

CICLOPROPILAMINAS COMO INHIBIDORES DE LA LSD1

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a los inhibidores enzimáticos, que modulan de manera selectiva la desmetilasa y sus usos. Las realizaciones particulares contemplan los compuestos y los indicadores de enfermedad susceptibles de ser tratados a través de la modulación de la desmetilasa 1 específica de lisinas (LSD1, por sus siglas en inglés).

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las modificaciones epigenéticas pueden tener un impacto en la variación genética, pero cuando están desreguladas, también pueden contribuir al desarrollo de diversas enfermedades (Portela, A. y M. Esteller, *Epigenetic modifications and human disease*. Nat Biotechnol, 2010. 28(10): p. 1057-68; Lund, A.H. and M. van Lohuizen, *Epigenetics cancer*. Genes Dev, 2004. 18(19): p. 2315-35). Recientemente, estudios exhaustivos genómicos del cáncer han descubierto que muchos genes reguladores epigenéticos mutan frecuentemente o que sus propias expresiones son anormales en una variedad de cánceres (Dawson, M.A. y T. Kouzarides, *Cancer epigenetics: from mechanism to therapy*. Cell, 2012. 150(1): p. 12-27; Waldmann, T. y R. Schneider, *Targeting histone modifications--epigenetics in cancer*. Curr Opin Cell Biol, 2013. 25(2): p. 184-9; Shen, H. y P.W. Laird, *Interplay between the cancer genome and epigenome*. Cell, 2013. 153(1): p. 38-55). Esto implica que los reguladores epigenéticos conducen al cáncer o permiten la tumorigénesis o progresión de la enfermedad. Por lo tanto, los reguladores epigenéticos desregulados son objetivos terapéuticos atractivos.

Una enzima particular que está asociada con las enfermedades humanas es la desmetilasa 1 específica de lisinas (LSD1), la primera desmetilasa de histona descubierta (Shi, Y. et ál, *Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1*. Cell, 2004. 119(7): p. 941-53). Consiste en tres dominios principales: SWIRM N-terminal que funciona en el direccionamiento hacia el nucleosoma, el dominio de defensa que cumple una función en las interacciones entre proteínas, tal como la de correpressor transcripcional, correpressor del factor transcritivo silenciador RE1 (CoREST, por sus siglas en inglés) y por último el dominio catalítico C-terminal cuya secuencia y estructura comparten homología con las monoaminoxidasas (es decir, MAO-A y MAO-B) dependientes del dinucleótido de adenina y flavina (FAD, por sus siglas en inglés)(Forneris, F., et ál., *Structural basis of LSD1-CoREST selectivity in histone H3 recognition*. J Biol

Chem, 2007. 282(28): p. 20070-4; Anand, R. y R. Marmorstein, *Structure and mechanism of lysine-specific demethylase enzymes*. J Biol Chem, 2007. 282(49): p. 35425-9; Stavropoulos, P., G. Blobel, y A. Hoelz, *Crystal structure and mechanism of human lysine-specific demethylase-1*. Nat Struct Mol Biol, 2006. 13(7): p. 626-32; Chen, Y., et ál., *Crystal structure of human histone lysine-specific demethylase 1 (LSD1)*. Proc Natl Acad Sci EUA, 2006. 103(38): p. 13956-61). LSD1 también comparte un vasto grado de homología con otra desmetilasa específica de lisinas (LSD2) (Karytinis, A, et ál.), *A novel mammalian flavin-dependent histone demethylase*. J Biol Chem, 2009. 284(26): p. 17775-82). Aunque el mecanismo de acción bioquímico se conserva en dos isoformas, se piensa que las especificidades del sustrato son distintas, con una superposición relativamente baja. Las reacciones enzimáticas de LSD1 y LSD2 dependen del proceso redox del FAD y se cree que el requisito de un nitrógeno protonado en la lisina metilada limita la actividad de LSD1/2 a mono y bimetilada en la posición 4 o 9 de histona 3 (H3K4 o H3K9). Estos mecanismos hacen que la LSD1/2 sea distinta de otras familias de desmetilación de histona (es decir, la familia que contiene al dominio Jumonji) que pueden desmetilar las lisinas mono, bi y trimetiladas a través de reacciones dependientes del alfa-cetoglutarato (Kooistra, S.M. y K. Helin, *Molecular mechanisms and potential functions of histone demethylases*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012. 13(5): p. 297-311; Mosammaparast, N. y Y. Shi, *Reversal of histone methylation: biochemical and molecular mechanisms of histone demethylases*. Annu Rev Biochem, 2010. 79: p. 155-79).

Las marcas de histona metiladas en K3K4 y H3K9 generalmente se acoplan con activación y represión transcripcional, respectivamente. Como parte de complejos correpresores (por ejemplo, CoREST), se ha informado que la LSD1 desmetila H3K4 y reprime la transcripción, mientras que la LSD1, en un complejo receptor nuclear hormonal (por ejemplo, receptor andrógeno), puede desmetilar H3K9 para activar la expresión genética (Metzger, E., et ál., *LSD1 demethylates repressive histone marks to promote androgen-receptor-dependent transcription*. Nature, 2005. 437(7057): p. 436-9; Kahl, P., et ál., *Androgen receptor coactivators lysine-specific histone demethylase 1 and four and a half LIM domain protein 2 predict risk of prostate cancer recurrence*. Cancer Res, 2006. 66(23): p. 11341-7). Esto sugiere que la especificidad del sustrato de la LSD1 puede estar determinada por factores asociados, y de este modo, regular las expresiones genéticas alternativas de una forma dependiente del contexto. Además de las proteínas histonas, la LSD1 puede desmetilar proteínas no histonas. Estas incluyen a p53 (Huang, J., et ál., *p53 is regulated by the lysine demethylase LSD1*. Nature, 2007. 449(7158): p. 105-8.), E2F (Kontaki, H. e I. Talianidis, *Lysine methylation regulates E2F1-*

induced cell death. Mol Cell, 2010. 39(1): p. 152-60), STAT3 (Yang, J., et ál., *Reversible methylation of promoter-bound STAT3 by histone-modifying enzymes*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. 107(50): p. 21499-504), Tat (Sakane, N., et ál., *Activation of HIV transcription by the viral Tat protein requires a demethylation step mediated by lysine-specific demethylase 1 (LSD1/KDM1)*. PLoS Pathog, 2011. 7(8): p. e1002184), y la subunidad 1 objetivo de la fosfatasa de la miosina (MYPT1) (Cho, H.S., et ál., *Demethylation of RB regulator MYPT1 by histone demethylase LSD1 promotes cell cycle progression in cancer cells*. Cancer Res, 2011. 71(3): p. 655-60). Las listas de sustratos no histonas se están incrementando con los avances técnicos en estudios de la proteómica funcional. Estos sugieren que existen funciones oncogénicas adicionales de la LSD1 más allá de regular la remodelación de cromatina. La LSD1 también se asocia con otros reguladores epigenéticos, tales como la metiltransferasa 1 de ADN (DNMT1) (Wang, J., et ál., *The lysine demethylase LSD1 (KDM1) is required for maintenance of global DNA methylation*. Nat Genet, 2009. 41(1): p. 125-9) y complejos de histona deacetilasas (HDAC, por sus siglas en inglés) (Hakimi, M.A., et ál., *A core-BRAF35 complex containing histone deacetylase mediates repression of neuronal-specific genes*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. 99(11): p. 7420-5; Lee, M.G., et ál., *Functional interplay between histone demethylase and deacetylase enzymes*. Mol Cell Biol, 2006. 26(17): p. 6395-402; You, A., et ál., *CoREST is an integral component of the CoREST- human histone deacetylase complex*. Proc Natl Acad Sci EUA, 2001. 98(4): p. 1454-8). Estas asociaciones aumentan las actividades de DNMT o HDAC. Los inhibidores de la LSD1 pueden, por lo tanto, potenciar los efectos de los inhibidores de HDAC o DNMT. De hecho, los estudios preclínicos ya han demostrado dicho potencial (Singh, M.M., et ál., *Inhibition of LSD1 sensitizes glioblastoma cells to histone deacetylase inhibitors*. Neuro Oncol, 2011. 13(8): p. 894-903; Han, H., et ál., *Synergistic re-activation of epigenetically silenced genes by combinatorial inhibition of DNMTs and LSD1 in cancer cells*. PLoS One, 2013. 8(9): p. e75136).

Se ha informado que LSD1 contribuye a una variedad de procesos biológicos, que incluyen la proliferación celular, la transición epitelio mesénquima (EMT, por sus siglas en inglés) y la biología de células madre (tanto las células madre embrionarias como las cancerígenas) o la autorrenovación y la transformación celular de células somáticas (Chen, Y., et ál., *Lysine-specific histone demethylase 1 (LSD1): A potential molecular target for tumor therapy*. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2012. 22(1): p. 53-9; Sun, G., et ál., *Histone demethylase LSD1 regulates neural stem cell proliferation*. Mol Cell Biol, 2010. 30(8): p. 1997-2005; Adamo, A., M.J. Barrero, y J.C. Izpisua Belmonte, *LSD1 and pluripotency: a new player in the*

network. Cell Cycle, 2011. 10(19): p. 3215-6; Adamo, A., et ál., *LSD1 regulates the balance between self-renewal and differentiation in human embryonic stem cells*. Nat Cell Biol, 2011. 13(6): p. 652-9). En particular, las células madre cancerígenas o las células cancerígenas iniciales cuentan con algunas propiedades de células madre pluripotentes que contribuyen a la heterogeneidad de las células cancerígenas. Esta característica puede volver a las células cancerígenas más resistentes a las terapias convencionales, como la quimioterapia o la radioterapia, y luego desarrollar recurrencia después del tratamiento (Clevers, H., *The cancer stem cell: premises, promises and challenges*. Nat Med, 2011. 17(3): p. 313-9; Beck, B. y C. Blanpain, *Unravelling cancer stem cell potential*. Nat Rev Cancer, 2013. 13(10): p. 727-38). Se informó que la LSD1 mantiene un inicio de tumor sin diferenciación o fenotipo de célula madre cancerígena en un espectro de cánceres (Zhang, X., et ál., *Pluripotent Stem Cell Protein Sox2 Confers Sensitivity to LSD1 Inhibition in Cancer Cells*. Cell Rep, 2013. 5(2): p. 445-57; Wang, J., et ál., *Novel histone demethylase LSD1 inhibitors selectively target cancer cells with pluripotent stem cell properties*. Cancer Res, 2011. 71(23): p. 7238-49). Las leucemias mieloides agudas (AML, por sus siglas en inglés) son un ejemplo de células neoplásicas que retienen algunas de sus células madre menos diferenciadas, como el fenotipo o potencial de células madre de leucemia (LSC, por sus siglas en inglés). Los análisis de células AML que incluyen matrices de expresiones genéticas e inmunoprecipitación de cromatina con la secuenciación de próxima generación (ChIP-Seq) revelaron que la LSD1 puede regular un subconjunto de genes que participan en programas oncogénicos múltiples para mantener LSC (Harris, W.J., et ál., *The histone demethylase KDM1A sustains the oncogenic potential of MLL-AF9 leukemia stem cells*. Cancer Cell, 2012. 21(4): p. 473-87; Schenk, T., et ál., *Inhibition of the LSD1 (KDM1A) demethylase reactivates the all-trans-retinoic acid differentiation pathway in acute myeloid leukemia*. Nat Med, 2012. 18(4): p. 605-11). Estos hallazgos sugieren un beneficio terapéutico potencial de los inhibidores de la LSD1 que se dirigen a los cánceres que tienen propiedades de células madre, tales como AML.

La sobreexpresión de la LSD1 se observa frecuentemente en muchos tipos de cáncer, que incluyen cáncer de vejiga, CPCNP, carcinomas mamarios, cáncer de ovarios, gliomas, cáncer colorrectal, sarcoma, incluidos el condrosarcoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma y rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas esofágicas y carcinoma de tiroides papilar. En particular, los estudios hallaron que la sobre expresión de LSD1 fue asociada de manera significativa con los cánceres clínicamente agresivos, por ejemplo, cáncer de próstata recurrente, CPCNP, glioma, cáncer de mamas, de

colon, de ovarios, carcinoma de células escamosas esofágicas y neuroblastoma. En estos estudios, la reducción de la expresión de la LSD1 o el tratamiento con pequeños inhibidores moleculares de la LSD1 dieron como resultado una disminución en la proliferación de células cancerígenas y/o la inducción de apoptosis. Véase, por ejemplo, Hayami, S., et ál., *Overexpression of LSD1 contributes to human carcinogenesis through chromatin regulation in various cancers*. Int J Cancer, 2011. 128(3): p. 574-86; Lv, T., et ál., *Over-expression of LSD1 promotes proliferation, migration and invasion in non-small cell lung cancer*. PLoS One, 2012. 7(4): p. e35065; Serce, N., et ál., *Elevated expression of LSD1 (Lysine-specific demethylase 1) during tumour progression from pre-invasive to invasive ductal carcinoma of the breast*. BMC Clin Pathol, 2012. 12: p. 13; Lim, S., et ál., *Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) is highly expressed in ER-negative breast cancers and a biomarker predicting aggressive biology*. Carcinogenesis, 2010. 31(3): p. 512-20; Konovalov, S. e I. Garcia-Bassets, *Analysis of the levels of lysine-specific demethylase 1 (LSD1) mRNA in human ovarian tumors and the effects of chemical LSD1 inhibitors in ovarian cancer cell lines*. J Ovarian Res, 2013. 6(1): p. 75; Sareddy, G.R., et ál., *KDM1 is a novel therapeutic target for the treatment of gliomas*. Oncotarget, 2013. 4(1): p. 18-28; Ding, J., et ál., *LSD1-mediated epigenetic modification contributes to proliferation and metastasis of colon cancer*. Br J Cancer, 2013. 109(4): p. 994-1003; Bennani-Baiti, I.M., et ál., *Lysine-specific demethylase 1 (LSD1/KDM1A/AOF2/BHC110) is expressed and is an epigenetic drug target in chondrosarcoma, Ewing's sarcoma, osteosarcoma, and rhabdomyosarcoma*. Hum Pathol, 2012. 43(8): p. 1300-7; Schulte, J.H., et ál., *Lysine-specific demethylase 1 is strongly expressed in poorly differentiated neuroblastoma: implications for therapy*. Cancer Res, 2009. 69(5): p. 2065-71; Crea, F., et ál., *The emerging role of histone lysine demethylases in prostate cancer*. Mol Cancer, 2012. 11: p. 52; Suikki, H.E., et ál., *Genetic alterations and changes in expression of histone demethylases in prostate cancer*. Prostate, 2010. 70(8): p. 889-98; Yu, Y., et ál., *High expression of lysine-specific demethylase 1 correlates with poor prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma*. Biochem Biophys Res Commun, 2013. 437(2): p. 192-8; Kong, L., et ál., *Immunohistochemical expression of RBP2 and LSD1 in papillary thyroid carcinoma*. Rom J Morphol Embryol, 2013. 54(3): p. 499-503.

Recientemente, se informó la inducción de la expresión de CD86 al inhibirse la actividad de la LSD1 (Lynch, J.T., et ál., *CD86 expression as a surrogate cellular biomarker for pharmacological inhibition of the histone demethylase lysine-specific demethylase 1*. Anal Biochem, 2013. 442(1): p. 104-6). La expresión de CD86 es un marcador de maduración de las células dendríticas (DC, por sus siglas en

inglés) que cumplen una función en la respuesta inmune antitumor. En particular, CD86 funciona como un factor coestimulante para activar la proliferación de las células T (Greaves, P. y J.G. Gribben, *The role of B7 family molecules in hematologic malignancy*. Blood, 2013. 121(5): p. 734-44; Chen, L. y D.B. Flies, *Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition*. Nat Rev Immunol, 2013. 13(4): p. 227-42).

Además de cumplir una función en el cáncer, la actividad de la LSD1 ha sido asociada también con la patogénesis viral. En particular, la actividad de la LSD1 parece estar conectada con las replications y expresiones virales de genes virales. Por ejemplo, la LSD1 funciona como un coactivador para inducir la expresión genética desde los genes virales tempranos inmediatos de diversos tipos de herpes que incluyen herpes de virus simple (HSV, por sus siglas en inglés), virus de varicela zoster (VZV, por sus siglas en inglés) y el herpesvirus humano β citomegalovirus (Liang, Y., et ál., *Targeting the JMJD2 histone demethylases to epigenetically control herpesvirus infection and reactivation from latency*. Sci Transl Med, 2013. 5(167): p. 167ra5; Liang, Y., et ál., *Inhibition of the histone demethylase LSD1 blocks alpha-herpesvirus lytic replication and reactivation from latency*. Nat Med, 2009. 15(11): p. 1312-7). En este marco, un inhibidor de la LSD1 mostró actividad antiviral al bloquear las replications virales y al alterar la expresión genética asociada con el virus.

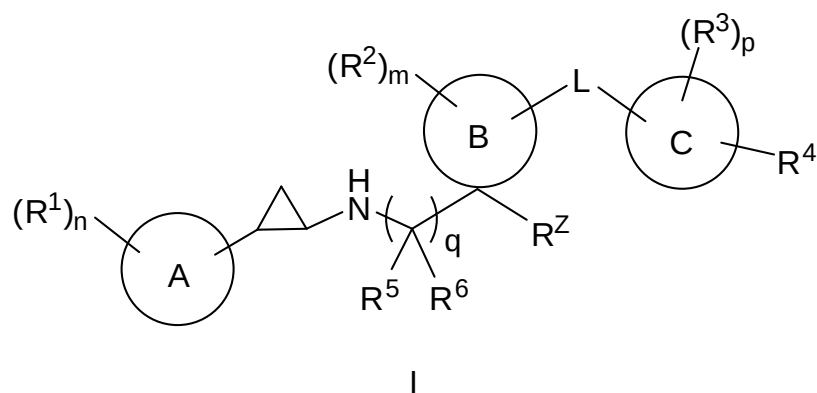
Estudios recientes también han demostrado que la inhibición de la LSD1, ya sea por agotamiento genético o intervención farmacológica, aumentó la expresión genética de la globina fetal en células eritroides (Shi, L., et ál., *Lysine-specific demethylase 1 is a therapeutic target for fetal hemoglobin induction*. Nat Med, 2013. 19(3): p. 291-4; Xu, J., et ál., *Corepressor-dependent silencing of fetal hemoglobin expression by BCL11A*. Proc Natl Acad Sci EUA, 2013. 110(16): p. 6518-23). Inducir el gen de la globina fetal sería potencial y terapéuticamente beneficioso para la enfermedad de β hemoglobinopatías, incluidas la β -talasemia y la enfermedad de células falciformes, donde la producción de globina beta, un componente de la hemoglobina adulta, se ve disminuida (Sankaran, V.G. y S.H. Orkin, *The switch from fetal to adult hemoglobin*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013. 3(1): p. a011643; Bauer, D.E., S.C. Kamran, y S.H. Orkin, *Reawakening fetal hemoglobin: prospects for new therapies for the beta-globin disorders*. Blood, 2012. 120(15): p. 2945-53). Además, la inhibición de la LSD1 puede potenciar otras terapias clínicamente utilizadas, tales como la hidroxiurea o la azacitidina. Estos agentes pueden actuar, al menos en parte, incrementando la expresión genética de la globina a través de diferentes mecanismos.

En resumen, la LSD1 contribuye al desarrollo tumoral al alterar las marcas

epigenéticas en proteínas histonas y no histonas. Una acumulación de datos ha validado que tanto el agotamiento genético como la intervención farmacológica de la LSD1 normalizan las expresiones genéticas alteradas, de este modo, induce a los programas de diferenciación en tipos de células maduras, disminuye la proliferación celular y promueve la apoptosis en células cancerígenas. Por lo tanto, los inhibidores de la LSD1, solos o en combinación con fármacos terapéuticos establecidos, serían eficaces para tratar las enfermedades asociadas con la actividad de la LSD1.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención está dirigida a, entre otros, un compuesto de la Fórmula I:



o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables constituyentes están definidas en la presente.

