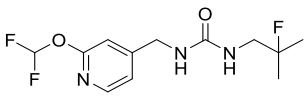
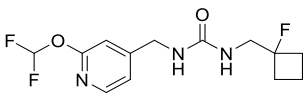
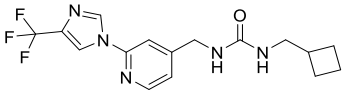
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| 1 | 1-[(4R)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| 2 | 1-ciclopentil-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| | | |
| 4 | 1-(3-clorofenil)-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| 5 | 1-[(2-cianopiridin-4-il)metil]-3-(2,4,4-trimetilciclohexil)urea |  |
| 6 | 1-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]-3-[3-(trifluorometil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]urea |  |
| 7 | 1-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 8 | 1-(3-ciclopropilciclohexi |  |

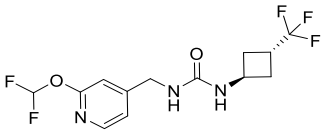
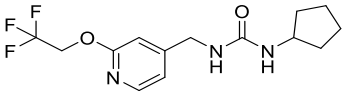
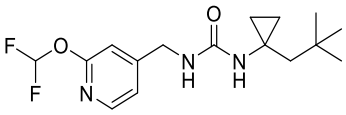
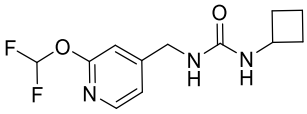
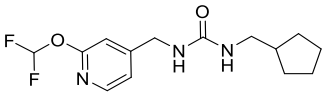
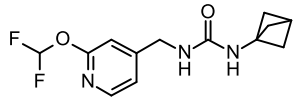
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| | l)-3-[(2-imidazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea | |
| 9 | 1-[(2-imidazol-1-ilpiridin-4-il)metil]-3-(2,4,4-trimetilciclohexil)urea |  |
| 10 | 1-[2-(ciclohexen-1-il)etil]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| | | |
| 12 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 13 | 1-(ciclobutilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 14 | 1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 15 | 1-[(1S,2S,4R)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[(2-pirazol-1- |  |

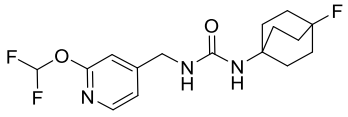
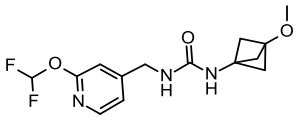
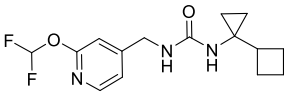
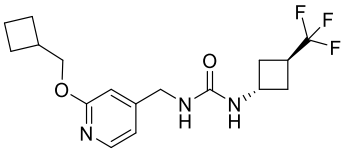
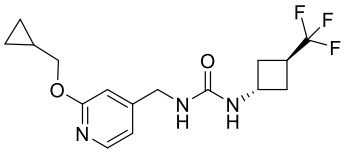
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| | ilpiridin-4-il)metil]urea | |
| 16 | 1-[(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[(2-pirazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| 17 | 1-(1-ciclobutiletil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 18 | 1-(4,4-dimetilciclohexil)-3-[[2-(oxetan-3-iloxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| | | |
| 20 | 1-ciclopentil-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 21 | 1-(ciclobutilmetil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 22 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 23 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(4R)-3,4-dihidro- |  |

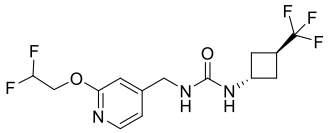
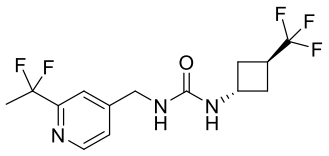
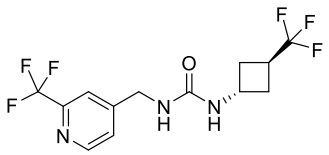
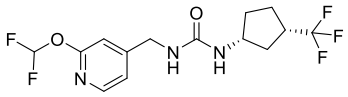
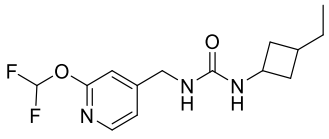
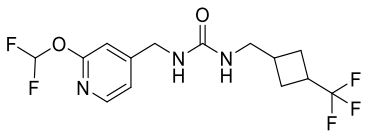
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| | 2H-cromen-4-il]urea | |
| 24 | 1-[1-(2-biciclo[2.2.1]heptanil)etil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 25 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,6-dimetilciclohexil)urea |  |
| 26 | 1-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[[2-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]piridin-4-il]metil]urea |  |
| 27 | 1-[(2-bromopiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 28 | 1-[[2-(1,3-oxazol-5-il)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |

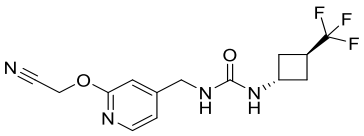
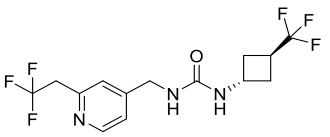
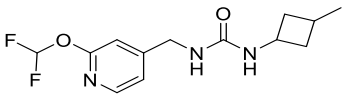
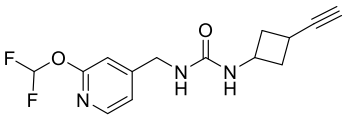
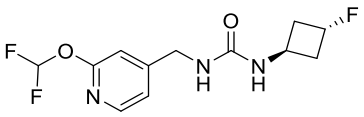
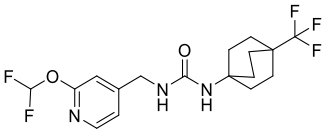
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| 29 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2,2-dimetilpropil)urea |  |
| | | |
| 31 | 1-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 32 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]urea |  |
| 33 | 1-[[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 34 | 1-[(2-cianopiridin-4-il)metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 35 | 1-[[2-(difluorometil)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R,4S)-2- |  |