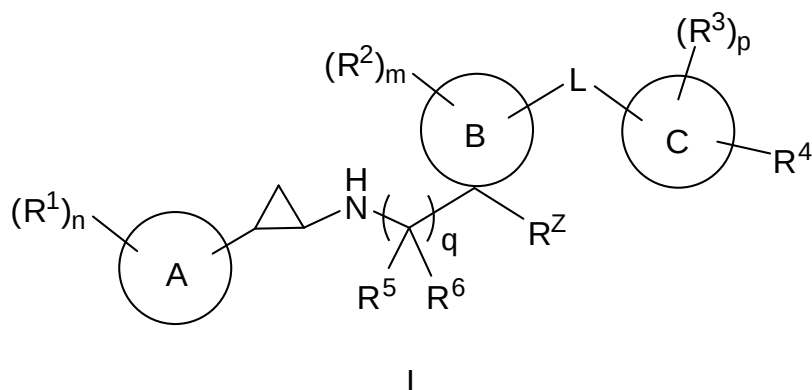
La presente invención está dirigida también a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención está dirigida también a un método de inhibición de la LSD1 que comprende el contacto de la LSD1 con un compuesto de la Fórmula I.

La presente invención está dirigida también a un método de tratamiento de una enfermedad mediada por la LSD1 en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención proporciona, entre otros, compuestos inhibidores de la LSD1 como un compuesto de la Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde:

el anillo A es arilo C_{6-10} heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

el anillo B es heterocicloalquilo de 4-10 miembros, que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

el anillo C es (1) arilo C_{6-10} , (2) cicloalquilo C_{3-10} , (3) heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, o (4) heterocicloalquilo de 4-20 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

donde L se sustituye en cualquier átomo que forme anillos del anillo B a excepción del átomo que forma anillos del anillo B al que se liga R^Z ;

L es alquilenos C_{1-4} , $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NR^7-$, O, NR^7 , $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, o $-S(O)_2NR^7-$;

cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$, donde dichos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} - cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y

$S(O)_2NR^cR^d$;

R^Z es H, halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, o $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, donde dichos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} - cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

cada R^2 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , CN, OR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, donde dicho alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

donde cada R^2 se sustituye en cualquier átomo que forme anillos del anillo B con excepción del átomo que forma anillos del anillo B al cual se liga R^Z ;

cada R^3 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, donde dichos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} ,

alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ -, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄ -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ -, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ - cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

R⁴ es halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ -, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄ -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ -, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ -, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ -, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄ -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ -, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ - cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, y S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

R⁵ y R⁶ están seleccionados cada uno independientemente de H, halo, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, y -(alquil C₁₋₄)-OR^{a4};

R⁷ es H, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, y R^{d3} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ -, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄ -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ -, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ -, donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ -, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄ -, (heteroarilo

de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ - cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

o cualquier R^c y R^d junto con el átomo N al están ligados forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilos de 5-6 miembros cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

o cualquier R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo al cual están ligados forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7- miembros sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5-6 miembros cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

o cualquier R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo N al cual están ligados forman un grupo

de heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

o cualquier R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo N al cual están ligados forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, y R^{d4} está seleccionado independientemente de H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, y alquinilo C₂₋₄, donde dichos alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, y alquinilo C₂₋₄ cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

o cualquier R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo N al cual están ligados forman un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo,

alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

cada R^e, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4} y R^{e5} está seleccionado independientemente de H, alquilo C₁₋₄ y CN;

cada R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, R^{d5} se selecciona independientemente del H y alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, y S(O)₂NR^{c6}R^{d6};

cada R^{a6}, R^{b6}, R^{c6} y R^{d6} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, y alquinilo C₂₋₄, donde dichos alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ y alquinilo C₂₋₄ cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

cada R^{e6} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄ y CN;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1, 2 o 3;

p es 0, 1, 2 o 3; y

q es 0, 1 o 2;

donde, cuando el anillo B es un heterocicloalquilo de 6 miembros, q es 0 y L es S(O)₂, entonces, el anillo C es diferente de tienilo.

En algunas realizaciones, donde, donde el anillo B es heterocicloalquilo de 5-6 miembros, A es fenilo, q es 1 o 2, y R⁴ es halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros, CN, OR^{a3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, o S(O)₂R^{b3}, entonces, R^Z no es H o C(O)OR^{a1}.

En algunas realizaciones, el anillo B es un heterocicloalquilo de 4-7 miembros monocíclico que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

En algunas realizaciones, el anillo B es un heterocicloalquilo de 4-10 miembros monocíclico que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, donde dicho anillo B comprende al menos un átomo N que forma anillos.

En algunas realizaciones, el anillo B es un heterocicloalquilo de 4-7 miembros monocíclico que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, donde dicho anillo B comprende al menos un átomo N que forma anillos.

En algunas realizaciones, el anillo B es un heterocicloalquilo de 6 miembros

monocíclico que comprende carbono y 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, donde dicho anillo B comprende al menos un átomo N que forma anillos.

En algunas realizaciones, el anillo B es un anillo de azetidino o piperidino.

En algunas realizaciones, el anillo B es un anillo de azetidino.

En algunas realizaciones, el anillo B es un anillo de piperidino.

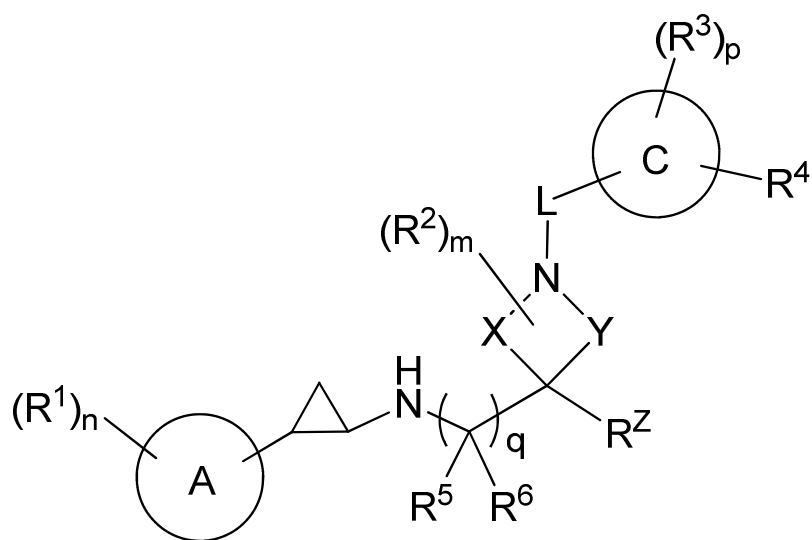
En algunas realizaciones, el anillo C se liga a un átomo N que forma anillos del anillo B.

En algunas realizaciones, el anillo A es arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

En algunas realizaciones, el anillo B es un heterocicloalquilo de 4-10 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

En algunas realizaciones, el anillo C es (1) arilo C_{6-10} , (2) cicloalquilo C_{3-10} , (3) heteroarilo de 5-10 miembros que tiene carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o (4) heterocicloalquilo de 4-20 miembros que tiene carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención incluyen un compuesto de la Fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde:

el anillo A es arilo C_{6-10} heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

el anillo C es (1) arilo C_{6-10} , (2) cicloalquilo C_{3-10} , (3) heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, o (4) heterocicloalquilo de 4-20 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

X es $-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$;

Y es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$;

L es alquilenos C_{1-4} , $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7-$, O, NR^7 , $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})-$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7-$;

cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo $\text{C}_{1-4}-$, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo $\text{C}_{1-4}-$, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo $\text{C}_{1-4}-$, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo $\text{C}_{1-4}-$, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{R}^b$, $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, donde dichos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros arilo C_{6-10} -alquilo $\text{C}_{1-4}-$, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo $\text{C}_{1-4}-$, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo $\text{C}_{1-4}-$, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo $\text{C}_{1-4}-$ cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$;

R^Z es H, halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo $\text{C}_{1-4}-$, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo $\text{C}_{1-4}-$, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo $\text{C}_{1-4}-$, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo $\text{C}_{1-4}-$, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{C}(=\text{NR}^{e1})\text{R}^{b1}$, $\text{C}(=\text{NR}^{e1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(=\text{NR}^{e1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$, o $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, donde dichos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo $\text{C}_{1-4}-$, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo $\text{C}_{1-4}-$, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo $\text{C}_{1-4}-$, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo $\text{C}_{1-4}-$ cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{C}(=\text{NR}^{e1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(=\text{NR}^{e1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$,

$S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

cada R^2 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , CN, OR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, donde dicho alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

donde cada R^2 se sustituye con cualquier átomo de carbono que forme anillos del anillo de la Fórmula II que contenga X e Y, excepto por el átomo de carbono que forma anillos al cual se liga R^Z ;

cada R^3 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, donde dichos alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} - cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^4 es halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, y

$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, donde dichos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} - cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^5 y R^6 están seleccionados cada uno independientemente de H, halo, CN, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , y $-(alquil\ C_{1-4})-OR^{a4}$;

R^7 es H o alquilo C_{1-4} ;

cada R^a , R^b , R^c , R^d , R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , y R^{d3} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, donde dichos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} - se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

o cualquier R^c y R^d junto con el átomo N al cual están ligados forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, donde dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilos de 5-6 miembros se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes

seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

o cualquier R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo al cual están ligados forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5-6 miembros se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

o cualquier R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo N al cual están ligados forman un grupo de heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

o cualquier R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo N al cual están ligados forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇,

heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros se sustituyen opcionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, y R^{d4} está seleccionado independientemente de H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, y alquinilo C₂₋₄, donde dichos alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, y alquinilo C₂₋₄ se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

o cualquier R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo N al cual están ligados forman un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄; y

cada R^e, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4} y R^{e5} está seleccionado independientemente de H, alquilo C₁₋₄ y CN;

cada R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, R^{d5} se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, y S(O)₂NR^{c6}R^{d6};

cada R^{a6}, R^{b6}, R^{c6} y R^{d6} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, y alquinilo C₂₋₄, donde dichos alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ y alquinilo C₂₋₄ se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

cada R^{e6} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄ y CN;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1, 2 o 3;

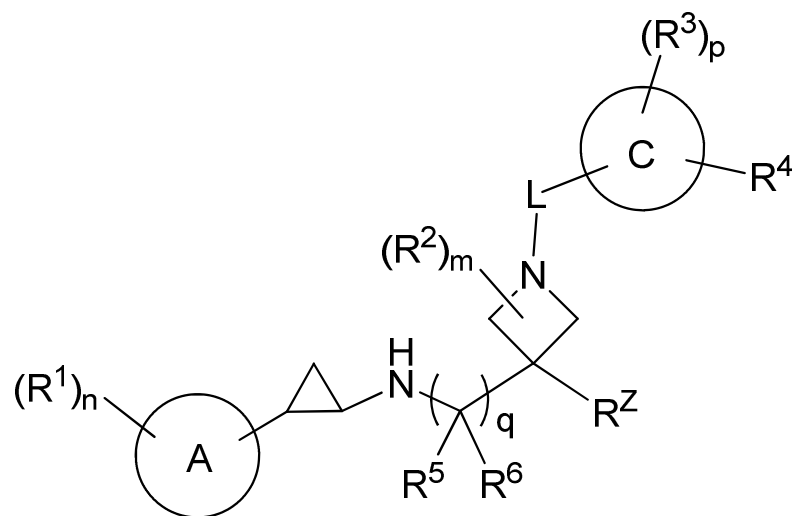
p es 0, 1, 2 o 3; y

q es 0, 1 o 2;

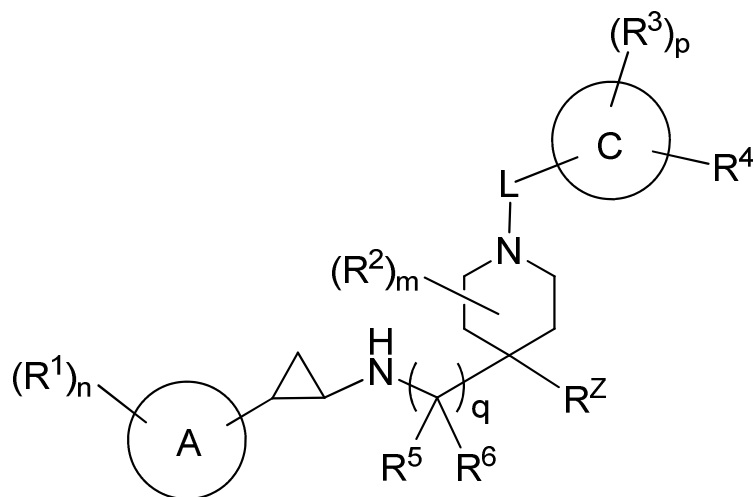
donde, cuando X e Y son ambos $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, q es 0 y L es $\text{S}(\text{O})_2$, entonces, el anillo C es diferente de tienilo.

En algunas realizaciones, donde uno de X e Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y el otro de X e Y es $-\text{CH}_2-$, A es fenil, q es 1 o 2, y R^4 es halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, haloalquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-10 miembros, CN , $\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$, or $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$, entonces R^Z no es H ni $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}1}$.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención incluyen un compuesto de la Fórmula IIIa o IIIb:



IIIa



IIIb

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde:

el anillo A es arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1,

2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

el anillo C es (1) arilo C₆₋₁₀, (2) cicloalquilo C₃₋₁₀, (3) heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, o (4) heterocicloalquilo de 4-20 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

L es alquileo C₁₋₄, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR⁷-, O, NR⁷, -S(O)₂-, -S(O)-, o -S(O)₂NR⁷-;

cada R¹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ -alquilo C₁₋₄ -, cicloalquilo C₃₋₁₀ -alquilo C₁₋₄ -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ -, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ -, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, y S(O)₂NR^cR^d, donde dichos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ -alquilo C₁₋₄ -, cicloalquilo C₃₋₁₀ -alquilo C₁₋₄ -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ -, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ - cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, y S(O)₂NR^cR^d;

R² es H, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ -alquilo C₁₋₄ -, cicloalquilo C₃₋₁₀ -alquilo C₁₋₄ -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ -, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ -, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, o S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, donde dichos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ -alquilo C₁₋₄ -, cicloalquilo C₃₋₁₀ -alquilo C₁₋₄ -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ -, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ - cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados

independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

cada R² se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, CN, OR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, donde dicho alquilo C₁₋₆ se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

donde cada R² se sustituye en cualquier átomo de carbono que forme anillos del anillo de azetidina que se muestra en la Fórmula IIIa o del anillo de piperidina que se muestra en la Fórmula IIIb, excepto por el átomo de carbono que forma anillos al cual se liga R²;

cada R³ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ -alquilo C₁₋₄ -, cicloalquilo C₃₋₁₀ -alquilo C₁₋₄ -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ -, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ -, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ -alquilo C₁₋₄ -, cicloalquilo C₃₋₁₀ -alquilo C₁₋₄ -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ -, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ - cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

R⁴ es halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ -alquilo C₁₋₄ -, cicloalquilo C₃₋₁₀ -alquilo C₁₋₄ -, (heteroarilo de

5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, donde dichos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} - cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^5 y R^6 están seleccionados cada uno independientemente de H, halo, CN, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , y $-(alquilo\ C_{1-4})-OR^{a4}$;

R^7 es H o alquilo C_{1-4} ;

cada R^a , R^b , R^c , R^d , R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , y R^{d3} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, donde dichos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} - se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

o cualquier R^c y R^d junto con el átomo N al cual están ligados forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$,

OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilos de 5-6 miembros se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

o cualquier R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo N al cual están ligados forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 3-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, donde dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilo de 5-6 miembros se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$.

o cualquier R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo N al cual están ligados forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , halo, CN , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, donde dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$

$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

o cualquier R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo N al cual están ligados forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, donde dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , y R^{d4} está seleccionado independientemente de H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , y alquinilo C_{2-4} , donde dichos alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , y alquinilo C_{2-4} se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;

o cualquier R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo N al cual están ligados forman un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;

cada R^e , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} , R^{e4} y R^{e5} está seleccionado independientemente de H, alquilo C_{1-4} y CN;

cada R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , R^{d5} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

cada R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} y R^{d6} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , y alquinilo C_{2-4} , donde dichos alquilo C_{1-4} , alquenilo

C_{2-4} y alquínilo C_{2-4} se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;

cada R^{e6} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} y CN;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1, 2 o 3;

p es 0, 1, 2 o 3; y

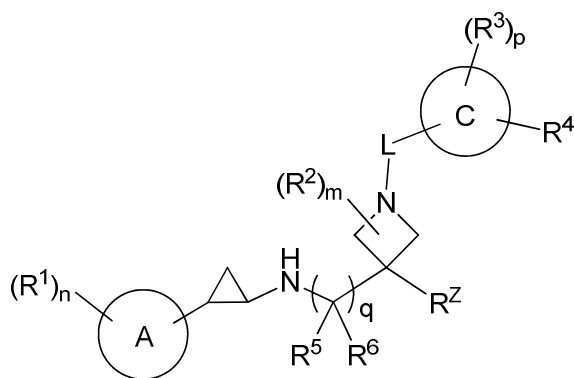
q es 0, 1 o 2;

donde, en la Fórmula IIIb, cuando q es 0 y L es $S(O)_2$, entonces, el anillo C es diferente de tienilo.

En algunas realizaciones, en la Fórmula IIIb, cuando A es fenilo, q es 1 o 2, y R^4 es halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, haloalquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-10 miembros, CN,

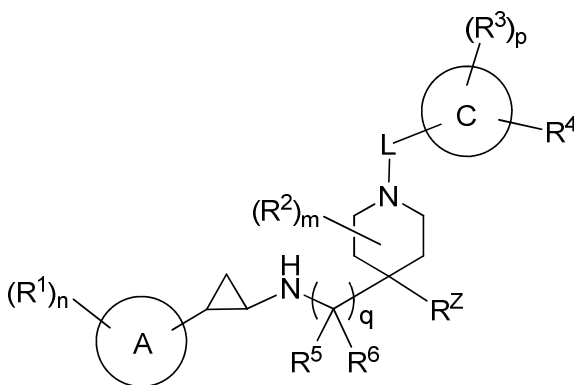
OR^{a3} , $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, o $S(O)_2R^{b3}$, entonces, R^Z no es H ni $C(O)OR^{a1}$.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen una Fórmula IIIa:



IIIa.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen una Fórmula IIIb:



IIIb.

En algunas realizaciones, q es 0.

En algunas realizaciones, q es 1.

En algunas realizaciones, el anillo A es fenilo.

En algunas realizaciones, n es 0.

En algunas realizaciones, n es 1.

En algunas realizaciones, n es 2.

En algunas realizaciones, cada R^1 se selecciona independientemente de halo y –O-(alquilo C_{1-6}).

En algunas realizaciones, cada R^1 se selecciona independientemente de F y metoxi.

En algunas realizaciones, R^5 y R^6 son H.

En algunas realizaciones, R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo C_{1-4} .

En algunas realizaciones, R^5 es H y R^6 es metil.

En algunas realizaciones, L es $-(CH_2)_r-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NR^7-$, o $-S(O)_2-$, donde r es 1, 2, 3 o 4.

En algunas realizaciones, L es $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NH-$, o $-S(O)_2-$.

En algunas realizaciones, L es $-(CH_2)_r-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NR^7-$, o $-S(O)_2-$, donde r es 1, 2, 3 o 4.

En algunas realizaciones, L es $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NH-$, o $-S(O)_2-$.

En algunas realizaciones, L es $-CH_2-$.

En algunas realizaciones, L es $-C(=O)-$.

En algunas realizaciones, L es $-S(O)_2-$.

En algunas realizaciones, el anillo C es fenilo.

En algunas realizaciones, el anillo C es cicloalquilo C_{3-7} monocíclico.

En algunas realizaciones, el anillo C es ciclopentilo.

En algunas realizaciones, el anillo C es ciclobutilo.

En algunas realizaciones, el anillo C es ciclopropilo.

En algunas realizaciones, el anillo C es heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

En algunas realizaciones, el anillo C es heteroarilo monocíclico de 6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

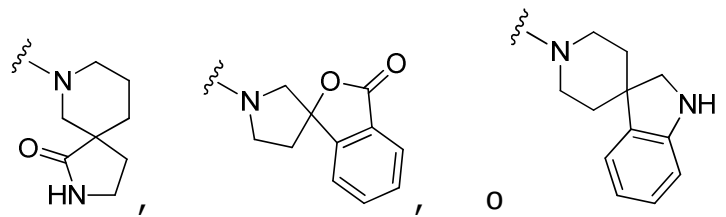
En algunas realizaciones, el anillo C es heterocicloalquilo de 4-20 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

En algunas realizaciones, el anillo C es heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

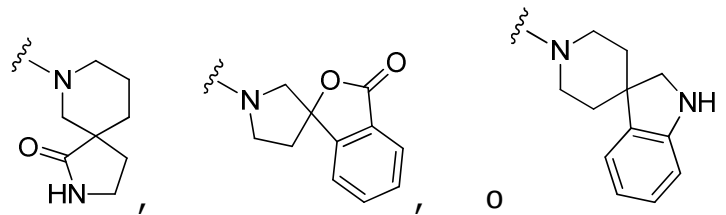
En algunas realizaciones, el anillo C es heterocicloalquilo de 5-6 miembros que

comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

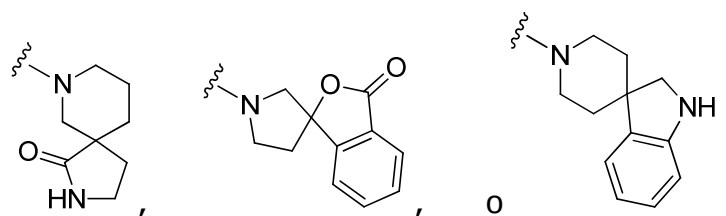
En algunas realizaciones, el anillo C es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazolilo, pirimidinilo, fenilo, piridilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, azetidino,



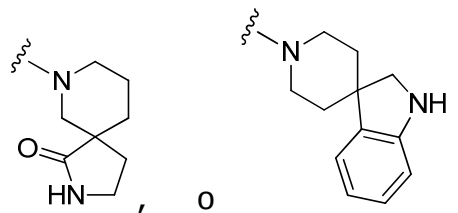
En algunas realizaciones, el anillo C es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazolilo, pirimidinilo, fenilo, piridilo, piperidinilo, tetrahidrofurano,



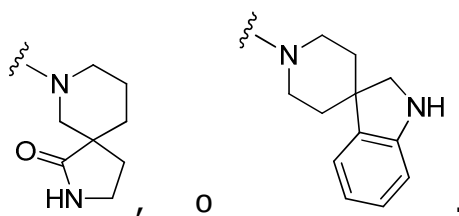
En algunas realizaciones, el anillo C es fenilo, piridilo, piperidinilo, tetrahidrofurano,



En algunas realizaciones, el anillo C es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazolilo, pirimidinilo, fenilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino,



En algunas realizaciones, el anillo C es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazolilo, pirimidinilo, fenilo, piperidinilo,



En algunas realizaciones, R^4 es alquilo C_{1-6} , halo, haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , CN, OR^{a3} , $NR^{c3}R^{d3}$ o $C(O)OR^{a3}$, donde dichos alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} y cicloalquilo C_{3-10} cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

En algunas realizaciones, R^4 es halo, haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , CN, OR^{a3} , o $C(O)OR^{a3}$, donde dichos arilo C_{6-10} y cicloalquilo C_{3-10} cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

En algunas realizaciones, R^4 es F, CF_3 , fenilo, ciclohexilo sustituido por hidroxilo, CN, OCH_3 , OCF_3 o $COOH$.

En algunas realizaciones, R^4 es $C(O)OR^{a3}$.

En algunas realizaciones cada R^3 se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , CN, OR^{a2} , y $C(O)OR^{a2}$, donde dichos arilo C_{6-10} y cicloalquilo C_{3-10} cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

En algunas realizaciones, p es 0.

En algunas realizaciones, p es 1.

En algunas realizaciones, R^Z es H, alquilo C_{1-4} , o arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , o (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , donde dichos alquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} y (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} cada uno se sustituyen

opcionalmente con CN, halo, OR^{a1} , $C(O)OR^{a1}$ o cianoalquilo C_{1-4} .

En algunas realizaciones, R^Z es H, alquilo C_{1-4} o arilo C_{6-10} - alquilo C_{1-4} , donde dichos alquilo C_{1-4} y arilo C_{6-10} - alquilo C_{1-4} cada uno se sustituyen opcionalmente con CN, halo, OR^{a1} , o cianoalquilo C_{1-4} .

En algunas realizaciones, R^Z es alquilo C_{1-4} .

En algunas realizaciones, R^Z es arilo C_{6-10} - alquilo C_{1-4} - sustituido con fluoro o cianometilo.

En algunas realizaciones, R^Z es alquilo C_{1-4} sustituido con metoxi o CN.

En algunas realizaciones, R^Z es (heteroarilo de 5-10 miembros)- alquilo C_{1-4} - sustituido con metoxi o F.

En algunas realizaciones R^Z es H, metilo, cianometilo, metoximetilo, 4-fluorofenilmetilo o 4-(cianometil)fenilmetilo.

En algunas realizaciones, R^Z es H, metilo, cianometilo, metoximetilo, etoximetilo, 4-fluorofenilmetilo, 3-cianofenilmetilo, 4-cianofenilmetilo, 3-carboxifenilmetilo, 6-metoxipiridin-3-il)metilo, 4-ciano-2-fluorobencilo, (benciloxi)metilo, (ciclobutilmetoxi)metilo, (ciclohexiloxi)metilo, (5-fluoropiridin-2-il)metilo, 4-metoxifenilmetilo, (2-fluorofenoxi)metilo, (3-fluorofenoxi)metilo, (2-cianofenoxi)metilo, (3-cianofenoxi)metilo, (4-cianofenoxi)metilo, (4-ciano-2-fluorofenoxi)metilo, (5-fluoropiridin-2-il)oximetilo, (5-fluoropirimidin-2-il)oximetilo, (3-fluoropiridin-2-il)oximetilo, (6-(metilaminocarbonil)piridin-3-il)oximetilo, (6-(metilaminocarbonil)piridin-2-il)oximetilo o 4-(cianometil)fenilmetilo.

En algunas realizaciones, R^Z es H o alquilo C_{1-4} sustituido con CN.

En algunas realizaciones, R^Z es cianometilo.

En algunas realizaciones, R^Z es metoximetilo.

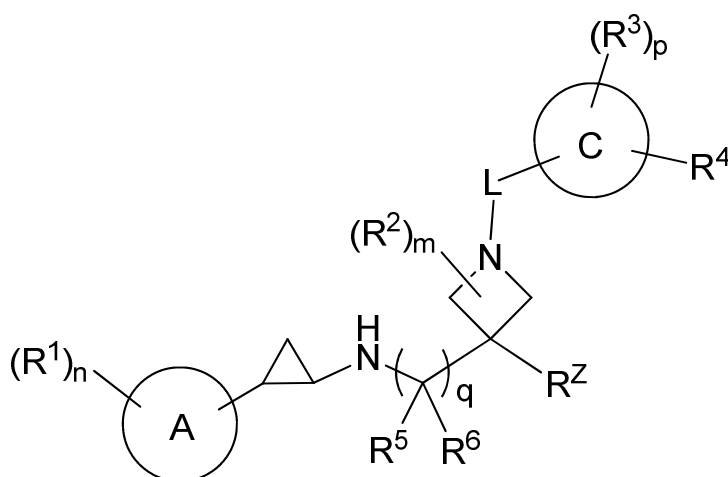
En algunas realizaciones, R^Z es H.

En algunas realizaciones, R^Z es halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ o $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, donde dichos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} - cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados

independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

En algunas realizaciones, m es 0.

En algunas realizaciones, el compuesto de la invención es un compuesto de la Fórmula IIIa:



IIIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

el anillo A es arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

el anillo C es (1) arilo C_{6-10} , (2) cicloalquilo C_{3-10} , (3) heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, o (4) heterocicloalquilo de 4-20 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

L es alquilenoc C_{1-4} , $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NR^7-$, O, NR^7 , $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, o $-S(O)_2NR^7-$;

cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$, donde

dichos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ -alquilo C₁₋₄ -, cicloalquilo C₃₋₁₀ -alquilo C₁₋₄ -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ -, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ - cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, y S(O)₂NR^cR^d;

R^Z es H, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ -alquilo C₁₋₄ -, cicloalquilo C₃₋₁₀ -alquilo C₁₋₄ -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ -, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ -, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, o S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, donde dichos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ -alquilo C₁₋₄ -, cicloalquilo C₃₋₁₀ -alquilo C₁₋₄ -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ -, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ - cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

cada R² se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, CN, OR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, donde dicho alquilo C₁₋₆ se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

donde cada R² se sustituye en cualquier átomo de carbono que forme anillos del anillo de azetidina que se muestra en la Fórmula IIIa o del anillo de piperidina que

se muestra en la Fórmula IIIb, excepto por el átomo de carbono que forma anillos al que se liga R^Z ;

cada R^3 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, donde dichos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} - cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^4 es halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, donde dichos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} - cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^5 y R^6 están seleccionados cada uno independientemente de H, halo, CN, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , y $-(\text{alquilo } C_{1-4})-OR^{a4}$;

R^7 es H o alquilo C_{1-4} ;

cada R^a , R^b , R^c , R^d , R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , y R^{d3} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, donde dichos alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} - se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

o cualquier R^c y R^d junto con el átomo N al cual están ligados forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, donde dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilo de 5-6 miembros se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

o cualquier R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo N al cual están ligados forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7- miembros sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 3-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$,

OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5-6 miembros se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

o cualquier R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo N al cual están ligados forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}.

o cualquier R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo N al cual están ligados forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, donde dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$

$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , y R^{d4} está seleccionado independientemente de H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , y alquinilo C_{2-4} , donde dichos alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , y alquinilo C_{2-4} se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;

o cualquier R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo N al cual están ligados forman un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;

cada R^e , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} , R^{e4} y R^{e5} está seleccionado independientemente de H, alquilo C_{1-4} y CN;

cada R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , R^{d5} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

cada R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} y R^{d6} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , y alquinilo C_{2-4} , donde dichos alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} y alquinilo C_{2-4} se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;

cada R^{e6} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} y CN;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1, 2 o 3;

p es 0, 1, 2 o 3; y

q es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, donde los compuestos tienen la Fórmula IIIa, q es 1.

En algunas realizaciones, donde los compuestos tienen la Fórmula IIIa, A es fenilo.

En algunas realizaciones, donde los compuestos tienen la Fórmula IIIa, n es 0.

En algunas realizaciones, donde los compuestos tienen la Fórmula IIIa, tanto R^5 y

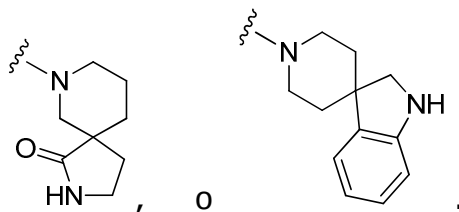
R^6 son H.

En algunas realizaciones, donde los compuestos tienen la Fórmula IIIa, L es $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NH-$, o $-S(O)_2-$.

En algunas realizaciones, donde los compuestos tienen la Fórmula IIIa, el anillo C es fenilo.

En algunas realizaciones, donde los compuestos tienen la Fórmula IIIa, el anillo C es heterocicloalquilo de 4-20 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

En algunas realizaciones, donde los compuestos tienen la Fórmula IIIa, el anillo C es fenilo, piperidinilo,



En algunas realizaciones, donde los compuestos tienen la Fórmula IIIa, el anillo C es fenilo.

En algunas realizaciones, donde los compuestos tienen la Fórmula IIIa, R^4 es alquilo C_{1-6} , halo, haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , CN, OR^{a3} , $NR^{c3}R^{d3}$, o $C(O)OR^{a3}$, donde dichos alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} y cicloalquilo C_{3-10} cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

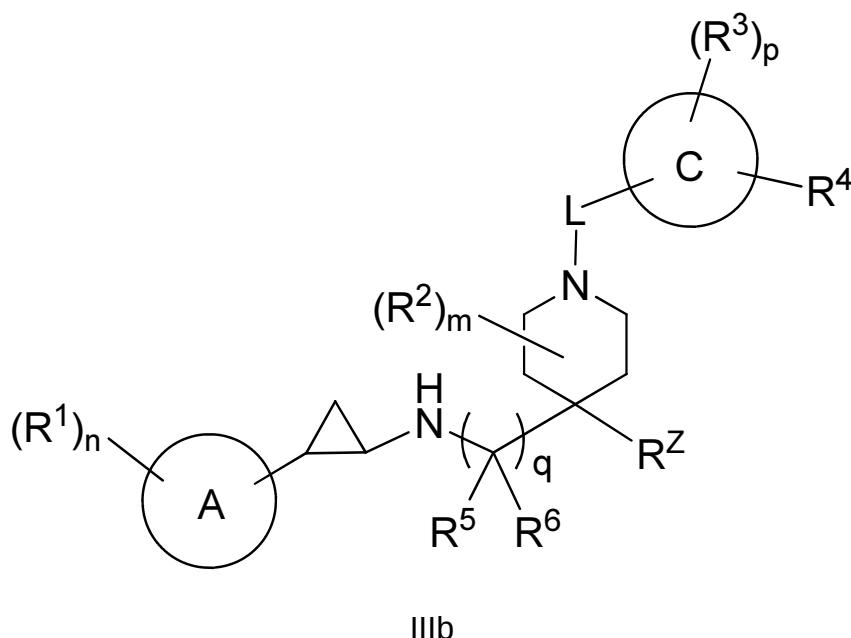
En algunas realizaciones, donde los compuestos tienen la Fórmula IIIa, R^4 es halo, haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , CN, OR^{a3} o $C(O)OR^{a3}$, donde dichos arilo C_{6-10} y cicloalquilo C_{3-10} cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

En algunas realizaciones, donde los compuestos tienen la Fórmula IIIa, p es 0.

En algunas realizaciones, donde los compuestos tienen la Fórmula IIIa, p es 1.

En algunas realizaciones, donde los compuestos tienen la Fórmula IIIa, R^Z es H,

alquilo C₁₋₄ o arilo C₆₋₁₀- alquilo C₁₋₄, donde dichos alquilo C₁₋₄ y arilo C₆₋₁₀- alquilo C₁₋₄ cada uno se sustituye opcionalmente con CN, halo, OR^{a1}, o cianoalquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, donde los compuestos tienen la Fórmula IIIa, R^Z es H. En algunas realizaciones, donde los compuestos tienen la Fórmula IIIa, m es 0. En algunas realizaciones, donde el compuesto de la invención es un compuesto de la Fórmula IIIb:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

el anillo A es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

el anillo C es (1) arilo C₆₋₁₀, (2) cicloalquilo C₃₋₁₀, (3) heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, o (4) heterocicloalquilo de 4-20 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

L es alquilenio C₁₋₄, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR⁷-, O, NR⁷, -S(O)₂-, -S(O)-, o -S(O)₂NR⁷-;

cada R¹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ -alquilo C₁₋₄ -, cicloalquilo C₃₋₁₀ -alquilo C₁₋₄ -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ -, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ -, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, y S(O)₂NR^cR^d, donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ -

alquilo C₁₋₄ -, cicloalquilo C₃₋₁₀ -alquilo C₁₋₄ -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ -, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ - cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, y S(O)₂NR^cR^d;

R^Z es halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ - alquilo C₁₋₄ -, cicloalquilo C₃₋₁₀ - alquilo C₁₋₄ -, (heteroarilo de 5-10 miembros)- alquilo C₁₋₄ -, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- alquilo C₁₋₄ -, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} o S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ - alquilo C₁₋₄ -, cicloalquilo C₃₋₁₀ - alquilo C₁₋₄ -, (heteroarilo de 5-10 miembros)- alquilo C₁₋₄ - y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- alquilo C₁₋₄ - cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

cada R² se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, CN, OR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, donde dicho alquilo C₁₋₆ se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

donde cada R² se sustituye en cualquier átomo de carbono que forme anillos del anillo de azetidina que se muestra en la Fórmula IIIa o del anillo de piperidina que se muestra en la Fórmula IIIb, excepto por el átomo de carbono que forma anillos al que se liga R^Z;

cada R^3 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, donde dichos alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} - cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^4 es halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, donde dichos alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} - cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^5 y R^6 están seleccionados cada uno independientemente de H, halo, CN, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , y $-(alquilo\ C_{1-4})-OR^{a4}$;

R^7 es H o alquilo C_{1-4} ;

cada R^a , R^b , R^c , R^d , R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , y R^{d3} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, donde dichos alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} -, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} - se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

o cualquier R^c y R^d junto con el átomo N al cual están ligados forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, donde dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilos de 5-6 miembros se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

o cualquier R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo N al cual están ligados forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 3-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

$S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, donde dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilo de 5-6 miembros se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$,

o cualquier R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo N al cual están ligados forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, donde dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$,

o cualquier R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo N al cual están ligados forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, donde dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , y R^{d4} está seleccionado independientemente de H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , y alquinilo C_{2-4} , donde dichos alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , y alquinilo C_{2-4} se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;

o cualquier R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo N al cual están ligados forman un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;

cada R^e , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} , R^{e4} y R^{e5} está seleccionado independientemente de H, alquilo C_{1-4} y CN;

cada R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , R^{d5} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

cada R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} y R^{d6} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , y alquinilo C_{2-4} , donde dichos alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} y alquinilo C_{2-4} cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;

cada R^{e6} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} y CN;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1, 2 o 3;

p es 0, 1, 2 o 3; y

q es 0, 1 o 2;

donde, en la Fórmula IIIb, cuando q es 0 y L es $S(O)_2$, entonces, el anillo C es diferente de tienilo.

En algunas realizaciones, donde el compuesto contiene la Fórmula IIIb, q es 1.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, el anillo A es fenilo.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, n es 0.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, n es 1.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, n es 2.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, cada R^1 se selecciona independientemente de halo y $-O-(\text{alquil } C_{1-6})$.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, cada R^1 se selecciona independientemente de F y metoxi.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, tanto R^5 como R^6 son H.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo C_{1-4} .

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, R^5 es H y R^6 es metilo.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, L es $-CH_2-$.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, L es $-C(=O)-$.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, L es $-S(O)_2-$.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, el anillo C es fenilo.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, el anillo C es cicloalquilo C_{3-7} monocíclico.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, el anillo C es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, el anillo C es heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, que comprende carbono 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, el anillo C es pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo o piridazinilo.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, el anillo C es heterocicloalquilo de 4-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, el anillo C es piperidinilo, pirolidinilo, azetidinilo o piperazinilo.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, el anillo C es piperidinilo, pirolidinilo o piperazinilo.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, R^4 es alquilo C_{1-6} , halo, $NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, CN, $-(\text{alquil } C_{1-6})-CN$, $-OR^{a3}$ o $-(\text{alquil } C_{1-6})-OR^{a3}$.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, R^4 es C_{1-6} , halo, $NR^{c3}R^{d3}$ o $C(O)OR^{a3}$.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, R^4 es

$C(O)OR^{a3}$.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, p es 0.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, R^Z es alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-10 miembros)- alquilo C_{1-4} - o arilo C_{6-10} - alquilo C_{1-4} , donde dichos alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-10 miembros)- alquilo C_{1-4} - y arilo C_{6-10} - alquilo C_{1-4} cada uno se sustituye opcionalmente con CN, halo, OR^{a1} , $C(O)OR^{a1}$ o cianoalquilo C_{1-4} .

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, R^Z es alquilo C_{1-4} o arilo C_{6-10} - alquilo C_{1-4} , donde dichos alquilo C_{1-4} y arilo C_{6-10} - alquilo C_{1-4} cada uno se sustituye opcionalmente con CN, halo, OR^{a1} o cianoalquilo C_{1-4} .

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, R^Z es alquilo C_{1-4} .