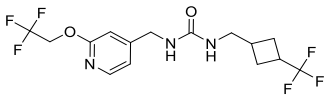
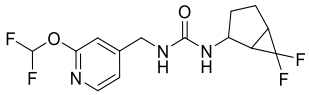
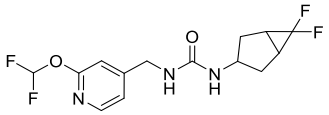
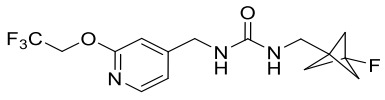
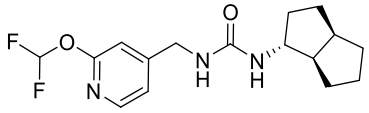
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| | biciclo[2.2.1]heptanil]urea | |
| 36 | 1-[rac-(1R,2R,4S)-2-biciclo[2.2.1]heptanil]-3-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 37 | 1-(4,4-dimetilciclohexil)-3-[(2-imidazol-1-ilpiridin-4-il)metil]urea |  |
| 38 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1-metoxiciclobutil)metil]urea |  |
| 39 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-fluoro-2-metilpropil)urea |  |
| 40 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1-fluorociclobutil)metil]urea |  |
| 41 | 1-(ciclobutilmetil)-3-[[2-[4- |  |

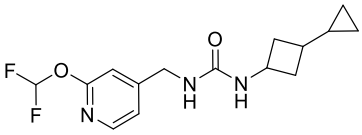
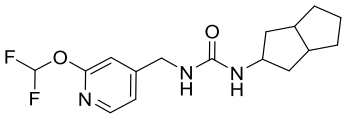
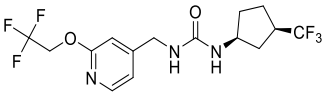
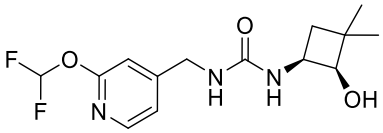
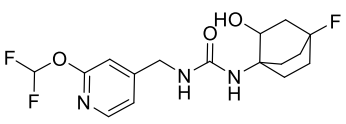
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| | (trifluorometil)imidazol-1-il]piridin-4-il]metil]urea | |
| 42 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 43 | 1-ciclopentil-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 44 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[1-(2,2-dimetilpropil)ciclopropil]urea |  |
| 45 | 1-ciclobutil-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 46 | 1-(ciclopentilmetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 47 | 1-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

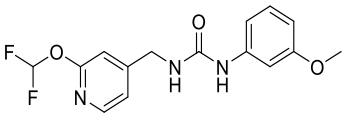
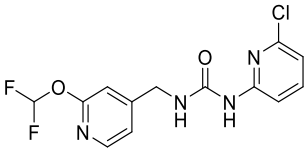
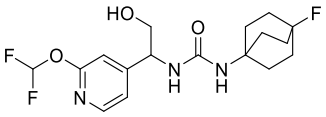
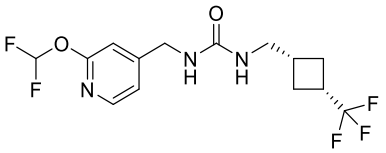
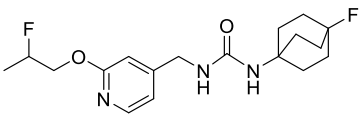
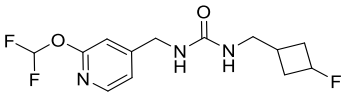
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| 48 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| 49 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metoxi-1-biciclo[1.1.1]pentanil)urea |  |
| 50 | 1-(1-ciclobutilciclopropil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| | | |
| | | |
| | | |
| 54 | 1-[[2-(ciclobutilmetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 55 | 1-[[2-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |

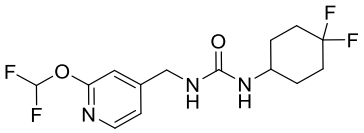
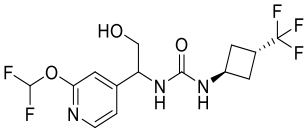
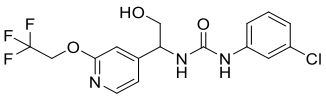
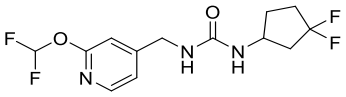
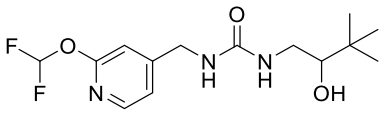
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| 56 | 1-[[2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 57 | 1-[[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 58 | 1-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]-3-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 59 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 60 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-etilciclobutil)urea |  |
| | | |
| 62 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3- |  |

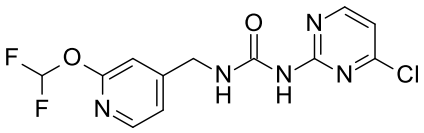
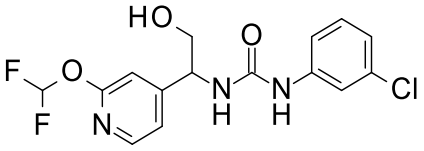
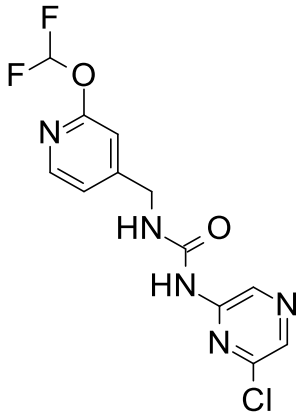
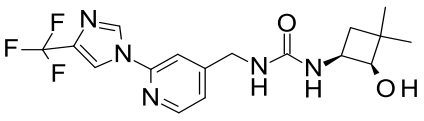
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| | (trifluorometil)ciclobutil]metil]urea | |
| 63 | 1-[[2-(cianometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 64 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 65 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metilciclobutil)urea |  |
| 66 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-etinilciclobutil)urea |  |
| 67 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-((1*r*,3*r*)-3-fluorociclobutil)urea |  |
| 68 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[4-(trifluorometil)-1- |  |