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, R^Z es arilo C_{6-10} - alquilo C_{1-4} - sustituido por fluoro o cianometilo.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, R^Z es alquilo C_{1-4} sustituido por metoxi o CN.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, R^Z es (heteroarilo de 5-10 miembros)- alquilo C_{1-4} - sustituido por metoxi o F.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, R^Z es metilo, cianometilo, metoximetilo, 4-fluorofenilmetilo o 4-(cianometil)fenilmetilo.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, R^Z es metilo, cianometilo, metoximetilo, etoximetilo, 4-fluorofenilmetilo, 3-cianofenilmetilo, 4-cianofenilmetilo, 3-carboxifenilmetilo, 6-metoxipiridin-3-il)metilo, 4-ciano-2-fluorobencilo, (benciloxi)metilo, (ciclobutilmetoxi)metilo, (ciclohexiloxi)metilo, (5-fluoropiridin-2-il)metilo, 4-metoxifenilmetilo, (2-fluorofenoxi)metilo, (3-fluorofenoxi)metilo, (2-cianofenoxi)metilo, (3-cianofenoxi)metilo, (4-cianofenoxi)metilo, (4-ciano-2-fluorofenoxi)metilo, (5-fluoropiridin-2-il)oximetilo, (5-fluoropirimidin-2-il)oximetilo, (3-fluoropiridin-2-il)oximetilo, (6-(metilaminocarbonil)piridin-3-il)oximetilo, (6-(metilaminocarbonil)piridin-2-il)oximetilo o 4-(cianometil)fenilmetil.

En algunas realizaciones, donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, m es 0.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene una configuración *trans* con respecto al grupo ciclopropilo disustituido que se muestra en la Fórmula I (o en cualquiera de las Fórmulas II, IIIa y IIIb).

En algunas realizaciones de los compuestos de las Fórmulas I, II, IIIa o IIIb, la estereoconfiguración del átomo de carbono del grupo ciclopropilo conectado al Anillo A es *R* y la estereoconfiguración del átomo de carbono del grupo ciclopropilo conectado al enlace NH es *S*.

En algunas realizaciones de los compuestos de las Fórmulas I, II, IIIa o IIIb, la estereoconfiguración del átomo de carbono del grupo ciclopropilo conectado al Anillo A es *S* y la estereoconfiguración del átomo de carbono del grupo ciclopropilo conectado al enlace NH es *R*.

En algunas realizaciones de los compuestos de las Fórmulas I, II, IIIa o IIIb, la estereoconfiguración del átomo de carbono del grupo ciclopropilo conectado al Anillo A es *R* y la estereoconfiguración del átomo de carbono del grupo ciclopropilo conectado al enlace NH es *R*.

En algunas realizaciones de los compuestos de las Fórmulas I, II, IIIa o IIIb, la estereoconfiguración del átomo de carbono del grupo ciclopropilo conectado al Anillo A es *S* y la estereoconfiguración del átomo de carbono del grupo ciclopropilo conectado al enlace NH es *S*.

En algunas realizaciones, cada R^a , R^b , R^c y R^d se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} - alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} - alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} - y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- alquilo C_{1-4} -, donde dichos alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} - alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} - alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} - y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- alquilo C_{1-4} - se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$.

En algunas realizaciones, cada R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} y R^{d1} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} - alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} - alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)- alquilo C_{1-4} - y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- alquilo C_{1-4} -, donde dichos alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} - alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} - alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} - y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- alquilo C_{1-4} - se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados

independientemente de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}.

En algunas realizaciones, cada R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ - alquilo C₁₋₄ -, cicloalquilo C₃₋₁₀ - alquilo C₁₋₄ -, (heteroarilo de 5-10 miembros)- alquilo C₁₋₄ - y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- alquilo C₁₋₄ -, donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ - alquilo C₁₋₄ -, cicloalquilo C₃₋₁₀ - alquilo C₁₋₄ -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ - y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- alquilo C₁₋₄ - se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}.

En algunas realizaciones, cada R^a, R^b, R^c y R^d se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ - alquilo C₁₋₄ -, cicloalquilo C₃₋₁₀ - alquilo C₁₋₄ -, (heteroarilo de 5-10 miembros)- alquilo C₁₋₄ - y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- alquilo C₁₋₄ -, donde dichos alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ - alquilo C₁₋₄ -, cicloalquilo C₃₋₁₀ - alquilo C₁₋₄ -, (heteroarilo de 5-10 miembros)- alquilo C₁₋₄ - y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- alquilo C₁₋₄ - se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

En algunas realizaciones, cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ - alquilo C₁₋₄ -, cicloalquilo C₃₋₁₀ - alquilo C₁₋₄ -, (heteroarilo de 5-10 miembros)- alquilo C₁₋₄ - y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- alquilo C₁₋₄ -, donde dichos alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ - alquilo C₁₋₄ -, cicloalquilo C₃₋₁₀ - alquilo C₁₋₄ -,

(heteroarilo de 5-10 miembros)- alquilo C_{1-4} - y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- alquilo C_{1-4} - se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} .

En algunas realizaciones, cada R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} y R^{d3} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)- alquilo C_{1-4} - y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- alquilo C_{1-4} -, donde dichos alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} - cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} -, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} - y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} .

En algunas realizaciones, cada R^a , R^b , R^c y R^d se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} .

En algunas realizaciones, cada R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} y R^{d1} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} .

En algunas realizaciones, cada R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} y R^{d3} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} .

Se debe apreciar que ciertas características de la invención, que por motivos de claridad se describen en el contexto de realizaciones separadas, también se pueden ofrecer juntas en una sola realización. Por el contrario, varias características de la invención, que por razones de brevedad se describen en el contexto de una sola realización, también se pueden ofrecer por separado o en cualquier subcombinación que sea apropiada.

A menos que se indique lo contrario, los enlaces flotantes que crucen un resto de anillos en cualquier estructura o fórmula que se muestre aquí están previstos para que el enlace se pueda conectar a cualquier átomo que forme anillos del grupo del anillo. Por ejemplo, cuando el anillo A de la Fórmula I es un grupo naftilo, el sustituyente del R^1 , si está presente, se puede sustituir en cualquiera de los dos anillos que forman el grupo naftilo.

Con respecto a la conexión del grupo L, los grupos enumerados como opciones para L no están previstos que tengan direccionalidad. Por ejemplo, cuando L es $-C(=O)NR^7-$, se supone que incluye tanto $-C(=O)NR^7-$ como $-NR^7C(=O)-$.

Tal como se utiliza en la presente, la frase “se sustituye opcionalmente” significa que está sustituido o que no está sustituido. Tal como se usa en la presente, el término “sustituido” significa que un átomo de hidrógeno se eliminó y sustituyó por un sustituyente. Se debe comprender que la sustitución de un determinado átomo está limitado por la valencia. En todas las definiciones, el término “C_{i-j}” indica un rango que incluye los puntos de equivalencia, donde i y j son números enteros e indican la cantidad de carbonos. Los ejemplos incluyen C₁₋₄, C₁₋₆ y similares.

La expresión “de z miembros” (donde z es un número entero) generalmente describe la cantidad de átomos que forman anillos en un resto cuya cantidad de átomos que forman anillos es z. Por ejemplo, el piperidinilo es un ejemplo de un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros, el pirazolilo es un ejemplo de un anillo de heteroarilo de 5 miembros, el piridilo es un ejemplo de un anillo de heteroarilo de 6 miembros y el 1, 2, 3, 4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un anillo de grupo cicloalquilo de 10 miembros.

El término “carbono” hace referencia a uno o más átomos de carbono.

Tal como se utiliza en la presente, el término “alquilo C_{i-j}”, utilizado por separado o junto con otros términos, se refiere a un grupo de hidrocarburos saturados que puede ser de cadena recta o ramificado y que tiene de i a j carbonos. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono o de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de los restos alquilo incluyen, de modo no taxativo, grupos químicos como el metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo y *t*-butilo.

Tal como se usa en la presente, el término “alquilenilo C_{i-j}”, utilizado por separado o junto con otros términos, se refiere a un grupo de hidrocarburos con enlace saturado (por ejemplo, divalente) que puede ser de cadena recta o ramificado y que tiene de i a j carbonos. En algunas realizaciones, el grupo alquilenilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono o de 1 a 3 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos de los restos alquilo incluyen, de modo no taxativo, a grupos químicos como el metileno, etileno, 1,1-etileno, 1,2-etileno, 1,3-propileno, 1,2-propileno, 1,1-propileno, isopropileno y similares.

Tal como se usa en la presente, el término “alcoxi C_{i-j}”, utilizado por separado o junto con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula -O-alquilo, donde el grupo alquilo tiene de i a j carbonos. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi y propoxi (por ejemplo, *n*-propoxi e isopropoxi). En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, el término “alquenilo C_{i-j}”, utilizado por separado o junto con otros términos, se refiere a un grupo de hidrocarburos no saturados que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono y de i a j carbonos. En algunas

realizaciones, el resto alqueniilo contiene de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueniilos incluyen, de modo no taxativo, etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-butenilo, sec-butenilo y similares.

Tal como se usa en la presente, el término “alquinilo C_{i-j}”, utilizado por separado o junto con otros términos, se refiere a un grupo de hidrocarburos no saturados que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono y de *i* a *j* carbonos. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, de modo no taxativo, etinilo, propin-1-il, propin-2-il y similares. En algunas realizaciones, el resto alquinilo contiene de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, el término “alquilamino C_{i-j}”, utilizado por separado o junto con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula -NH(alquilo), donde el grupo alquilo tiene de *i* a *j* átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilamino incluyen metilamino, etilamino y similares.

Tal como se usa en la presente, el término “dialquil-C_{i-j}amino”, utilizado por separado o junto con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula -N(alquilo)₂, donde cada uno de los dos grupos alquilo tiene, independientemente, de *i* a *j* átomos de carbono. En algunas realizaciones, cada grupo alquilo tiene, independientemente, de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo dialquilamino es -N(alquil C₁₋₄)₂ como, por ejemplo, dimetilamino o dietilamino.

Tal como se usa en la presente, el término “alquiltio C_{i-j}”, utilizado por separado o junto con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula -S-alquilo, donde el grupo alquilo tiene de *i* a *j* átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquiltio es alquiltio C₁₋₄ como, por ejemplo, metiltio o etiltio.

Tal como se usa en la presente, el término “amino”, utilizado por separado o junto con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula -NH₂.

Tal como se usa en la presente, el término “arilo”, utilizado por separado o junto con otros términos, se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, que tengan 2 anillos fusionados) como por ejemplo, de modo no taxativo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y similares. En algunas realizaciones, el arilo es arilo C₆₋₁₀. En algunas realizaciones, el grupo arilo es un anillo naftaleno o fenilo. En algunas realizaciones, el grupo arilo es fenilo.

Tal como se usa en la presente, el término “carbonilo”, utilizado por separado o junto con otros términos, se refiere a un grupo -C(O)-.

Tal como se usa en la presente, el término “cianoalquilo C_{i-j}”, utilizado por separado o junto con otros términos, se refiere a un grupo alquilo sustituido por un

grupo CN.

Tal como se usa en la presente, el término “cicloalquilo C_{i-j} ”, utilizado por separado o junto con otros términos, se refiere a un resto de hidrocarburos cíclicos no aromáticos que tiene de i a j átomos de carbono que forman anillos, que pueden contener opcionalmente uno o más grupos alqueno como parte de la estructura del anillo. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono- o policíclicos (por ejemplo, que tengan 2, 3 o 4 anillos fusionados). En la definición de cicloalquilo también se incluyen los restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tengan un enlace en común con) al anillo cicloalquilo, como por ejemplo, los derivados benzo del ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano y similares. Uno o más de los átomos de carbono que forman el anillo de un grupo cicloalquilo se pueden oxidizar para formar enlaces carbonilos. En algunas realizaciones, el cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquilo C_{5-6} . Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo y similares. Otros ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Tal como se usa en la presente, “haloalcoxi C_{i-j} ”, utilizado por separado o junto con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula $-O$ -haloalquilo que tiene de i a j átomos de carbono. Un ejemplo de grupo haloalcoxi es OCF_3 . Otro ejemplo de grupo haloalcoxi es $OCHF_2$. En algunas realizaciones, el grupo haloalcoxi está solamente fluorado. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo haloalcoxi es haloalcoxi C_{1-4} .

Tal como se usa en la presente, el término “halo”, utilizado por separado o junto con otros términos, se refiere a un átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, I o Br. En algunas realizaciones, “halo” se refiere a un átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, o Br. En algunas realizaciones, el sustituyente del halo es F.

Tal como se usa en la presente, el término “haloalquilo C_{i-j} ”, utilizado por separado o junto con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene de un átomo de halógeno a $2s+1$ átomos de halógeno que pueden iguales o diferentes, donde “ s ” es la cantidad de átomos de carbono del grupo alquilo y donde el grupo alquilo tiene de i a j átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo está solamente fluorado. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo es fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo es trifluorometilo. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1

a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, el término “heteroarilo”, utilizado por separado o junto con otros términos, se refiere a un resto de hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, que tenga 2, 3 o 4 anillos fusionados), que tenga uno o más miembros del anillo del heteroátomo seleccionados del nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo del heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1, 2 o 3 miembros del anillo del heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1 miembro del anillo del heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 10 miembros o de 5 a 6 miembros. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 5 miembros. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 6 miembros. Cuando el grupo heteroarilo tiene más de un miembro del anillo del heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los átomos de nitrógeno del/de los anillo/s del grupo heteroarilo se pueden oxidizar para formar N-óxidos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, de modo no taxativo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, azolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzisoxazolilo, imidazo[1, 2-b]tiazolilo, purinilo, triazinilo y similares.

Un heteroarilo de 5 miembros es un grupo heteroarilo que tiene cinco átomos que forman anillos donde uno o más de los átomos que forman anillos están seleccionados independientemente de N, O y S. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 5 miembros tiene 1, 2 o 3 miembros del anillo del heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 5 miembros tiene 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 5 miembros tiene 1 miembro del anillo del heteroátomo. Algunos ejemplos de los miembros del anillo del heteroátomo incluyen a CH, N, NH, O y S. Algunos ejemplos de heteroarilos de 5 miembros son tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1, 2, 3-triazolilo, tetrazolilo, 1, 2, 3-tiadiazolilo, 1, 2, 3-oxadiazolilo, 1, 2, 4-triazolilo, 1, 2, 4-tiadiazolilo, 1, 2, 4-oxadiazolilo, 1, 3, 4-triazolilo, 1, 3, 4-tiadiazolilo y 1, 3, 4-oxadiazolilo.

Un heteroarilo de 6 miembros es un grupo heteroarilo que tiene seis átomos que forman anillos donde uno o más de los átomos que forman anillos son N. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 6 miembros tiene 1, 2 o 3 miembros del anillo del heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 6

miembros tiene 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 6 miembros tiene 1 miembro del anillo del heteroátomo. Algunos ejemplos de los miembros del anillo del heteroátomo incluyen CH y N. Algunos ejemplos de heteroarilos de seis miembros son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

Tal como se usa en la presente, el término “heterocicloalquilo”, utilizado por separado o junto con otros términos, se refiere a un sistema de anillo heterocíclico no aromático, que puede contener opcionalmente una o más insaturaciones como parte de la estructura del anillo y que por lo menos tiene un miembro del anillo del heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo del heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1, 2 o 3 miembros del anillo del heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1 o 2 miembros del anillo del heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1 miembro del anillo del heteroátomo. Cuando el grupo heterocicloalquilo tiene más de un heteroátomo en el anillo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de los miembros del anillo del heteroátomo incluyen CH, CH₂, C(O), N, NH, O, S, S(O) y S(O)₂. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono- o policíclicos (por ejemplo, que tengan 2, 3 o 4 anillos fusionados), incluidos los sistemas espiros. En la definición de heterocicloalquilo también se incluyen los restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tengan un enlace en común con) al anillo no aromático, como por ejemplo, 1, 2, 3, 4-tetrahidro-quinolino, dihidrobenzofurano y similares. Los átomos de carbono o heteroátomos del/de los anillo/sdel grupo heterocicloalquilo se pueden oxidizar para formar un grupo de carbonilo, sulfinilo o sulfonilo (u otro enlace oxidizado) o se puede cuaternizar un átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo tiene de 5 a 10 miembros, de 4 a 10 miembros, de 4 a 7 miembros, 5 miembros o 6 miembros. Algunos ejemplos de los grupos heterocicloalquilo incluyen 1, 2, 3, 4-tetrahidro-quinolinilo, dihidrobenzofuranilo, azetidínilo,

azepanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piranilo.

Los compuestos descritos en la presente pueden ser asimétricos (por ejemplo, si tienen uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, como los enantiómeros y los diastereoisómeros, están previstos a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos para preparar formas ópticamente activas a

partir de materiales de inicio inactivos son conocidos en la técnica, como la resolución de mezclas racémicas o la síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en la presente y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

Cuando los compuestos de la invención contienen un centro quiral, los compuestos pueden ser cualquiera de los estereoisómeros posibles. En los compuestos con un único centro quiral, la estereoquímica del centro quiral puede ser (R) o (S). En los compuestos con dos centros quirales, la estereoquímica de los centros quirales puede ser cada una independientemente (R) o (S), de modo que la configuración de los centros quirales puede ser (R) y (R), (R) y (S); (S) y (R) o (S) y (S). En los compuestos con tres centros quirales, la estereoquímica de cada uno de los tres centros quirales puede ser cada una independientemente (R) o (S), de modo que la configuración de los centros quirales puede ser (R), (R) y (R); (R), (R) y (S); (R), (S) y (R); (R), (S) y (S); (S), (R) y (R); (S), (R) y (S); (S), (S) y (R); o (S), (S) y (S).

La resolución de las mezclas racémicas de los compuestos se puede realizar mediante cualquiera de los distintos métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, un método incluye la recrystalización fraccionada mediante el uso de un ácido de resolución quiral, que es un ácido orgánico, ópticamente activo, formador de sales. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recrystalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los distintos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos, como el β ácido alcanforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de recrystalización fraccionada incluyen formas estereoisoméricamente puras de α metilbenzilamina (por ejemplo, las formas S y R o las formas diastereoisoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1, 2-diaminociclohexano y similares.

La resolución de las mezclas racémicas también se puede realizar mediante la elución en una columna con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición adecuada del solvente de la elución puede ser determinada por un experto en la técnica.

Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas son el resultado del cambio de un enlace único por un enlace

doble adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos, que son estados de protonación isoméricos con la misma fórmula empírica y carga total. Algunos ejemplos de los tautómeros prototrópicos incluyen pares cetona – enol, pares amida - ácido imídico, pares lactama – lactima, pares amida - ácido imídico, pares enamina – imina y formas anulares donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, como por ejemplo, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H- 1, 2, 4-triazol, 1H- y 2H- isoindol y 1H- y 2H-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o encerradas estéricamente en una forma mediante la sustitución correcta.

Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los átomos de isótopos que aparezcan en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen a los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número másico.

Se pretende que el término “compuesto” tal como se usa en la presente incluya todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras presentadas. Los compuestos que se identifican en la presente por nombre o estructura como una forma tautomérica particular están previstos para incluir otras formas tautoméricas a menos que se especifique lo contrario (por ejemplo, en el caso de los anillos de purina, a menos que se indique lo contrario, cuando el nombre o la estructura del compuesto tiene el tautómero 9H, se entiende que el tautómero 7H también está comprendido).

Todos los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de estos se pueden encontrar junto con otras sustancias, como el agua y solventes (por ejemplo, hidratos y solvatos) o se pueden aislar.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, o las sales de los mismos, están aislados sustancialmente. “Aislado sustancialmente” quiere decir que el compuesto está por lo menos parcial o sustancialmente separado del ambiente en que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en un compuesto de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen por lo menos alrededor de 50%, por lo menos alrededor de 60%, por lo menos alrededor de 70%, por lo menos alrededor de 80%, por lo menos alrededor de 90%, por lo menos alrededor de 95 %, por lo menos alrededor de 97%, o por lo menos alrededor de 99% por peso de los compuestos de la invención o sales de los mismos. Los métodos para aislar los compuestos y sus sales son rutinarios en la técnica.

La frase “farmacéuticamente aceptable” se emplea en la presente para hacer

referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para utilizar en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional con un índice de beneficio/riesgo razonable.