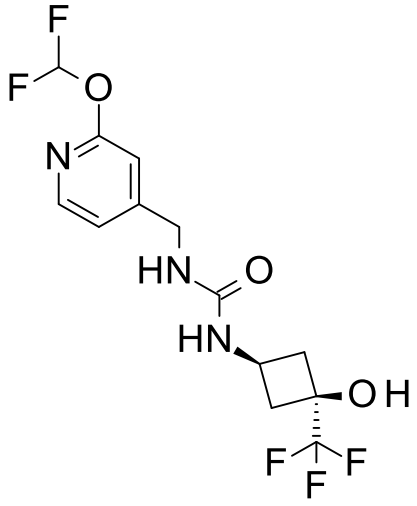
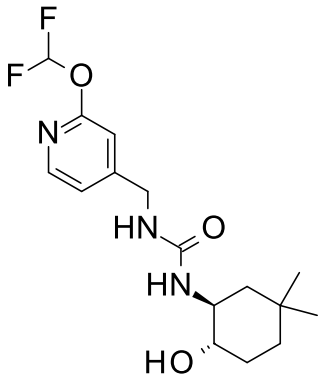
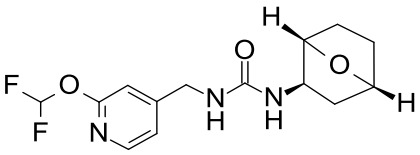
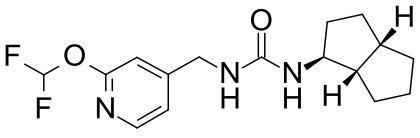
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| | biciclo[2.2.2]octanil]urea | |
| | | |
| | | |
| 71 | 1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| | | |
| 73 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5R)-6,6-difluoro-2-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |
| 74 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S)-6,6-difluoro-3-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |
| 75 | 1-[(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]lurea |  |
| 76 | 1-[(1R,3aR,6aR)-1,2,3,3a,4,5,6,6a- |  |

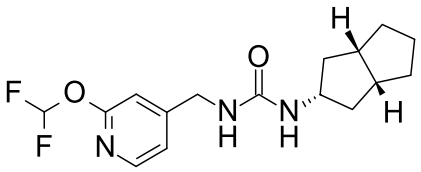
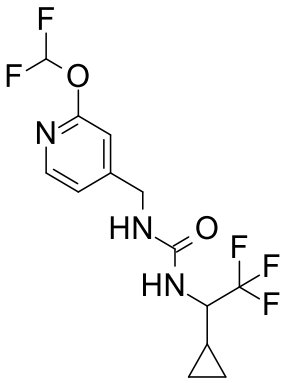
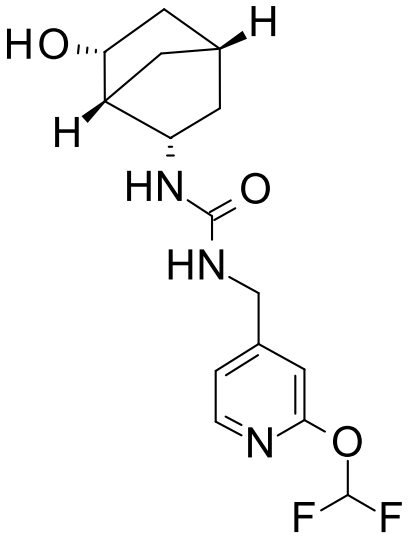
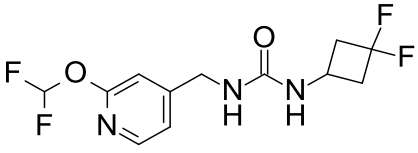
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| | octahidropentalen-1-il]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea | |
| 77 | 1-(3-ciclopropilciclobutil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 78 | 1-(1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 79 | 1-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| | | |
| 81 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S)-2-hidroxi-3,3-dimetilciclobutil]urea |  |
| 82 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-2-hidroxi-1- |  |

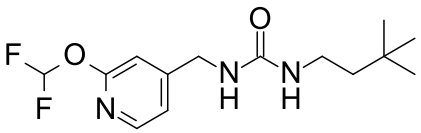
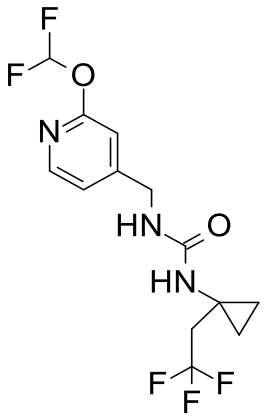
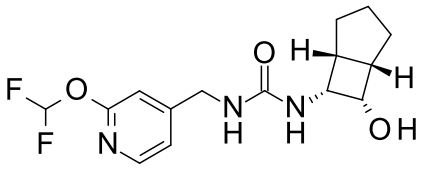
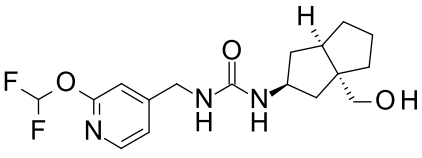
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| | biciclo[2.2.2]octanil)urea | |
| 83 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metoxifenil)urea |  |
| 84 | 1-(6-cloropiridin-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 85 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)urea |  |
| | | |
| 87 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[3-(1r,3r)-(trifluorometil)ciclobutil]metil]urea |  |
| 88 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 89 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3- |  |

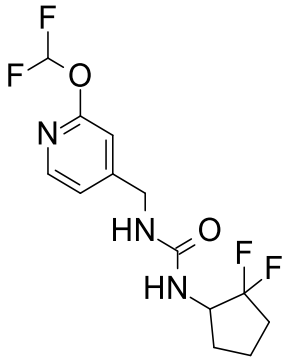
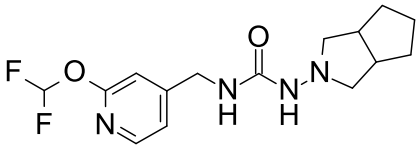
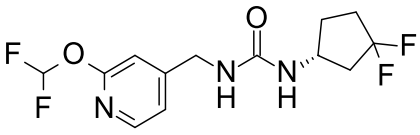
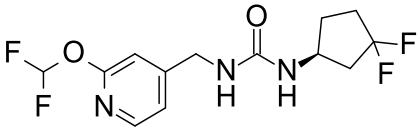
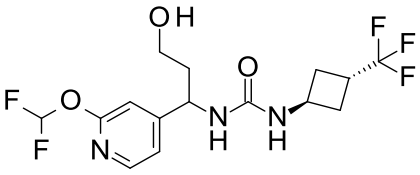
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| | [(3-fluorociclobutil)metil]urea | |
| 90 | 1-(4,4-difluorociclohexil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 91 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]-3-[(1*r*,3*r*)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 92 | 1-(3-clorofenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 93 | 1-(3,3-difluorociclopentil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| | | |
| 95 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)urea |  |
| | | |