Las expresiones “ambiente” y “temperatura ambiente” tal como se usa en la presente, se entienden en la técnica, y en general hacen referencia, por ejemplo, a una temperatura de reacción, que está cercana a la temperatura de la habitación donde la reacción se lleva a cabo, por ejemplo, una temperatura de alrededor de 20 °C a 30 °C,.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Tal como se usa en la presente, “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a los derivados de los compuestos descritos, donde el compuesto parental se modifica al convertir un ácido existente o grupo base a su forma de sal. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, de modo no taxativo, sales ácidas u orgánicas de residuos básicos, como las aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, como los ácidos carboxílicos y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos no tóxicos inorgánicos u orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido a través de métodos químicos convencionales. Por lo general, tales sales se pueden preparar al hacer reaccionar el ácido libre o las formas base de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido adecuada en agua o en un solvente orgánico o en una mezcla de ambos; generalmente, se prefieren los medios no acuosos, como el éter, el acetato de etilo, los alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol o butanol) o acetonitrilo (MeCN). Las listas de las sales adecuadas se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et ál., *J. Pharm. Sci.*, **1977**, 66(1), 1-19, y en Stahl et ál., *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002).

Es posible que las siguientes abreviaturas se usen en la presente: AcOH (ácido acético); Ac₂O (anhídrido acético); ac. (acuoso); atm. (atmósfera/s); Boc (*t*-butoxicarbonilo); BOP (hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilo)tris(dimetilamino)fosfonio); br (amplio); Cbz (carboxibenzilo); calc. (calculado); d (doble); dd (doble de dobles); DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene); DCM (diclorometano); DIAD (*N*, *N'*-diisopropilo azidodicarboxilato); DIEA (*N*,*N*-

diisopropiletilamina); DIPEA (*N*, *N*-diisopropiletilamina); DMF (*N*, *N*-dimetilformamida); EA (acetato de etilo); Et (etilo); EtOAc (acetato de etilo); g (gramo/s); h (hora/s); HATU (hexafluorofosfato de *N*, *N*, *N'*, *N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio); HCl (ácido hidroclicó); HPLC (cromatografía líquida de alta eficacia); Hz (hertz); J (constante de acoplamiento); LCMS (cromatografía líquida – espectrometría de masas); m (múltiple); M (molar); *m*CPBA (3-ácido cloroperoxibenzoico); MS (espectrometría de masas); Me (metilo); MeCN (acetonitrilo); MeOH (metanol); mg (miligramo/s); min. (minuto/s); ml (mililitro/s); mmol (milimol/es); N (normal); nM (nanomolar); NMP (N-metilpirrolidinona); NMR (espectroscopía de resonancia magnética nuclear); OTf (trifluorometanosulfonato); Ph (fenilo); pM (picomolar); RP-HPLC (cromatografía líquida de alta eficacia en fase reversa); s (singlete); t (triplete o terciario); TBS (terc-butildimetilsililo); terc (terciario); tt (triplete de tripletes); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); µg (microgramo/s); µl (microlitro/s); µM (micromolar); wt % (porcentaje en peso).

Síntesis

Los compuestos de la invención, incluidas las sales de los mismos, se pueden preparar con técnicas conocidas de síntesis orgánica y se pueden sintetizar por medio de cualquiera de las numerosas vías sintéticas posibles.

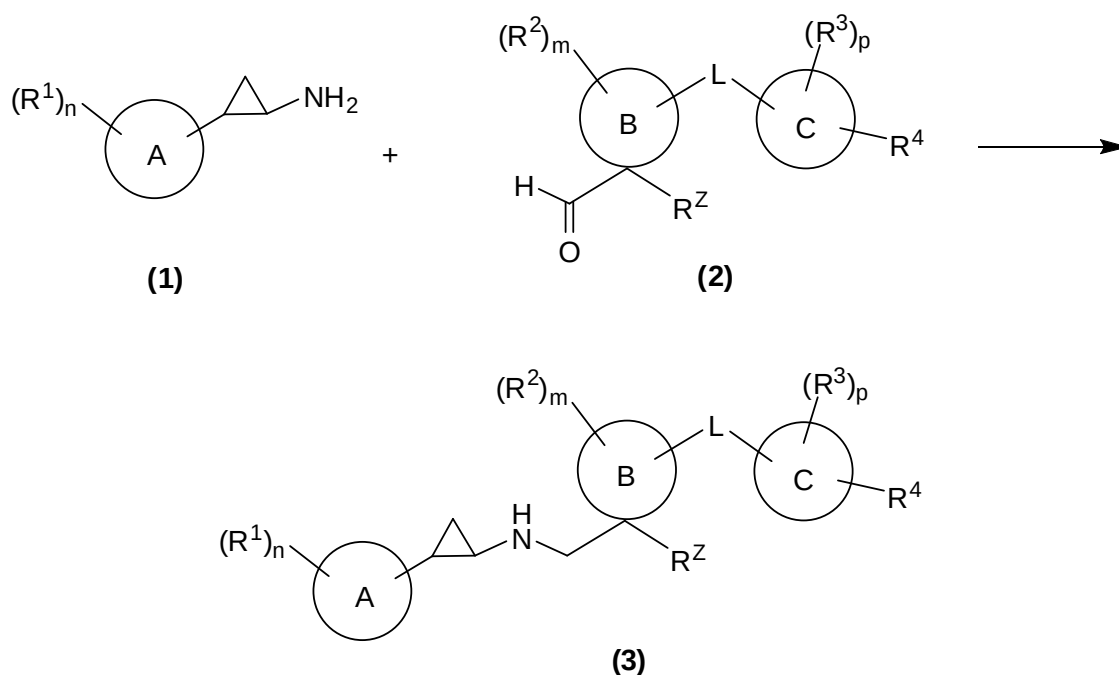
Las reacciones para preparar los compuestos de la invención se pueden realizar en solventes adecuados que un experto en la técnica de la síntesis orgánica puede seleccionar rápidamente. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de inicio (reactantes), los intermediarios o los productos que están a la temperatura en la que se realiza la reacción, por ejemplo, temperaturas que pueden variar entre la temperatura de congelamiento del solvente y la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción determinada puede realizarse en un solvente o en una mezcla de más de un solvente. Según la etapa particular de la reacción, un experto en la técnica puede seleccionar los solventes adecuados para una reacción determinada.

La preparación de los compuestos de la invención pueden incluir la protección y la desprotección de varios grupos químicos. Un experto en la técnica puede determinar rápidamente la necesidad de protección o desprotección y la selección de los grupos protectores adecuados. La química de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en P. G. M. Wuts y T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (2006), que se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad. Los grupos protectores se suelen representar con la abreviatura “GP” en los esquemas

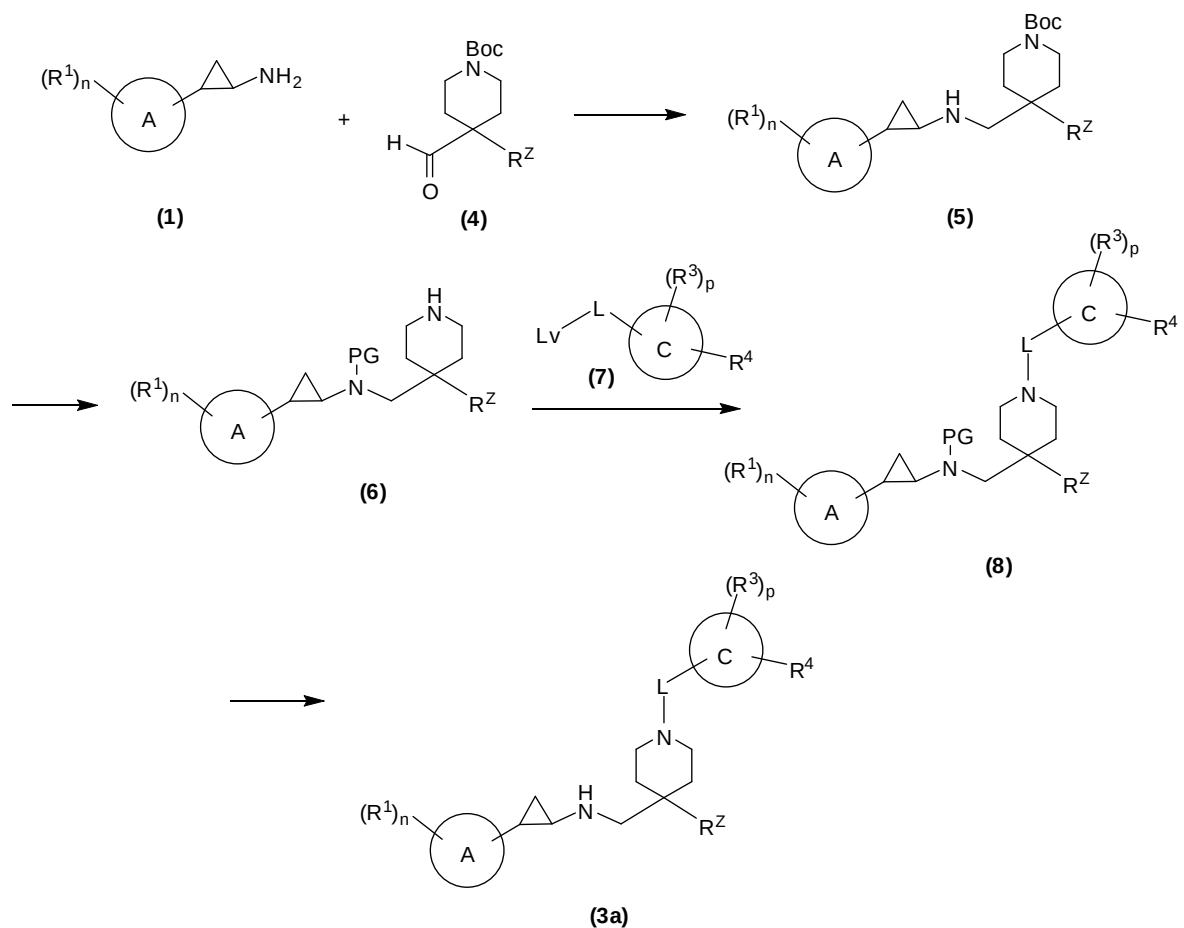
sintéticos.

Las reacciones se pueden controlar con cualquier método adecuado reconocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto se puede controlar con técnicas espectroscópicas, como la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo: ^1H o ^{13}C), la espectroscopia infrarroja, la espectrofotometría (por ejemplo: UV-visible), el espectrómetro de masas o con métodos cromatográficos, como la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC), la cromatografía líquida con espectrometría de masas (LCMS) o la cromatografía en capa fina (CCF). Los expertos en la técnica pueden purificar los compuestos mediante distintos métodos, como la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) (*“Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”* Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. *Combi. Chem.* **2004**, 6(6), 874-883, que se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad) y la cromatografía de fase normal con gel de sílice.

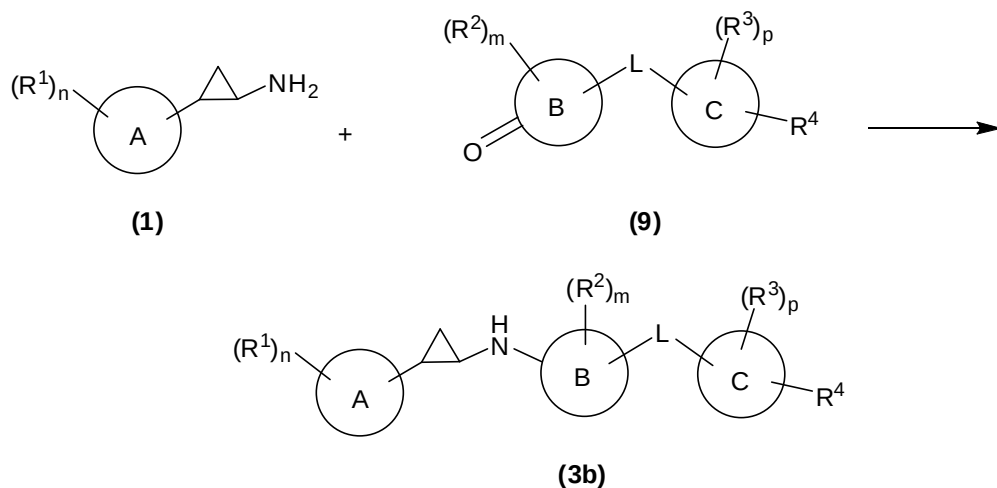
Los compuestos de la fórmula **3** se pueden preparar con los métodos resumidos en el **Esquema 1**. La aminación reductora de los compuestos de la fórmula **1** y los aldehídos de la fórmula **2** en un solvente adecuado, como DCM, mediante el uso de un agente reductor tal como, de modo no taxativo, triacetoxiborohidruro de sodio, opcionalmente, en la presencia de un ácido, como el ácido acético, puede dar como resultado compuestos de la fórmula **3**. Si alguno de los grupos funcionales del compuesto **1** o **2** están protegidos para evitar cualquier reacción secundaria, se puede realizar un paso subsiguiente de desprotección para obtener el producto final de la fórmula **3**. Las condiciones de desprotección se pueden encontrar en la bibliografía o detalladas en los ejemplos específicos descritos a continuación. Los materiales de inicio de la fórmula **1** o **2** están disponibles comercialmente o se pueden preparar como se describe en la presente o siguiendo los métodos descritos en la bibliografía.

Esquema 1

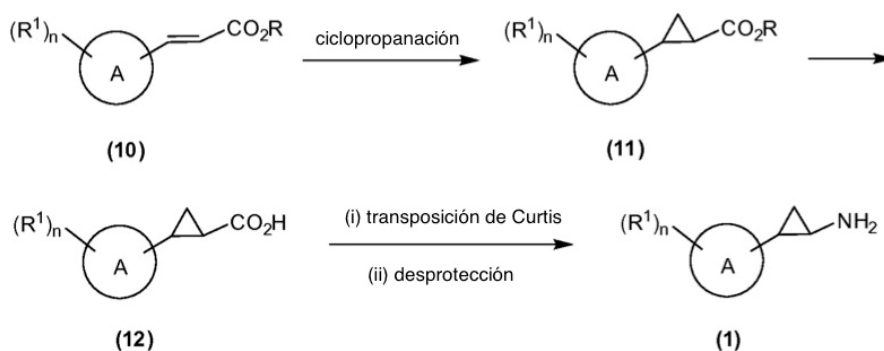
Opcionalmente, los compuestos de la fórmula **3a** se pueden preparar con métodos como se resume en el **Esquema 2** a partir de los aldehídos de la fórmula **4**, que están comercialmente disponibles o que se pueden preparar como se describe en la presente o en la bibliografía. La aminación reductora de los derivados de la ciclopropilamina de la fórmula **1** con aldehído **4** empleando condiciones similares a las que se describen en el **Esquema 1** puede generar compuestos de la fórmula **5**. Entonces, el grupo amino libre del compuesto **5** se puede proteger con un grupo protector adecuado, como el trifluoroacetil (CF₃CO), Cbz o el aliloxycarbonil (Aloc) seguido de la extracción selectiva del grupo protector Boc con ácido, lo que puede dar como resultado los compuestos de la fórmula **6**. El desplazamiento del grupo saliente Lv (Lv es Cl, OMs, etc.) en los compuestos de la fórmula **7** a través de la piperidina en el compuesto **6** en presencia de una base adecuada, como la DIEA, puede generar compuestos de la fórmula **8**, la cual se puede desproteger para poder obtener los compuestos de la fórmula **3a**.

Esquema 2

Los compuestos de la fórmula **3b** se pueden preparar con el método resumido en el **Esquema 3**, es decir, a partir de los compuestos de la fórmula **1** y la fórmula **9** mediante la aminación reductora en un solvente adecuado como DCM o THF y mediante el uso de un agente reductor tal como, de modo no taxativo, triacetoxiborohidruro de sodio, opcionalmente, en presencia de un ácido, como el ácido acético. Si alguno de los grupos funcionales del compuesto **1** o **9** está protegido para evitar las reacciones secundarias, se puede realizar un paso subsiguiente de desprotección para obtener el producto final de la fórmula **3b**.

Esquema 3

Los derivados de la ciclopropilamina de la fórmula **1** se pueden preparar con los métodos resumidos en el **Esquema 4**, a partir de los derivados de acrilato de la fórmula **10** (R es alquilo, como etilo) que están disponibles comercialmente o se pueden preparar con los métodos que se indican tanto en la presente como en la bibliografía. La ciclopropanación del compuesto **10** en las condiciones estándar, como la reacción Corey-Chaykovsky, puede dar como resultado los derivados del ciclopropilo de la fórmula **11**. El éster se puede saponificar para producir ácidos de la fórmula **12**, que pueden estar sujetos a condiciones de transposición de Curtius estándar seguidas de desprotección para obtener derivados de ciclopropilamina de la fórmula **1**.

Esquema 4*Métodos de uso*

Los compuestos de la invención son inhibidores de la LSD1 y, por lo tanto, son

útiles para tratar enfermedades y trastornos asociados con la actividad de la LSD1. Cualquiera de los compuestos de la invención, incluidas todas sus realizaciones, se pueden utilizar para los usos que se describen en la presente.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son selectivos para la LSD1 y no para la LSD2, es decir, los compuestos inhiben o se ligan a la LSD1 con mayor afinidad o potencia que a la LSD2. En general, la selectividad puede ser al menos 5 veces mayor, al menos 10 veces mayor, al menos 20 veces mayor, al menos 50 veces mayor, al menos 100 veces

mayor, al menos 200 veces mayor, al menos 500 veces mayor o al menos 1000 veces mayor.

Al ser inhibidores de la LSD1, los compuestos de la invención son útiles para tratar enfermedades y trastornos mediados por la LSD1. Las frases “enfermedad mediada por la LSD1” o “trastorno mediado por la LSD1” hacen referencia a cualquier enfermedad o afección que se asocie con la actividad o expresión de la LSD1 o en la que la LSD1 desempeñe una función. Por tanto, los compuestos de la invención se pueden emplear para tratar o disminuir la gravedad de las enfermedades y afecciones en las que se sepa que la LSD1 desempeña una función.

Las enfermedades y afecciones que se pueden tratar con los compuestos de la invención son, por lo general, cánceres, inflamaciones, enfermedades autoinmunes, patogénesis virales, hemoglobinopatías beta y otras enfermedades asociadas con la actividad de la LSD1.

Según la presente invención, los tipos de cáncer que se pueden tratar con compuestos son, por ejemplo, los cánceres hematológicos, sarcomas, cánceres pulmonares, gastrointestinales, del tracto genitourinario, hepáticos, óseos, del sistema nervioso, ginecológicos y de la piel.

Los ejemplos de cáncer hematológico incluyen los linfomas y las leucemias, como la leucemia linfocítica aguda (LLA), la leucemia mieloide aguda (LMA), la leucemia promielocítica aguda (LPA), la leucemia linfocítica crónica (LLC), la leucemia mieloide crónica (LMC), el linfoma difuso de células B (DLBCL), el linfoma de células del manto, el linfoma no Hodgkin (incluye el LNH recurrente o resistente y folicular recurrente), el linfoma de Hodgkin, los síndromes mieloproliferativos (por ejemplo: mielofibrosis primaria (MP), policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE)), el síndrome mielodisplásico (SMD) y el mieloma múltiple.

Los ejemplos de sarcomas incluyen, por ejemplo, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, angiosarcoma, fibrosarcoma, liposarcomas, mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma, hamartoma y teratoma.

Los ejemplos de cáncer de pulmón incluyen, por ejemplo, carcinoma de pulmón no

microcítico (CPNM), carcinoma broncogénico (de células escamosas, de células pequeñas indiferenciadas, de células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquial), adenoma bronquial, hamartoma condromatoso y mesotelioma.

Los ejemplos de cáncer gastrointestinal incluyen, por ejemplo, cánceres de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), de estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), de páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), de intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), de intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosos, hamartoma, leiomioma) y cáncer colorrectal.

Los ejemplos de cáncer del tracto genitourinario incluyen, por ejemplo, los cánceres de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma]), de vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), de próstata (adenocarcinoma, sarcoma) y de testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, lipoma).

Los ejemplos de cáncer hepático incluyen, por ejemplo, hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular y hemangioma.

Los ejemplos de cáncer óseo incluyen, por ejemplo, sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma de células grandes maligno, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células grandes.

Los ejemplos de cáncer del sistema nervioso incluyen, por ejemplo, los cánceres de cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), de meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), de cerebro (astrocitoma, meduoblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos) y de médula espinal (neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma), así como también neuroblastoma y enfermedad de Lhermitte Duclos.