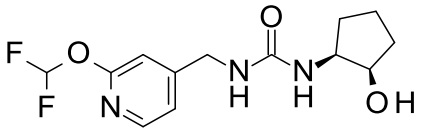
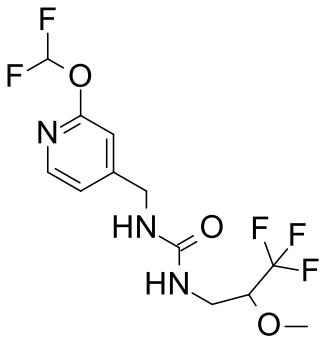
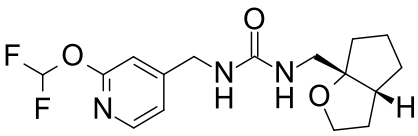
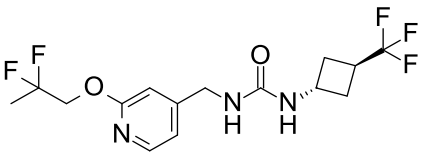
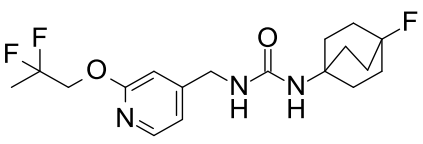
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| 96 | 1-(4-cloropirimidin-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 97 | 1-(3-clorofenil)-3-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-hidroxietil]urea |  |
| 98 | 1-(6-cloropirazin-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 99 | 1-[rac-(1R,2S)-2-hidroxi-3,3-dimetilciclobutil]-3-[[2-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]piridin-4-il]metil]urea |  |

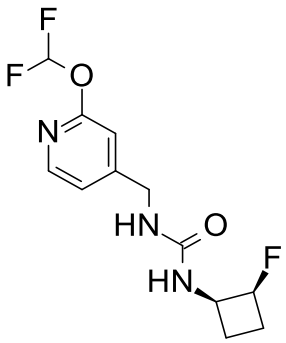
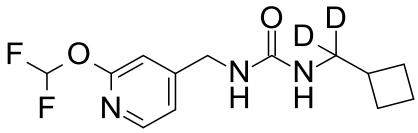
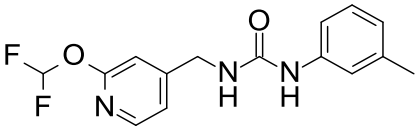
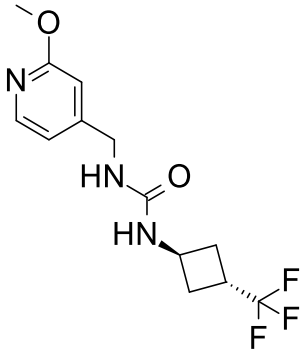
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| 100 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 101 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R)-2-hidroxi-5,5-dimetilciclohexil]urea |  |
| 102 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S,4S)-7-oxabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]urea |  |
| 103 | 1-[(1S,3aS,6aS)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-1-il]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| | | |

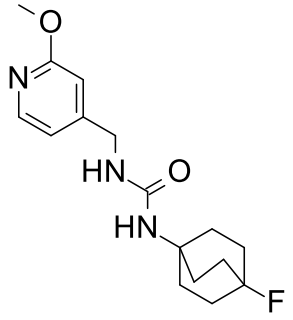
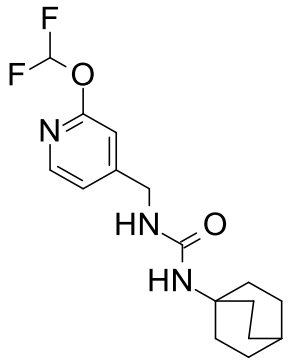
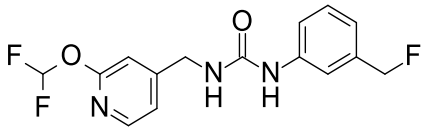
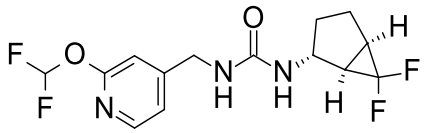
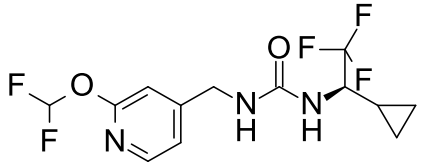
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| 105 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3aR,6aS)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalen-2-il]urea |  |
| 106 | 1-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 107 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S,4S,6R)-6-hidroxi-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 108 | 1-(3,3-difluorociclobutil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

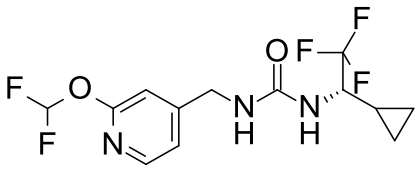
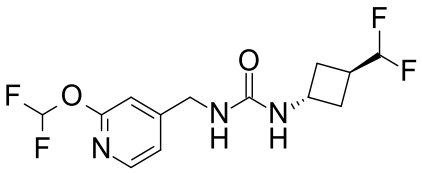
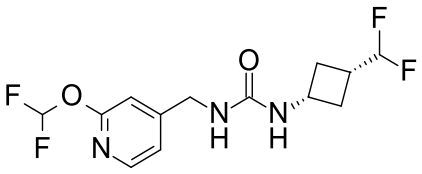
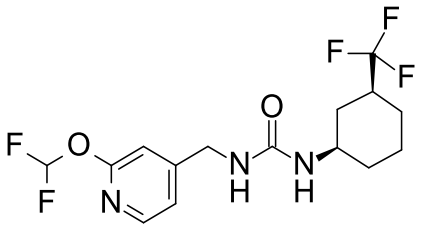
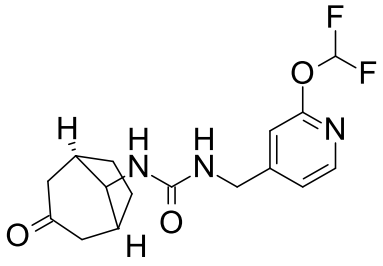
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| 109 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,3-dimetilbutil)urea |  |
| 110 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)ciclopropil]urea |  |
| 111 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S,6S,7R)-7-hidroxi-6-biciclo[3.2.0]heptanil]urea |  |
| 112 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(2R,3aS,6aS)-6a-(hidroximetil)-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-pentalen-2-il]urea |  |