Los ejemplos de cáncer ginecológico incluyen, por ejemplo, los cánceres de útero (carcinoma endometrial), de cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical precancerosa), de ovarios (carcinoma ovárico (cistadenocarcinoma seroso,

cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma sin clasificar), tumores de teca-granulosa, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), de vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), de vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides (rabortomiosarcoma embrionario) y de trompas de Falopio (carcinoma).

Los ejemplos de cáncer de piel incluyen, por ejemplo, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunar nevo displásico, lipoma, angioma, dermatofibroma y los queloides.

Los compuestos de la invención también se pueden emplear para tratar aquellos tipos de cáncer en los que la LSD1 pueda estar sobre expresada, como por ejemplo en el cáncer de mama, de próstata, de cabeza y cuello, de laringe, de boca y de tiroides (por ejemplo: cáncer papilar tiroideo).

Los compuestos de la invención también se pueden emplear para tratar enfermedades genéticas, como el síndrome de Cowden y el síndrome de Bannayan-Zonana.

Los compuestos de la invención también se pueden emplear para tratar enfermedades virales, como el virus del herpes simple (VHS), el virus varicela-zóster (VVZ), el citomegalovirus humano, el virus de la hepatitis B (VHB) y el adenovirus.

Los compuestos de la invención también se pueden emplear para tratar hemoglobinopatías beta, como por ejemplo, la beta-talasemia y la anemia falciforme.

Tal como se usa en la presente, el término “contacto” hace referencia a la unión de los grupos indicados en un sistema *in vitro* o *in vivo*. Por ejemplo, el “contacto” de una proteína LSD1 con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, como un ser humano, que tenga la proteína LSD1 o, también, por ejemplo, la introducción de un compuesto de la invención a una muestra que tenga una preparación celular o purificada que contenga la proteína LSD1.

Tal como se usa en la presente, los términos “individuo” o “paciente”, que pueden usarse de manera intercambiable, hacen referencia a cualquier animal, incluidos los mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos o primates y, más preferentemente, seres humanos.

Tal como se usa en la presente, la frase “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de compuesto activo o fármaco que provoca la respuesta biológica o medicinal que un investigador, veterinario, médico u otro clínico busca

en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano.

Tal como se usa en la presente, los términos “tratar” o “tratamiento” hacen referencia a la inhibición de la enfermedad. Por ejemplo, la inhibición de una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que sufre o presenta la patología o la sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo de la patología y/o la sintomatología) o la mejora de la enfermedad; por ejemplo, la mejora de la enfermedad, la afección o el trastorno de un individuo que sufre o presenta la patología o la sintomatología de la enfermedad, la afección o el trastorno (es decir, revertir la patología y/o la sintomatología), como es el caso de reducir la gravedad de la enfermedad.

Tal como se usa en la presente, los términos “prevenir” o “prevención” se refieren a la prevención de la enfermedad. Por ejemplo, la prevención de una enfermedad, una afección o un trastorno de un individuo que pueda estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno, pero que aún no sufre ni presenta la patología ni la sintomatología de la enfermedad.

Politerapias

Los compuestos de la invención se pueden emplear en las politerapias donde el compuesto de la invención se emplee junto con otros tratamientos, como en el caso de la administración de uno o más agentes terapéuticos. Los agentes terapéuticos adicionales suelen ser los que se emplean normalmente en el tratamiento de la afección que se pretende tratar. Los agentes terapéuticos adicionales pueden incluir, por ejemplo, quimioterapia, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, así como también inhibidores de Bcr-Abl, Flt-3, RAF, FAK, JAK, PIM, PI3K para el tratamiento de enfermedades, afecciones o trastornos mediados por LSD1. El o los agentes farmacéuticos adicionales se pueden administrar a un paciente simultánea o secuencialmente.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden emplear junto con un agente terapéutico que se dirija a un regulador epigenético. Los ejemplos de los reguladores epigenéticos incluyen histona-lisina N-metiltransferasas, histona-arginina N-metiltransferasas, desmetilasas de histona, deacetilasas de histona, acetilasas de histona y ADN metiltransferasas. Entre los inhibidores de deacetilasas de histona se incluye, por ejemplo, vorinostat.

Los compuestos de la invención se pueden emplear junto con agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos en el tratamiento de cáncer y de otras enfermedades proliferativas. Los compuestos de la invención también se pueden emplear junto con tratamiento médico, como cirugía o radioterapia, por

ejemplo, rayos gamma, radioterapia de neutrones, radioterapia de electrones, terapia con protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos adecuados incluyen: abaréliz, aldesleukina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, anastrozol, trióxido de arsénico, L-asparaginasa, azacitidina, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bleomicina, bortezomib, busulfán intravenoso, busulfán oral, calusterona, capecitabina, carboplatino, carmustina, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbacina, actinomicina, dalteparina sódica, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, denileucina, denileucina diftitox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, propionato de drostanolona, eculizumab, epirubicina, erlotinib, estramustina, fosfato de etopósido, etopósido, exemestano, citrato de fentanilo, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelina, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa-2a, irinotecán, ditosilato de lapatinib, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolide, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, nandrolona fenpropionato, nelarabina, nofetumomab, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, panitumumab, panobinostat, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed disódico, pentostatina, pipobroman, plicamicina, procarbazona, quinacrina, rasburicasa, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, estreptomicina, sunitinib, maleato de sunitinib, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, mostaza de uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat y zoledronato.

Los compuestos de la invención se pueden emplear junto con ruxolitinib en el tratamiento del cáncer y de otras enfermedades proliferativas.

Los compuestos de la invención se pueden emplear en el tratamiento del cáncer y de otras enfermedades proliferativas junto con terapias dirigidas, que incluyen los inhibidores de la quinasa Janus (Ruxolitinib, selectivo para JAK1), inhibidores de la quinasa Pim, inhibidores de la quinasa PI3 que incluyan inhibidores selectivos de PI3K delta e inhibidores de PI3K delta de amplio espectro, inhibidores de MEK, inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas, inhibidores de b-RAF, inhibidores de mTOR, inhibidores de proteasoma (Bortezomib, Carfilzomib), inhibidores de HDAC (Panobinostat, Vorinostat), inhibidores de ADN metiltransferasas, dexametasona, inhibidores de la familia del bromodominio y del dominio extraterminal e inhibidores de indolamina 2,3 dioxigenasa.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en el tratamiento de

afecciones autoinmunes e inflamatorias junto con corticoesteroides, como la triamcinolona, la dexametasona, la fluocinolona, la cortisona, la prednisolona o la flumetolona.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en el tratamiento de afecciones autoinmunes e inflamatorias junto con un inmunosupresor, como el acetónido de fluocinolona (Retisert®), la rimexolona (AL-2178, Vexol, Alcon) o la ciclosporina (Restasis®).

Los compuestos de la invención se pueden administrar en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias junto con uno o más agentes adicionales seleccionados entre Dehydrex™ (Holles Labs), Civamide (Opko), hialuronato de sodio (Vismed, Lantibio/TRB Chemedica), ciclosporina (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (testosterona, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), ecabet sódico (Senju-Ista), gefarnato (Santen), ácido 15-(s)-hidroxieicosatetraenoico (15(S)-HETE), cevimelina, doxiciclina (ALTY-0501, Alacrity), minociclina, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), ciclosporina A (Nova22007, Novagali), oxitetraciclina (Duramycin, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S, 3S, 4R, 5R)-3, 4-dihidroxi-5-[6-[(3-odofenil)metilamino]purin-9-il]-N-metil-oxolano-2-carbamil, Can-Fite Biopharma), voclosporin (LX212 or LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (análogo de la resolvina sintética, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), rivoglitazona (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Opthalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritin (Senju), rebamipida (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (Universidad de Pennsylvania y Temple University), pilocarpina, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, Novartis), etabonato de loteprednol, rituximab, diquafosol tetrasodio (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), dehidroepiandrosterona, anakinra, efalizumab, micofenolato sódico, etanercept (Embrex®), hidroxiclороquina, NGX267 (TorreyPines Therapeutics) o talidomida.

En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se puede administrar junto con uno o más agentes seleccionados de agentes antibióticos, antivirales, antifúngicos, anestésicos, antiinflamatorios, incluidos los antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, y los agentes antialérgicos. Los ejemplos de medicamentos adecuados incluyen los aminoglucósidos, como la amikacina, la gentamicina, la tobramicina, la estreptomina, la netilmicina y la kanamicina; las fluoroquinolonas, como el ciprofloxacino, la norfloxacina, la ofloxacina, la trovafloxacina, la lomefloxacina, la levofloxacina y la enoxacina; la naftiridina, la sulfamida, la polimixina, el cloranfenicol, la neomicina, la paramomicina, el colistimetato, la bacitracina, la vancomicina, las tetraciclinas, la rifampicina y sus

derivados (“rifampicinas”), la cicloserina, los antibióticos betalactámicos, las cefalosporinas, las anfotericinas, el fluconazol, la flucitosina, la natamicina, el miconazol, el ketoconazol, los corticosteroides, el diclofenaco, el flurbiprofeno, el ketorolaco, el suprofén, la cromolina, la lodoxamida, la levocabastina, la nafazolina, la antazolina, la feniramina o los antibióticos azálidos.

Otros ejemplos de agentes, uno o más de los cuales se pueden combinar con un compuesto, incluyen: un tratamiento para la enfermedad de Alzheimer, como donepezilo y rivastigmina; un tratamiento para la enfermedad de Parkinson, como L-dopa/carbidopa, entacapona, ropinirol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexifenidilo y amantadina; un agente para tratar la esclerosis múltiple (EM), como interferón beta, (por ejemplo: Avonex® y Rebif®), acetato de glatiramer y mitoxantrona; un tratamiento para el asma, como albuterol y montelukast; un agente para tratar la esquizofrenia, como zyprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; un agente antiinflamatorio, como un corticosteroide (como dexametasona o prednisona), un bloqueador de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; un agente inmunomodulador, así como también agentes inmunosupresores, como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato de mofetilo, un interferón, un corticosteroide, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; un factor neurotrófico, como un inhibidor de la acetilcolinesterasa, un inhibidor de la monoaminoxidasa, un interferón, un antiepiléptico, un bloqueador de canales iónicos, riluzol o un agente antiparkinsoniano; un agente para tratar enfermedades cardiovasculares, como un beta bloqueador, un inhibidor de IECA, un diurético, un nitrato, un bloqueador de canales de calcio o una estatina; un agente para tratar enfermedades hepáticas, como un corticosteroide, colestiramina, un interferón y un agente antiviral; un agente para tratar enfermedades de la sangre, como un corticosteroide, un agente antileucémico o un factor de crecimiento; o un agente para tratar enfermedades autoinmunes, como gamma globulina.

Los fármacos biológicos (como los anticuerpos y las citocinas), cuando se emplean como agentes anticancerígenos, se pueden combinar con los compuestos de la invención. Además, los fármacos que modulan el microambiente o las respuestas autoinmunes se pueden combinar con los compuestos de la invención. Algunos ejemplos de estos fármacos son los anticuerpos anti-HER2, anti-CD20, anti-CTLA1, anti-PD-1, anti-PDL1 y otros fármacos inmunoterapéuticos.

Formulación, formas farmacéuticas y administración

Los compuestos de la invención, cuando se emplean como fármacos, pueden

administrarse como composiciones farmacéuticas. Estas composiciones se pueden preparar de un modo conocido en la técnica farmacéutica y se pueden administrar por distintas vías, según el tratamiento conveniente (local o sistémico) y el área que se ha de tratar. La administración puede ser tópica (transdérmica, epidérmica, oftálmica y hacia membranas mucosas, incluidas la intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluidos los métodos con nebulizador; puede ser intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye los siguientes tipos: intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, inyección, infusión o intracraneal (por ejemplo: intratecal o intraventricular). La administración parenteral se puede realizar en dosis de bolo único o, por ejemplo, mediante bomba de perfusión continua. Las composiciones farmacéuticas y las formulaciones de administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, atomizadores, líquidos y polvos. Es probable que los portadores farmacéuticos convencionales, las bases acuosas, de polvo u oleosas, los espesantes y similares sean necesarios o aconsejables.

Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables (excipientes). En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración tópica. Durante la preparación de las composiciones de la invención, el ingrediente activo se suele mezclar con un excipiente, diluir con un excipiente o encerrar en tal excipiente en forma de, por ejemplo, una cápsula, un sachet, un papel u otro contenedor. Cuando el excipiente actúa a modo de diluyente, puede ser sólido, semisólido o líquido, el cual actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Así, las composiciones pueden presentarse en forma de tabletas, comprimidos, polvos, pastillas, sachets, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como sólidos o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta el 10% por peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos estériles envasados.

Durante la preparación de la formulación, el compuesto activo se puede triturar para obtener el tamaño de partícula adecuado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es insoluble sustancialmente, se puede triturar hasta lograr un tamaño de partícula menor que 200 mesh. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de la partícula se puede ajustar con el triturado para lograr una distribución sustancialmente uniforme en la

formulación, por ejemplo, alrededor de 40 mesh.

Los compuestos de la invención se pueden triturar con procedimientos de triturado conocidos, como la molienda húmeda, para obtener el tamaño de partícula correcto para la formación de tabletas y otros tipos de formulaciones. Las preparaciones finamente divididas (nanopartículas) de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, véase solicitud internacional n.º WO 2002/ 000196.

Algunos de los ejemplos de excipientes adecuados son: lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, goma tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y celulosa metilica. Las formulaciones también pueden incluir: agentes lubricantes, como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsificantes y suspensores; agentes conservantes, como parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo; agentes edulcorantes y agentes saborizantes. A través de procedimientos conocidos en la técnica, las composiciones de la invención se pueden formular para lograr la liberación rápida, sostenida o retrasada del ingrediente activo luego de que se le administre al paciente.

Las composiciones se pueden formular en una forma farmacéutica unitaria, en la cual cada dosis contenga de alrededor de 5 a alrededor de 1000 mg (1 g), o con más frecuencia, de alrededor de 100 mg a alrededor de 500 mg del ingrediente activo. La frase "forma farmacéutica unitaria" se refiere a unidades físicamente separadas y que resultan adecuadas como dosis unitarias para seres humanos y otros mamíferos en las cuales cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, junto con un excipiente farmacéutico apropiado.

El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio rango de dosis y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Sin embargo, se comprenderá que la cantidad del compuesto que en realidad se administre estará determinada por un médico, según las circunstancias relevantes, a saber: la afección a ser tratada, la vía de administración escogida, el compuesto efectivamente administrado, la edad, el peso, la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

Para la preparación de las composiciones sólidas, como las tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contenga una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Decir que estas composiciones de preformulación son homogéneas significa que el ingrediente activo se encuentra

de manera uniforme en toda la composición de modo que esta se pueda dividir rápidamente en formas farmacéuticas unitarias (como tabletas, comprimidos y cápsulas) de igual eficacia. Luego, esta preformulación sólida se divide en formas farmacéuticas unitarias del tipo ya descrito que contienen, por ejemplo, alrededor de 0,1 a alrededor de 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

Las tabletas o los comprimidos de la presente invención pueden ser recubiertos o compuestos de otra manera para brindar una forma farmacéutica que cuente con la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o el comprimido puede contener un componente de dosis interno y otro externo; el último puede presentarse en forma de un sobre que cubra al anterior. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que cumple la función de resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno llegue intacto al duodeno o demore en liberarse. Existen muchos materiales que se pueden usar para tales capas o recubrimientos entéricos, entre ellos, algunos ácidos polímeros y mezclas de ácidos polímeros que tienen materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las cuales se pueden incorporar los compuestos y composiciones de la presente invención para administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes saborizados adecuadamente, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles, como el aceite de semilla de algodón, el aceite de sésamo, el aceite de coco o el aceite de cacahuate, así como también elixires y otros vehículos farmacéuticos similares.

Entre las composiciones para la inhalación o insuflación se incluyen las soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos aceptables farmacéuticamente, mezclas de las mismas y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables como se describió antes. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía oral o nasal respiratoria para lograr un efecto local o sistémico. Las composiciones se pueden nebulizar con el empleo de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden inhalar directamente del nebulizador o este último se puede unir a una tienda facial o a una máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones de solución, suspensión o polvo se pueden administrar oral o nasalmente a través de dispositivos que liberen la formulación de un modo adecuado.

Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más portadores convencionales. En algunas realizaciones, los ungüentos pueden contener agua y uno o más portadores hidrófobos seleccionados de, por ejemplo, parafina líquida, alquil éter de polioxietileno, propilenglicol, vaselina blanca y similares. Las composiciones de

los portadores de las cremas pueden estar basadas en agua combinada con glicerol y uno o más componentes, por ejemplo, monoestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo PEG y alcohol cetoestearílico. Los geles se pueden formular con alcohol isopropílico y agua, combinados de modo adecuado con otros componentes, como, por ejemplo, glicerol, hidroxietilcelulosa y similares. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas contienen, como mínimo, al menos 0,1 %, al menos 0,25 %, al menos 0,5 %, al menos 1 %, al menos 2 % o al menos 5 % en peso en el compuesto de la invención. Las formulaciones tópicas pueden estar envasadas adecuadamente en tubos de, por ejemplo, 100 g que pueden acompañarse opcionalmente con las instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, por ejemplo, la psoriasis u otra afección de la piel.

La cantidad de compuesto o composición que se administre al paciente variará según qué se administre, el propósito de la administración (profilaxis o tratamiento), el estado del paciente, el modo de administración y similares. En las aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o por lo menos detener parcialmente los síntomas y complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la condición de la enfermedad que se esté tratando, así como también de la opinión del médico en función de factores como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso, el estado general del paciente y similares.

Las composiciones que se administran al paciente pueden ser en la forma de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones se pueden esterilizar con técnicas convencionales de esterilización o con filtración estéril. Las soluciones acuosas se pueden envasar para uso en la condición en que se encuentran o liofilizadas; la preparación liofilizada se combina con un portador acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones del compuesto será generalmente entre 3 y 11, más preferentemente entre 5 y 9 y aún más preferentemente entre 7 y 8. Se debe comprender que el uso de algunos de los excipientes, portadores o estabilizadores anteriores provocará la formación de sales farmacéuticas.

La dosis terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar según, por ejemplo, el uso específico para el que se realiza el tratamiento, el modo de administración del compuesto, la salud y la afección del paciente y el criterio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en la composición farmacéutica puede variar conforme a algunos factores, como la dosificación, las características químicas (por ejemplo, la hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden presentar en una solución amortiguadora fisiológica y acuosa

con alrededor de 0,1 a 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos rangos típicos de la dosis son de alrededor de 1 µg/kg a alrededor de 1 g/kg del peso corporal por día. En algunas realizaciones, el rango de la dosis es de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 100 mg/kg del peso corporal por día. Es probable que la dosificación dependa de ciertas variables, como el tipo y alcance de la progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto escogido, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse de curvas de dosis-respuesta obtenidas de sistemas de prueba modelo animales o *in vitro*.

Las composiciones de la invención también pueden incluir uno o más agentes farmacéuticos adicionales, como los quimioterapéuticos, los esteroides, los compuestos antiinflamatorios o los inmunosupresores, cuyos ejemplos se enumeraron anteriormente.

Los compuestos de la invención se pueden presentar con o utilizar junto con pruebas diagnósticas con fines terapéuticos. Tal como se usa en la presente, la frase “pruebas diagnósticas con fines terapéuticos” hace referencia a un recurso de diagnóstico útil para la determinación del uso seguro y eficaz de un agente terapéutico. Por ejemplo, se puede usar una prueba diagnóstica con fines terapéuticos para personalizar la dosificación de un agente terapéutico para un determinado sujeto, identificar las subpoblaciones adecuadas para el tratamiento o identificar las poblaciones que no deben recibir un tratamiento en particular por correr mayor riesgo de presentar un efecto secundario grave.