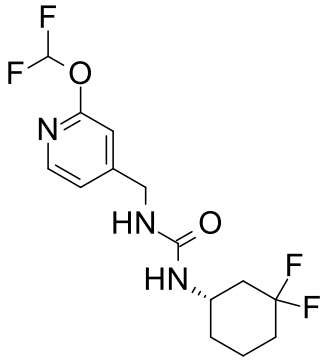
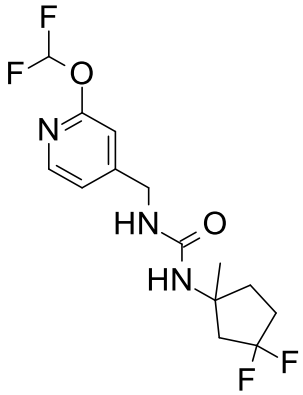
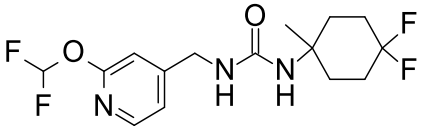
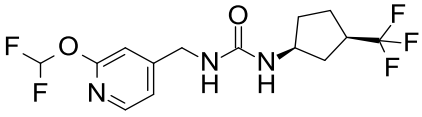
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| 113 | 1-(2,2-difluorociclopentil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 114 | 1-(3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 115 | 1-[(1R)-3,3-difluorociclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 116 | 1-[(1S)-3,3-difluorociclopentil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 117 | 1-[1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-3-hidroxipropil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |

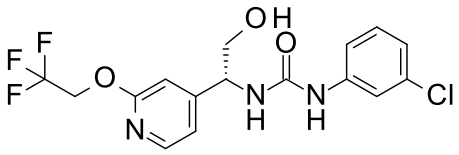
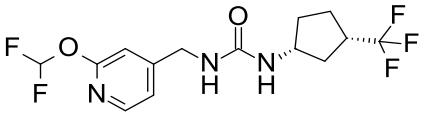
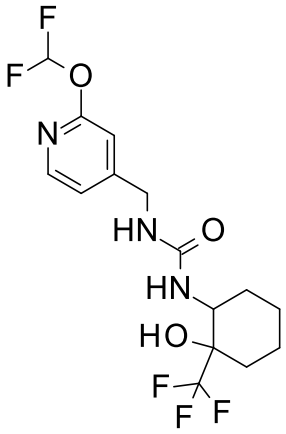
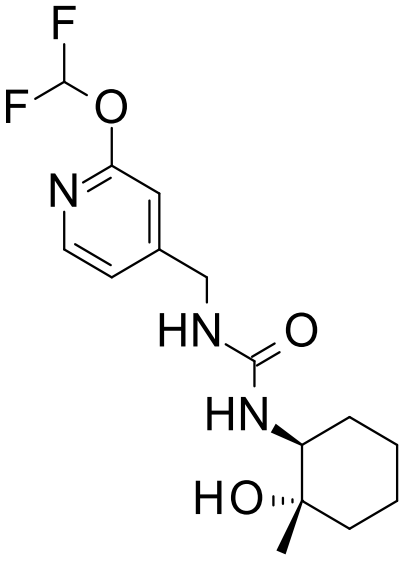
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| 118 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]urea |  |
| 119 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)urea |  |
| 120 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[[rac-(3aR,6aR)-2,3,3a,4,5,6-hexahidrociclopenta[b]furan-6a-il]metil]urea |  |
| 121 | 1-[[2-(2,2-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 122 | 1-[[2-(2,2-difluoropropoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octani |  |

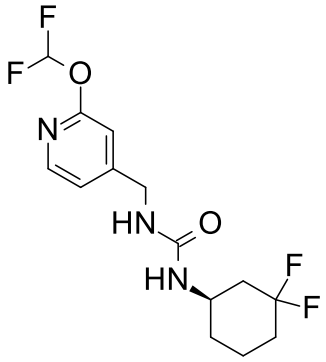
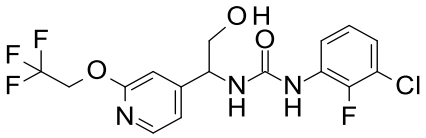
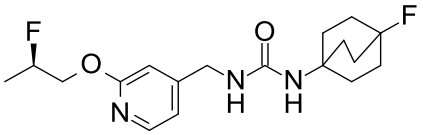
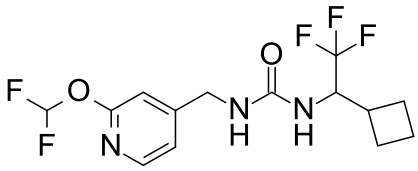
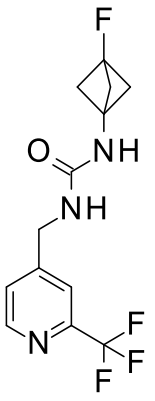
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| | l)urea | |
| 123 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2S)-2-fluorociclobutil]urea |  |
| | | |
| 125 | 1-[ciclobutil(dideuterio)metil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 126 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3-metilfenil)urea |  |
| | | |
| 128 | 1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-3-[(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutil]urea |  |