En algunas realizaciones, la prueba diagnóstica con fines terapéuticos se usa para controlar la respuesta del paciente al tratamiento. En algunas realizaciones, la prueba diagnóstica con fines terapéuticos se usa para identificar a un sujeto que probablemente se beneficie con un compuesto o agente terapéutico determinado. En algunas realizaciones, la prueba diagnóstica con fines terapéuticos se usa para identificar a un sujeto con mayor riesgo de presentar efectos secundarios graves producidos por la administración de un agente terapéutico en comparación con un estándar de referencia. En algunas realizaciones, la prueba diagnóstica con fines terapéuticos es una herramienta de diagnóstico *in vitro* o de imagen seleccionada de la lista de recursos de pruebas diagnósticas con fines terapéuticos aprobados o aceptados por la FDA. En algunas realizaciones, la prueba diagnóstica con fines terapéuticos se selecciona de la lista de pruebas que el Centro de Dispositivos y Salud Radiológica ha aceptado o aprobado.

Compuestos marcados y métodos de ensayo

Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos marcados de la invención (marcados con radio, fluorescencia, etc.) que podrían ser útiles no solo en técnicas de imágenes sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para la ubicación y cuantificación del LSD1 en muestras de tejido, incluso humano, y para la identificación de ligandos de LSD1 a través de la inhibición de la unión de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de LSD1 que contienen tales compuestos marcados.

La presente invención incluye además compuestos marcados isotópicamente de la invención. Un compuesto marcado “isotópicamente” o “con radio” es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos se reemplazan o sustituyen por un átomo cuya masa atómica o número másico es diferente de la masa atómica o número másico que suele estar presente en la naturaleza (es decir, naturales). Los radionucleidos adecuados que se pueden incorporar a los compuestos de la presente invención incluyen, de modo no taxativo: ^3H (también escrito como T por el tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionucleido que se incorpora a los compuestos marcados con radio instantáneo dependerá de la aplicación específica del compuesto marcado con radio.

Se debe comprender que un compuesto “marcado” o “marcado con radio” es un compuesto al que se le incorporó por lo menos un radionucleido. En algunas realizaciones, el radionucleido se selecciona del grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br . En algunas realizaciones, el compuesto incorpora 1, 2 o 3 átomos de deuterio.

La presente invención puede incluir además métodos sintéticos para incorporar radioisótopos a los compuestos de la invención. Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos a compuestos orgánicos son muy conocidos en la técnica y al contar con una habilidad común en la técnica se reconocerán rápidamente los métodos aplicables a los compuestos de la invención.

Un compuesto marcado de la invención se puede usar en un ensayo de detección para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, un compuesto de prueba) que está marcado puede evaluarse para determinar su capacidad para unir LSD1 al controlar la variación de su concentración cuando entra en contacto con LSD1, a través del rastreo del marcado. Por ejemplo, un compuesto de prueba (marcado) puede evaluarse para determinar su capacidad para reducir la unión de otro compuesto que se sepa que se une a LSD1 (es decir, un compuesto estándar). Por consiguiente, la capacidad que tiene un compuesto de prueba para competir con el compuesto estándar en la unión a LSD1 tiene una correlación directa con su afinidad de unión. Por el

contrario, en otros ensayos de detección, el compuesto estándar está marcado y los compuestos de prueba no están marcados. Por consiguiente, la concentración del compuesto estándar marcado se controla para evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el de prueba y, de este modo, se determina la afinidad de unión relativa del compuesto de prueba.

La invención se describirá en mayor detalle a través de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos y no tienen el propósito de limitar la invención de modo alguno. Los expertos en la técnica reconocerán rápidamente una variedad de parámetros no críticos que se pueden cambiar o modificar para obtener prácticamente los mismos resultados. Se descubrió que los compuestos de los Ejemplos son inhibidores de LDS1 como se describe a continuación.

EJEMPLOS

A continuación se presentan procedimientos experimentales para los compuestos de la invención. Las purificaciones preparativas de LC-MS de algunos de los compuestos preparados se realizaron en los sistemas de fraccionamiento dirigido por la masa de Waters. La instalación del equipo básico, los protocolos y el software de control que se requieren para la operación de estos sistemas han sido descritos en detalle en la bibliografía. Véase, por ejemplo, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003); y "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004). Los compuestos separados normalmente se sometieron a una cromatografía líquida-espectrometría de masas (LCMS) con método analítico para determinar la pureza en las siguientes condiciones: Instrumento; serie Agilent 1100, LC/MSD, Columna: Waters Sunfire™ C₁₈ tamaño de partícula de 5 µm, 2,1 x 5,0 mm, Soluciones amortiguadoras: fase móvil A: TFA al 0,025 % en agua y fase móvil B: acetonitrilo; gradiente de B al 2 % a 80 % en 3 minutos con velocidad de flujo de 2,0 ml/minuto.

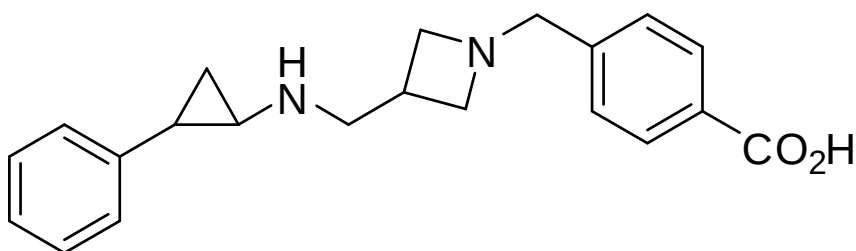
Algunos de los compuestos preparados también se separaron en una escala preparativa mediante cromatografía líquida de alta eficacia en fase reversa (RP-HPLC) con detector MS o cromatografía flash (gel de sílice) como se indica en los Ejemplos. Las condiciones típicas preparatorias de la columna de la cromatografía líquida de alta eficacia en fase reversa (RP-HPLC) son las siguientes:

pH = 2 purificaciones: Waters Sunfire™ C₁₈ tamaño de partícula de 5 µm, columna de 19 x 100 mm, elución con fase móvil A: TFA (ácido trifluoroacético) al 0,1 % en agua y fase móvil B: acetonitrilo; la velocidad de flujo fue de 30 ml/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto con el protocolo Optimización del método específico para compuestos como lo indica la bibliografía [véase “Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]. Normalmente, la velocidad de flujo que se usó con la columna de 30 x 100 mm fue de 60 ml/minuto.

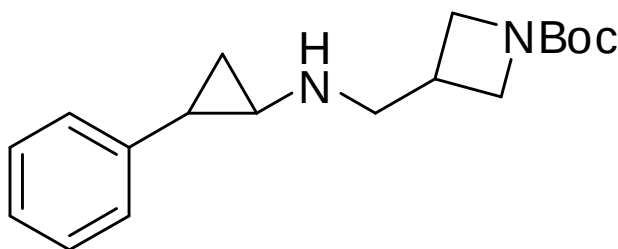
pH = 10 purificaciones: Waters XBridge C₁₈ tamaño de partícula de 5 µm, columna de 19 x 100 mm, elución con fase móvil A: NH₄OH al 0,15 % en agua y fase móvil B: acetonitrilo; la velocidad de flujo fue de 30 ml/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto con el protocolo Optimización del método específico para compuestos como lo indica la bibliografía [véase “Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]. Normalmente, la velocidad de flujo que se usó con la columna de 30 x 100 mm fue de 60 ml/minuto.

Ejemplo 1

Ácido 4-[(3-[[[(trans-2-Fenilciclopropil)amino]metil]azetidín-1-il)metil]benzoico



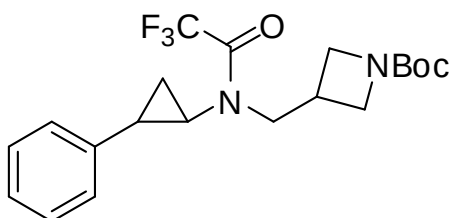
Paso 1: 3-[[[(trans-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo



Para una solución de 3-formilazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (556 mg, 3,00 mmol, Alfa Aesar: n.º de cat H52794) y hidrocloreuro de 2-fenilciclopropanamina

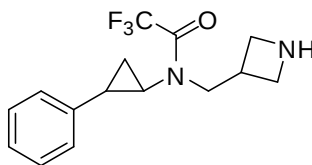
(600 mg, 3,54 mmol, *trans*, *racémica*, J&W PharmLab: n.º de cat 20-0073S, Lote: JW152-128A) en DCM (10 ml) se añadió ácido acético (510 µl, 9,0 mmol). La solución amarilla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y luego se añadió Na(OAc)₃BH (1,9 g, 9,0 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con DCM y se enjuagó con solución saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró. El residuo se purificó en columna de gel de sílice que eluye con EtOAc al 0 a 100 % /Hexanos para obtener el producto deseado (513 g, 57 %) como un aceite amarillo claro. LC-MS calculada para C₁₄H₁₉N₂O₂ (M-^tBu+2H)⁺: m/z = 247,1; hallada: 247,2.

Paso 2: 3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)(trifluoroacetil)amino]metil]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió trietilamina (0,431 ml, 3,09 mmol) a una solución de 3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (187 mg, 0,618 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C y luego, gota a gota, anhídrido trifluoroacético (114 µl, 0,804 mmol). La solución amarilla obtenida se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se inactivó con una solución de NaHCO₃ saturada y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y luego se concentraron. El residuo se purificó en columna de gel de sílice que eluye con EtOAc al 0 a 60 % /Hexanos para obtener el producto deseado (228 mg, 93 %) como un aceite amarillo. LC-MS calculada para C₁₆H₁₈F₃N₂O₃ (M-^tBu+2H)⁺: m/z = 343,1; hallada: 343,2.

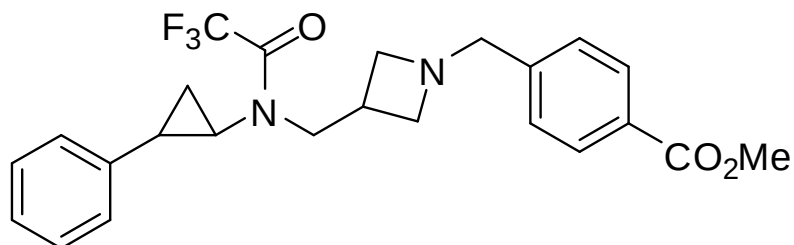
Paso 3: N-(azetidin-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida



Se añadió TFA (3 ml) a una solución de 3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)-(trifluoroacetil)amino]metil]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (228 mg, 0,572

mmol) en DCM (3 ml). La mezcla resultante de color amarillo claro se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró. El residuo se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{15}H_{18}F_3N_2O$ $(M+H)^+$: $m/z = 299,1$; hallada: 299,2.

Paso 4: 4-[(3-[(*trans*-2-fenilciclopropil)(trifluoroacetil)amino]metil]azetidin-1-il)metil]benzoato de metilo



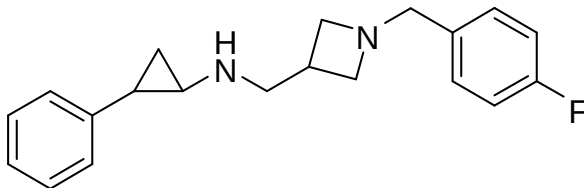
Se añadió K_2CO_3 (50 mg, 0,38 mmol) a una solución de N-(azetidin-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (57 mg, 0,19 mmol) en acetonitrilo (3 ml) seguido de 4-bromometilbenzoato de metilo (52 mg, 0,23 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h, luego se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y luego se concentraron. El residuo se purificó en columna de gel de sílice que eluye con EtOAc al 0 a 60% /Hexanos para obtener el producto deseado (27 mg, 32 %) como un aceite transparente. LC-MS calculada para $C_{24}H_{26}F_3N_2O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 447,2$; hallada: 447,2.

Paso 5: Ácido 4-[(3-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidin-1-il)metil]benzoico

Se añadió hidróxido de sodio 0,5 M en agua (1,2 ml, 0,6 mmol) a una solución de 4-[(3-[(*trans*-2-fenilciclopropil)-(trifluoroacetil)amino]metil]azetidin-1-il)metil]benzoato de metilo (27 mg, 0,06 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (1 ml). La mezcla resultante se calentó a 50 °C y se agitó durante 1 h, momento en el cual la LC-MS indicó que la reacción estaba lista para obtener el producto deseado. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con MeOH y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto en la forma de la sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculada para $C_{21}H_{25}N_2O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 337,2$; hallada: 337,2.

Ejemplo 2

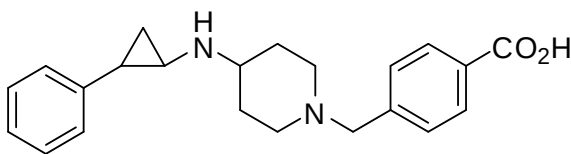
N-{{1-(4-Fluorobencil)azetidin-3-il}metil}-trans-2-fenilciclopropanamina



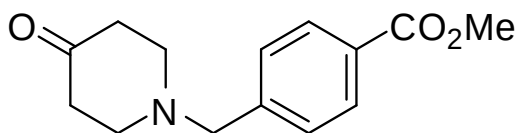
Este compuesto se preparó con procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 1*, en el que 1-(clorometil)-4-fluoro-benceno reemplaza a 4-bromometilbenzoato de metilo en el *Paso 4*. El producto se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto en la forma de la sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculada para $C_{20}H_{24}FN_2$ (M+H)⁺: m/z = 311,2; hallada: 311,1.

Ejemplo 3

Ácido 4-{{4-[(trans-2-Fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}metil}benzoico

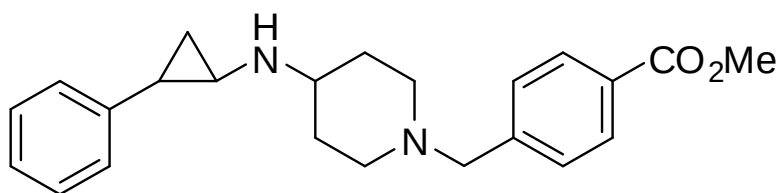


Paso 1: 4-[(4-oxopiperidin-1-il)metil]benzoato de metilo



Una mezcla de hidrato de clorhidrato de piperidin-4-ona (154 mg, 1,00 mmol, Aldrich, n.º de Cat 151769), 4-bromometilbenzoato de metilo (230 mg, 1,00 mmol) y K_2CO_3 (346 mg, 2,51 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de la reacción se diluyó con agua y luego se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y luego se concentraron para obtener el producto deseado en la forma de un aceite incoloro que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{14}H_{18}NO_3$ (M+H)⁺: m/z = 248,1; hallada: 248,1.

Paso 2: 4-{{4-[(trans-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}metil}benzoato de metilo



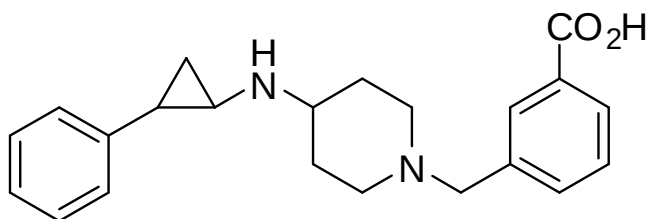
Se añadió ácido acético (30 μ l, 0,52 mmol) a una solución de clorhidrato de 2-fenilciclopropanamina (30 mg, 0,17 mmol, *trans*, *racémica*, Acros, n.º de Cat 130470050) y 4-[(4-oxopiperidin-1-il)metil]benzoato de metilo (43 mg, 0,17 mmol) en DCM (2 ml). La solución amarilla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se añadió $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (110 mg, 0,52 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con DCM y se enjuagó con solución saturada de Na_2CO_3 , agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y luego se concentró. El residuo se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 365,2$; hallada: 365,1.

Paso 3: Ácido 4-({4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}metil)benzoico

El producto bruto del Paso 2 se disolvió en THF (1 ml) y MeOH (1 ml), luego se añadió hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,43 ml, 0,87 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 1 h, momento en el cual la LC-MS indicó que la reacción estaba lista para obtener el producto deseado. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con MeOH y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua+ NH_4OH) para obtener el producto en la forma de sal de amonio como un sólido blanco. LC-MS calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 351,2$; hallada: 351,3.

Ejemplo 4

Ácido 3-({4-[(*trans*-2-Fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}metil)benzoico

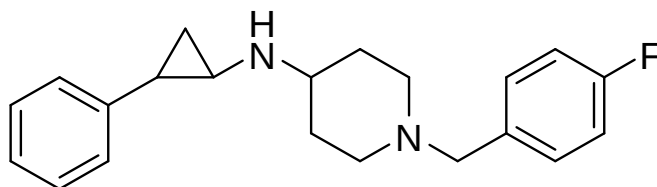


Este compuesto se preparó con procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 3*, en el que 3-(bromometil)benzoato reemplaza a 4-bromometilbenzoato de metilo en el Paso 1. El producto se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto en la forma de sal de TFA

como un sólido blanco. LC-MS calculada para $C_{22}H_{27}N_2O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 351,2$; hallada: 351,2.

Ejemplo 5

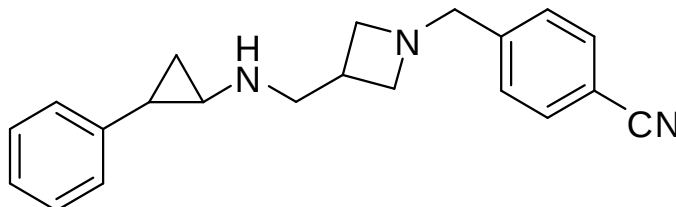
1-(4-Fluorobencil)-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)piperidin-4-amina



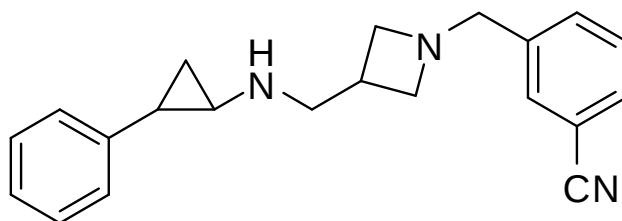
Este compuesto se preparó con procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 3*, en el que 1-(clorometil)-4-fluoro-benceno reemplaza a 4-bromometilbenzoato de metilo en el *Paso 1*. El producto se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua+ NH_4OH) para obtener el producto en la forma de base libre como un aceite amarillo. LC-MS calculada para $C_{21}H_{26}FN_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 325,2$; hallada: 325,2.

Ejemplo 6

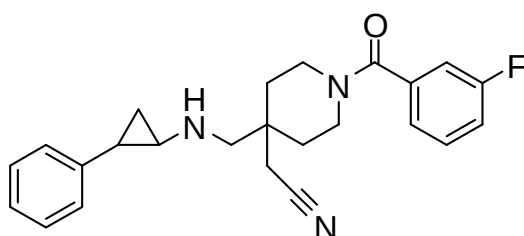
4-[(3-[[*trans*-2-Fenilciclopropil)amino]metil]azetidin-1-il)metil]benzonitrilo



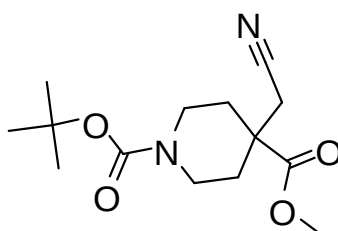
Se añadió ácido acético (17 μ l, 0,30 mmol) a una solución de N-(azetidin-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (20 mg, 0,07 mmol, preparada como se describe en el *Ejemplo 1, Paso 3*) y 4-formilbenzonitrilo (13 mg, 0,10 mmol) en THF (1,5 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (64 mg, 0,30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió 2N NaOH en agua (1 ml) y MeOH (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 1 h y luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua+ NH_4OH) para obtener el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{21}H_{24}N_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 318,2$; hallada: 318,2.

Ejemplo 7**3-[(3-[[*(trans*-2-Fenilciclopropil)amino]metil]azetidin-1-il)metil]benzonitrilo**

Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 6* en el que 3-cianobenzonitrilo reemplaza a 4-formilbenzonitrilo. LC-MS calculada para $C_{21}H_{24}N_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 318,2; hallada: 318,3.