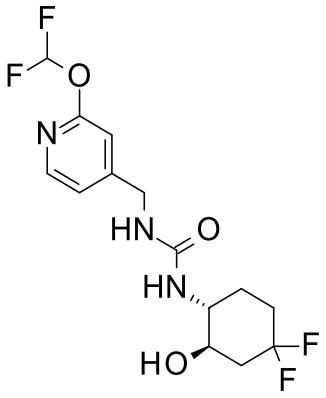
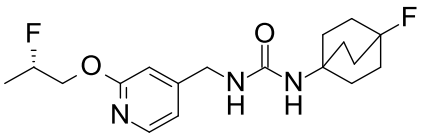
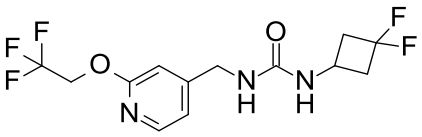
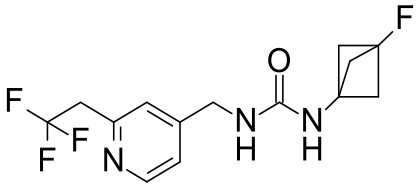
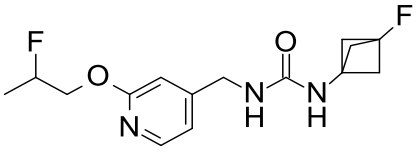
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| 129 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]urea |  |
| | | |
| 131 | 1-(1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 132 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(fluorometil)fenil]urea |  |
| 133 | 1-[(1R,2R,5R)-6,6-difluoro-2-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 134 | 1-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

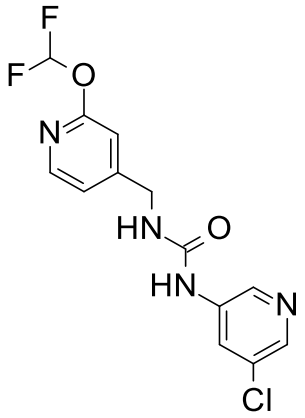
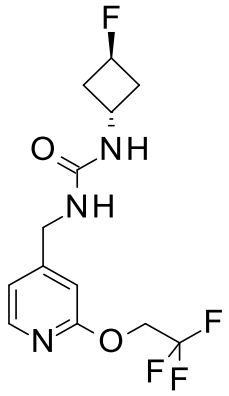
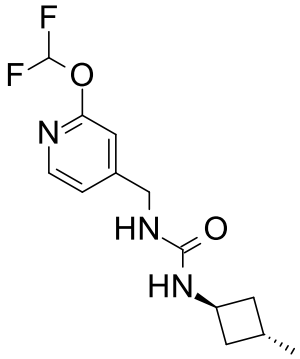
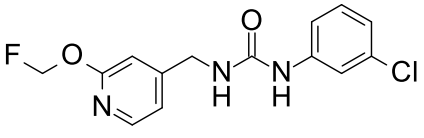
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| 135 | 1-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 136 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[3-(difluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 137 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1s,3s)-3-(difluorometil)ciclobutil]urea |  |
| 138 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexil]urea |  |
| 139 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S)-3-oxo-8-biciclo[3.2.1]octanil]urea |  |

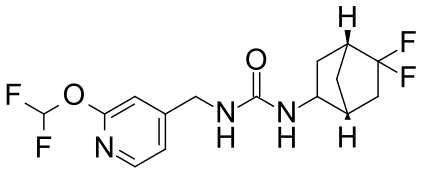
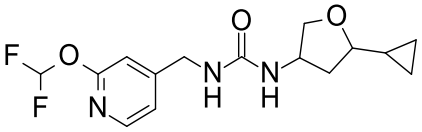
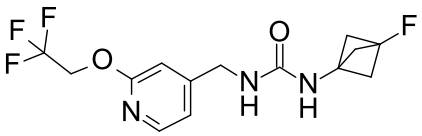
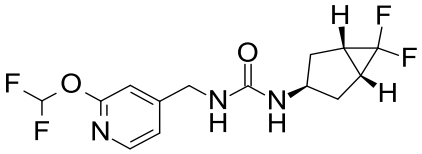
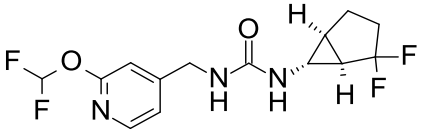
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| 140 | 1-[(1S)-3,3-difluorociclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| | | |
| 142 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)urea |  |
| 143 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-(4,4-difluoro-1-metilciclohexil)urea |  |
| 144 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1S,3R)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |

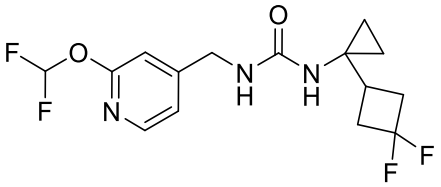
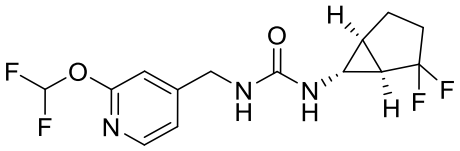
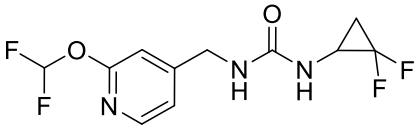
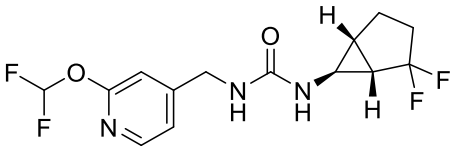
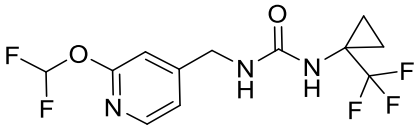
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| 145 | 1-(3-clorofenil)-3-[(1R)-2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 146 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclopentil]urea |  |
| 147 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[2-hidroxi-2-(trifluorometil)ciclohexil]urea |  |
| 148 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R)-2-hidroxi-2-metilciclohexil]urea |  |

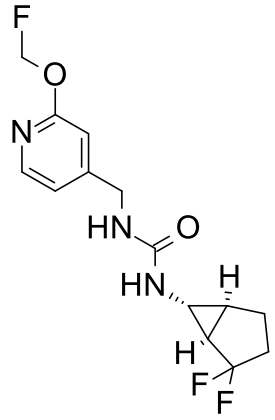
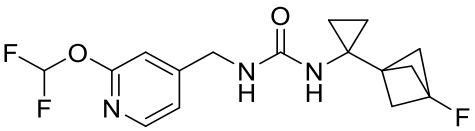
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| 149 | 1-[(1R)-3,3-difluorociclohexil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 150 | 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-[2-hidroxi-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]etil]urea |  |
| 151 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-[(2R)-2-fluoropropoxi]piridin-4-il]metil]urea |  |
| 152 | 1-(1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 153 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]metil]urea |  |

| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| 154 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,2R)-4,4-difluoro-2-hidroxiciclohexil]urea |  |
| | | |
| 156 | 1-(4-fluoro-1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-[[2-[(2S)-2-fluoropropoxi]piridin-4-il]metil]urea |  |
| 157 | 1-(3,3-difluorociclobutil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| | | |
| 159 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 160 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(2-fluoropropoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| 161 | 1-(5-cloropiridin-3-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 162 | 1-((1r,3r)-3-fluorociclobutil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 163 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-((1r,3r)-3-metilciclobutil)urea |  |
| 164 | 1-(3-clorofenil)-3-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

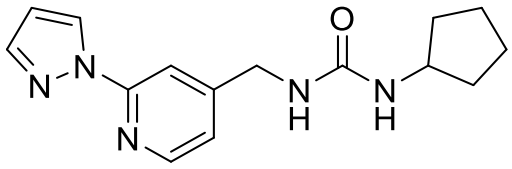
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| 165 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,4R)-5,5-difluoro-2-biciclo[2.2.1]heptanil]urea |  |
| 166 | 1-(5-ciclopropiloxolan-3-il)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| | | |
| 168 | 1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 169 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S)-6,6-difluoro-3-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |
| 170 | 1-[(1R,5S,6R)-2,2-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |

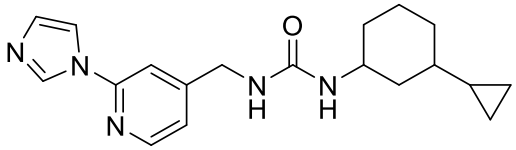
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| 171 | 1-[1-(3,3-difluorociclobutil)ciclopropil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 172 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S,6R)-2,2-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |
| 173 | 1-(2,2-difluorociclopropil)-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 174 | 1-[(1S,5R,6S)-2,2-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]urea |  |
| 175 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]urea |  |

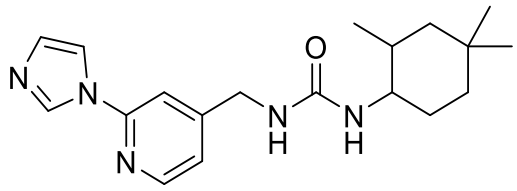
| Ejemplo | Nombre | Estructura |
|---|---|---|
| 176 | 1-[[2-(fluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[rac-(1R,5S,6R)-2,2-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil]urea |  |
| 177 | 1-[[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[1-(3-fluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)ciclopropil]urea |  |

48. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 9-47, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-8, en donde $R^1$ es $CHF_2O$- y $R^6$ está sustituido con uno o dos F-.

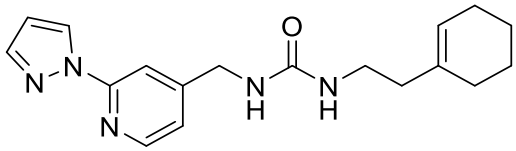
49. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 9-48, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-6 siempre que el compuesto no es uno seleccionado de:


;


;




;




;

50. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 9-49, en donde tales compuestos de fórmula (I) muestran Kv7.2 $EC_{50}$ <3 µM y relación de selectividad Kv7.5_7.3/Kv7.2 >10x.

51. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-8, o un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 9-50, para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que la necesita.

52. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-8, o un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 9-50, para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 en un sujeto que la necesita, en donde el trastorno, enfermedad o discapacidad se selecciona de trastornos del comportamiento, trastornos del estado de ánimo, trastornos del neurodesarrollo, discapacidad intelectual, epilepsias, enfermedades neurodegenerativas, dolor, migraña y tinnitus.

53. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la cláusula 52, en donde el trastorno, enfermedad o discapacidad es un trastorno del comportamiento que es trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD).

54. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la cláusula 52, en donde el trastorno, enfermedad o discapacidad es un trastorno del estado de ánimo que es depresión.

55. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la cláusula 52, en donde el trastorno, enfermedad o discapacidad es un trastorno del neurodesarrollo seleccionado de trastorno del espectro autista (ASD) y trastornos sindrómicos del desarrollo.

56. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la cláusula 52, en donde el trastorno, enfermedad o discapacidad es un trastorno sindrómico del desarrollo seleccionado de síndrome Dup15q (Dup15q), síndrome del cromosoma X frágil (FXS) y síndrome de Angelman.

57. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la cláusula 52, en donde el trastorno, enfermedad o discapacidad es una epilepsia seleccionada de epilepsia pediátrica amplia, síndrome de West, síndrome de Ohtahara y encefalopatía epiléptica.

58. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la cláusula 52, en donde el trastorno, enfermedad o discapacidad es una enfermedad neurodegenerativa seleccionada de enfermedad de Alzheimer y enfermedades de las neuronas motoras.

59. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 51-58, para la administración sistémica o local, tal como oral, nasal, parenteral (como por inyección intravenosa (tanto en bolo como en infusión), intramuscular o subcutánea), modos de administración transdérmico, vaginal, bucal, rectal o tópico, intracisternal, intraperitoneal, como un aerosol oral o nasal o como un aerosol líquido o una composición farmacéutica de polvo seco para inhalación.

60. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 9-50, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-8 para su uso en el tratamiento.

61. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 9-50, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-8, o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 51-59, para la elaboración de un medicamento para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2.

62. Un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2, cuyo método comprende administrar una

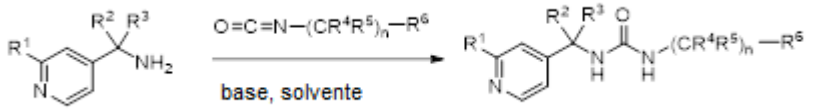
cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 9-50, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-8, o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 51-59.

63. Un kit para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno, enfermedad o discapacidad asociado con Kv7.2 que comprende:

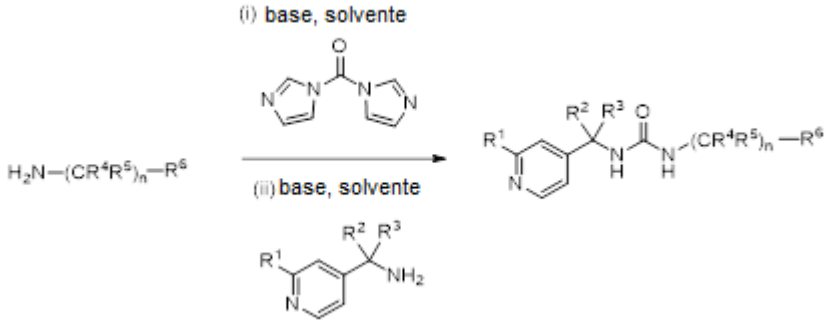
b) un compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 9-50, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-8, o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 51-59; y

b) instrucciones para su uso.

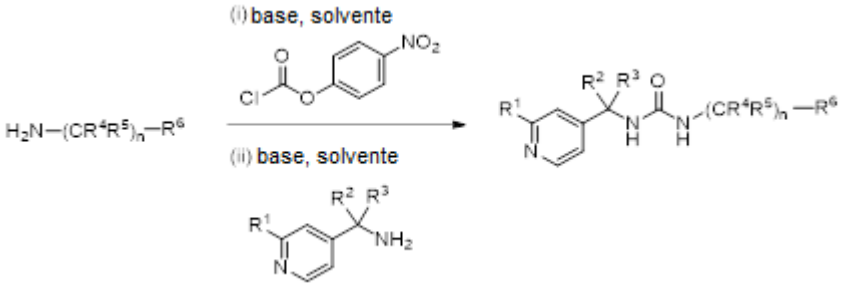
64. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 9-50, en donde la formación de urea comprende las reacciones:



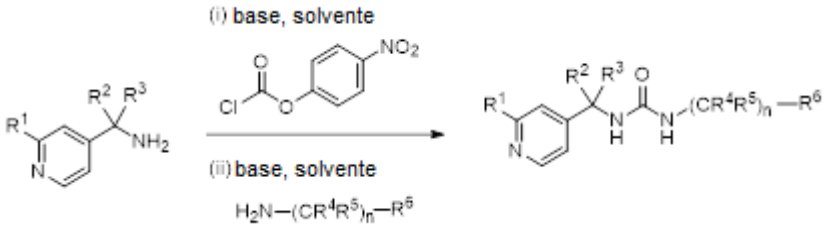

o




*o*



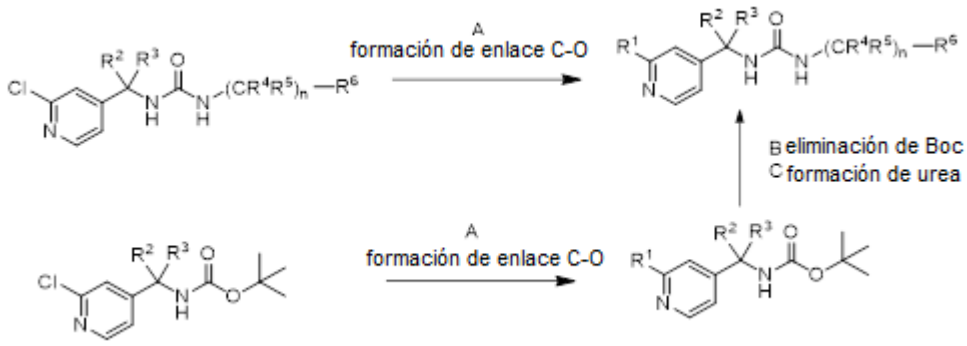

o




en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, n, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se definen en la presente.

65. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la cláusula 64, en donde $R^1$ se selecciona de 7-12 miembros heterocicloalquilo, ciano, halógeno, haloalquil $C_{1-6}$y heteroarilo de 5 miembros.

66. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 9-50, en donde el proceso comprende la siguiente etapa de reacción:

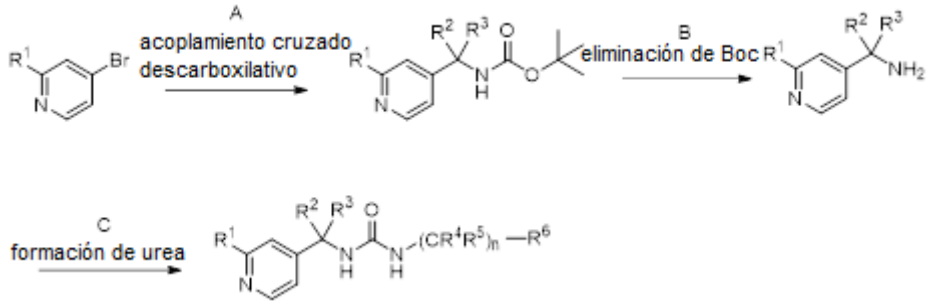



en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, n, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se definen en la presente.

67. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), o un solvato o

una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la cláusula 66, en donde $R^1$ se selecciona de haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, heterocicliloxi de 4-6 miembros y cicloalquil $C_{3-5}$alcoxi $C_{1-6}$y $R^2$ y $R^3$ son hidrógeno.

68. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 9-50, en donde el proceso comprende las reacciones de las siguientes etapas de reacción:




en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, n, $R^4$, $R^5$ y $R^6$ son como se definen en la presente.

69. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de estos, de acuerdo con la cláusula 68, en donde $R^1$ se selecciona de haloalcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, heterocicliloxi de 4-6 miembros, cicloalquil $C_{3-5}$ alcoxi $C_{1-6}$, o cianoalcoxi $C_{1-6}$y $R^2$ es hidroxialquilo $C_{1-6}$ y $R^3$ es hidrógeno.

70. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 9-50, cuando se elaboran de acuerdo con un proceso de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 64-69.

71.La invención como se describió anteriormente en la presente.