Ejemplo 8**(1-(3-Fluorobenzoyl)-4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidin-4-il)acetonitrilo**

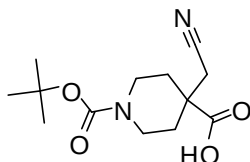
Paso 1: 1-terc-butil 4-metil 4-(cianometil)piperidin-1,4-dicarboxilato



Se añadió LDA 2,0 M en THF (2,8 ml, 5,6 mmol) gota a gota a una solución de 1-terc-butil 4-metil piperidin-1,4-dicarboxilato (0,97 g, 4,0 mmol) en THF (20 ml) a -40 °C. La mezcla resultante se agitó a -40 °C durante 30 min y luego se añadió bromoacetonitrilo (0,44 ml, 6,4 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a -40 °C durante 2 h y luego se inactivó con agua. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, luego se diluyó con EtOAc y se enjuagó con agua y salmuera. La fase

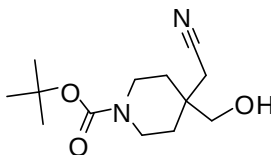
orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice que eluye con EtOAc en hexano (al 0-30 %) para obtener el producto deseado. LC-MS calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}^{\text{-tBu}+2\text{H}}^+$): $m/z = 227,1$; hallada: 227,2.

Paso 2: ácido 1-(terc-Butoxicarbonil)-4-(cianometil)piperidin-4-carboxílico



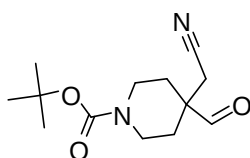
Se añadió hidróxido de litio (monohidrato, 0,44 g, 11 mmol) a una solución de 1-terc-butil 4-metil 4-(cianometil)piperidin-1,4-dicarboxilato (0,60 g, 2,1 mmol) en THF (4,0 ml) /MeOH (4,0 ml) /agua (1,0 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se acidificó con una solución fría de HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. El extracto se enjuagó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}^{\text{-tBu}+2\text{H}}^+$): $m/z = 213,1$; hallada: 213,1.

Paso 3: 4-(cianometil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



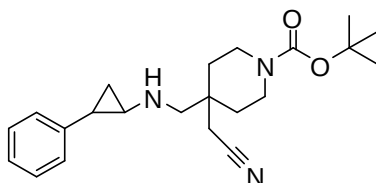
Se añadió cloroformiato de etilo (0,21 ml, 2,2 mmol) a una solución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(cianometil)piperidin-4-carboxílico (0,50 g, 1,9 mmol) y trietilamina (0,52 ml, 3,7 mmol) en THF (6 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min y luego se filtró y se enjuagó con THF (2 ml). El filtrado se enfrió a 0 °C y luego se añadió una solución de tetrahidrobórato (0,14 g, 3,7 mmol) en metanol (1 ml) /agua (1 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc y se enjuagó con una solución saturada de NaHCO_3 , agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}^{\text{-tBu}+2\text{H}}^+$): $m/z = 199,1$; hallada: 199,1.

Paso 4: 4-(cianometil)-4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



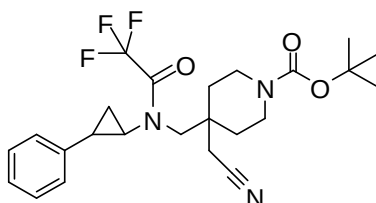
Se añadió Dess Martin periodinano (1,0 g, 2,4 mmol) a una solución de 4-(cianometil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400,0 mg, 1,573 mmol) en DCM (8 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se añadió una solución acuosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se agitó durante 10 min. La mezcla se diluyó con DCM y luego se enjuagó con 1N NaOH, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice que eluye con EtOAc en hexano (al 0-30 %) para obtener el producto deseado. LC-MS calculada para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}^{\text{tBu}+2\text{H}}^+$): $m/z = 197,1$; hallada: 197,1.

Paso 5: 4-(cianometil)-4-[[trans-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



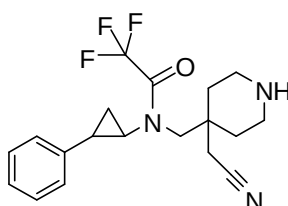
Se añadió ácido acético (0,061 ml, 1,1 mmol) a una solución de 4-(cianometil)-4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (180,0 mg, 0,7134 mmol) y 2-fenilciclopropanamina (114 mg, 0,856 mmol, *trans*, *racémica*, J&W PharmLab: n.º de Cat 20-0073S) en DCM (3,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (300 mg, 1,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con DCM y se enjuagó con una solución saturada de NaHCO_3 , agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice que eluye con metanol en cloruro de metileno (al 0-8 %) para obtener el producto deseado. LC-MS calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 370,2$; hallada: 370,3.

Paso 6: 4-(cianometil)-4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)(trifluoroacetil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió anhídrido trifluoroacético (0,08 ml, 0,58 mmol) gota a gota a una solución de 4-(cianometil)-4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,18 g, 0,49 mmol) y DIEA (0,17 ml, 0,97 mmol) en DCM (2,4 ml) a 0 °C. La mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, luego se diluyó con DCM y se enjuagó con una solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice que eluye con EtOAc en hexano (al 0-20 %) para obtener el producto deseado. LC-MS calculada para C₂₀H₂₃F₃N₃O₃ (M^{-t}Bu+2H)⁺: m/z = 410,2; hallada: 410,1.

Paso 7: N-[[4-(Cianometil)piperidin-4-il]metil]-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida



Se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (0,8 ml, 3,2 mmol) a una solución de 4-(cianometil)-4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)(trifluoroacetil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,16 g, 0,34 mmol) en DCM (0,2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se concentró. El residuo se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₁₉H₂₃F₃N₃O (M+H)⁺: m/z = 366,2; hallada: 366,1.

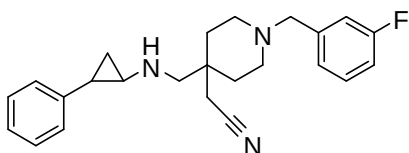
Paso 8: (1-(3-Fluorobenzoilo)-4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidin-4-il)acetonitrilo

Se añadió cloruro de 3-fluorobenzoilo (9,8 µl, 0,082 mmol) a una solución de N-[[4-

(cianometil)piperidin-4-il]metil}-2,2,2-trifluoro-*N*-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (15,0 mg, 0,0410 mmol) y trietilamina (23 μ l, 0,16 mmol) en DCM (0,4 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min y luego se concentró. El residuo se disolvió en metanol (1 ml) y THF (1 ml) y luego se añadió NaOH 1 N (1,0 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h y luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₄H₂₇FN₃O (M+H)⁺: m/z = 392,2; hallada: 392,2.

Ejemplo 9

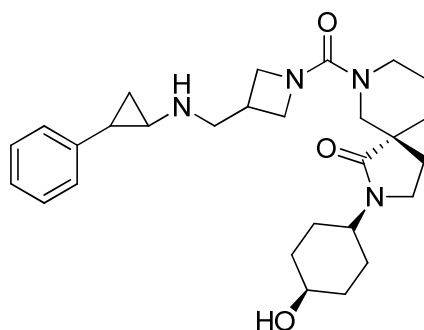
(1-(3-Fluorobencil)-4-[[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidin-4-il)acetonitrilo



Se añadió 3-fluorobenzaldehído (12 mg, 0,098 mmol) a una solución de *N*-{[4-(cianometil)piperidin-4-il]metil}-2,2,2-trifluoro-*N*-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (17,9 mg, 0,0490 mmol, preparada como se describe en el *Ejemplo 8, Paso 7*) en DCM (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (21 mg, 0,098 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con DCM y se enjuagó con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en THF (1 ml) y metanol (1 ml) y luego se añadió NaOH 1 N (1 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 40 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₄H₂₉FN₃ (M+H)⁺: m/z = 378,2; hallada: 378,2.

Ejemplo 10

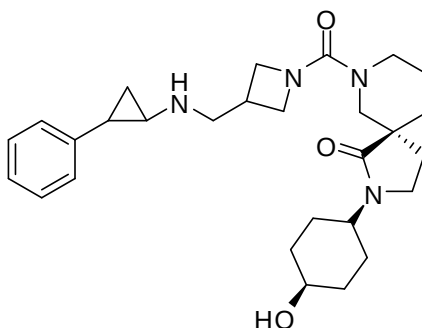
(5R)-2-(*cis*-4-Hidroxiciclohexil)-7-[(3-[[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidin-1-il)carbonil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



A una mezcla de fosgeno en tolueno (15 % en peso de tolueno, 60 μ l, 0,1 mmol, Aldrich, n.º de cat. 748684) se añadió una solución de (5R)-2-(cis-4-hidroxíciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (20 mg, 0,1 mmol, preparada como se expone en la bibliografía, como WO 2008/157752) y trietilamina (30 μ l, 0,2 mmol) en THF (2 ml). Las mezclas resultantes se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentraron a presión reducida. Se añadió al residuo una solución de N-(azetidín-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (20 mg, 0,05 mmol, preparada como se describe en el *Ejemplo 1, Paso 3*) y trietilamina (20 μ l, 0,1 mmol) en acetonitrilo (1 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se añadió NaOH 2N en agua (1 ml) y por último, MeOH (1 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 30 °C durante 1 h y luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua+NH₄OH) para obtener el producto deseado. LC-MS calculada para C₂₈H₄₁N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 481,3; hallada: 481,3.

Ejemplo 11

(5S)-2-(cis-4-Hidroxíciclohexil)-7-[(3-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil}azetidín-1-il)carbonil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

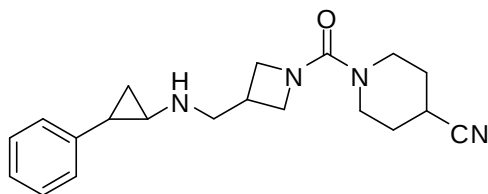


Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 10*, con (5S)-2-(cis-4-hidroxíciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (preparado de acuerdo con métodos similares que se describen en la bibliografía, como WO 2008/157752) en reemplazo de la (5R)-2-

(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona. LC-MS calculada para $C_{28}H_{41}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 481,3; hallada: 481,3.

Ejemplo 12

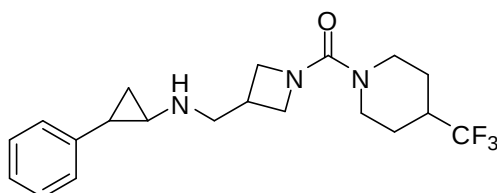
1-[(3-[(trans-2-Fenilciclopropil)amino]metil]azetidin-1-il)carbonil]piperidin-4-carbonitrilo



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 10*, con piperidin-4-carbonitrilo en reemplazo de la (5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona. LC-MS calculada para $C_{20}H_{27}N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 339,2; hallada: 339,2.

Ejemplo 13

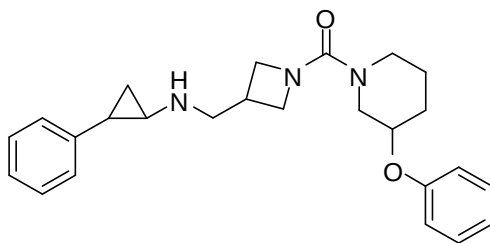
Trans-2-fenil-N-[(1-[(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)carbonil]azetidin-3-il)metil]ciclopropanamina



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 10*, con 4-(trifluorometil)piperidina en reemplazo de (5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona. LC-MS calculada para $C_{20}H_{27}F_3N_3O$ (M+H)⁺: m/z = 382,2; hallada: 382,2.

Ejemplo 14

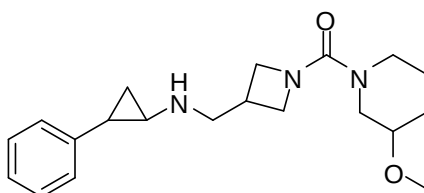
N-[(1-[(3-Fenoxipiperidin-1-il)carbonil]azetidin-3-il)metil]-trans-2-fenilciclopropanamina



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 10*, con 3-fenoxipiperidina en reemplazo de la (5R)-2-(cis-4-hidrox ciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona. LC-MS calculada para $C_{25}H_{32}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 406,2; hallada: 406,2.

Ejemplo 15

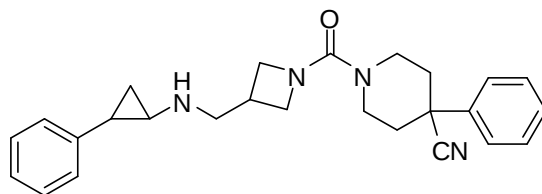
N-({1-[(3-Metoxipiperidin-1-il)carbonil]azetidín-3-il}metil)-*trans*-2-fenilciclopropanamina



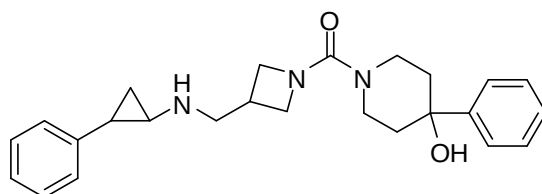
Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 10*, con 3-metoxipiperidina en reemplazo de la (5R)-2-(cis-4-hidrox ciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona. LC-MS calculada para $C_{20}H_{30}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 344,2; hallada: 344,1.

Ejemplo 16

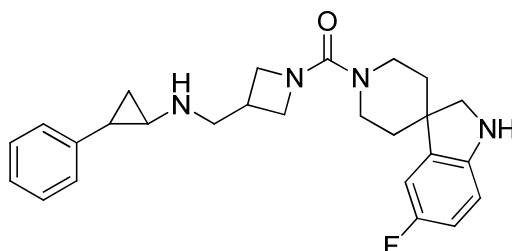
4-Fenil-1-[(3-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil}azetidín-1-il)carbonil]piperidin-4-carbonitrilo



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 10*, con hidrocloreto de 4-fenilpiperidin-4-carbonitrilo en reemplazo de la (5R)-2-(cis-4-hidrox ciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona. LC-MS calculada para $C_{26}H_{31}N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 415,2; hallada: 415,2.

Ejemplo 17**4-Fenil-1-[(3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidin-1-il)carbonil]piperidin-4-ol**

Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 10*, con 4-fenoxipiperidin-4-ol en reemplazo de la (5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona. LC-MS calculada para $C_{25}H_{32}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 406,2; hallada: 406,2.

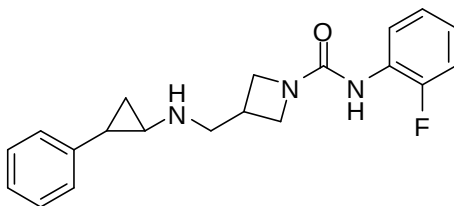
Ejemplo 18**N-({1-[(5-Fluoro-1,2-dihidro-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]azetidin-3-il}metil)-*trans*-2-fenilciclopropanamina**

A una mezcla de fosgeno en tolueno (15 % en peso de tolueno, 60 μ l, 0,1 mmol, Aldrich, n.º de cat. 748684) se añadió una solución de clorhidrato de 5-fluoro-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,1 mmol, preparada como se describe en la bibliografía, como WO 2008/157752) y trietilamina (30 μ l, 0,2 mmol) en THF (2 ml). Las mezclas resultantes se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentraron a presión reducida. Se añadió al residuo una solución de N-(azetidin-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (20 mg, 0,05 mmol, preparada como se describe en el *Ejemplo 1, Paso 3*) y trietilamina (20 μ l, 0,1 mmol) en acetonitrilo (1 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se enjuagaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo

(1 ml) y luego se añadió TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró. El residuo se disolvió en THF (1 ml) y MeOH (1 ml) y luego se añadió una solución acuosa de NaOH 2N (0,5 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 30 °C durante 1 hora, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua+NH₄OH) para obtener el producto deseado. LC-MS calculada para C₂₆H₃₂FN₄O (M+H)⁺: m/z = 435,3; hallada: 435,3.

Ejemplo 19

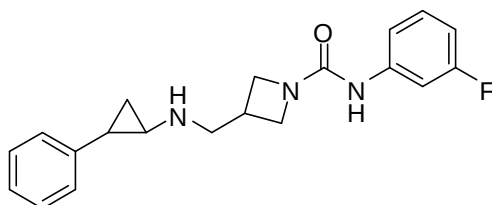
N-(2-Fluorofenil)-3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidin-1-carboxamida



Se añadió 1-fluoro-2-isocianato-benceno (10 mg, 0,1 mmol) a una solución de N-(azetidin-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (20 mg, 0,05 mmol, preparada como se describe en el *Ejemplo 1, Paso 3*) y trietilamina (30 µl, 0,2 mmol) en acetonitrilo (1 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió una solución acuosa de NaOH 2N (1 ml) y después MeOH (1 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 30 °C durante 1 hora y luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua+ NH₄OH) para obtener el producto deseado. LC-MS calculada para C₂₀H₂₃FN₃O (M+H)⁺: m/z = 340,2; hallada: 340,1.

Ejemplo 20

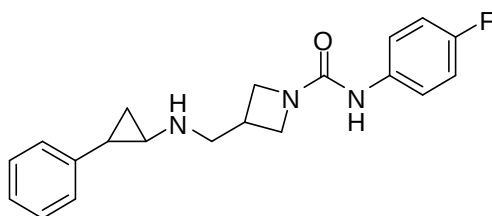
N-(3-Fluorofenil)-3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidin-1-carboxamida



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 19*, con 1-fluoro-3-isocianato-benceno en reemplazo del 1-fluoro-2-isocianato-benceno. LC-MS calculada para $C_{20}H_{23}FN_3O$ (M+H)⁺: m/z = 340,2; hallada: 340,1.

Ejemplo 21

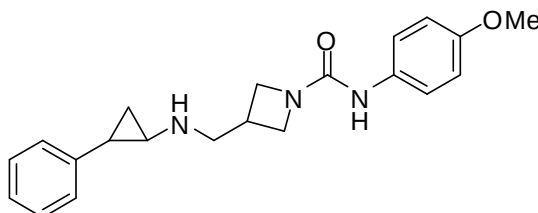
N-(4-Fluorofenil)-3-{{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}azetidín-1-carboxamida



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 19*, con 1-fluoro-4-isocianato-benceno en reemplazo del 1-fluoro-2-isocianato-benceno. LC-MS calculada para $C_{20}H_{23}FN_3O$ (M+H)⁺: m/z = 340,2; hallada: 340,1.

Ejemplo 22

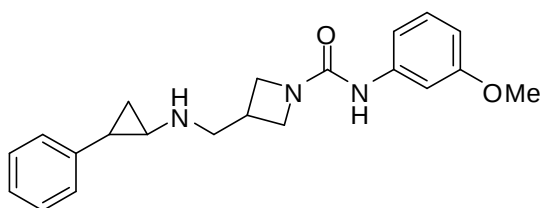
N-(4-Metoxifenil)-3-{{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}azetidín-1-carboxamida



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 19*, con 1-isocianato-4-metoxibenceno en reemplazo del 1-fluoro-2-isocianato-benceno. LC-MS calculada para $C_{21}H_{26}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 352,2; hallada: 352,2.

Ejemplo 23

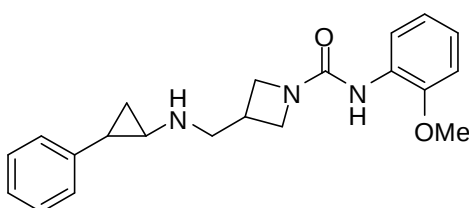
N-(3-Metoxifenil)-3-{{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}azetidín-1-carboxamida



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 19*, con 1-isocianato-3-metoxibenceno en reemplazo del 1-fluoro-2-isocianato-benceno. LC-MS calculada para $C_{21}H_{26}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 352,2; hallada: 352,2.

Ejemplo 24

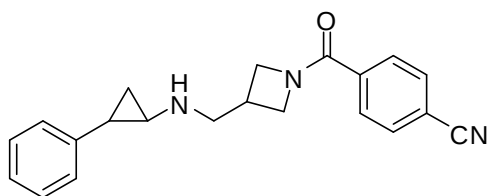
N-(2-Metoxifenil)-3-{{[(trans-2-fenilciclopropil)amino]metil}azetidín-1-carboxamida



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 19*, con 1-isocianato-2-metoxibenceno en reemplazo del 1-fluoro-2-isocianato-benceno. LC-MS calculada para $C_{21}H_{26}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 352,2; hallada: 352,1.

Ejemplo 25

4-[(3-{{[(trans-2-Fenilciclopropil)amino]metil}azetidín-1-il}carbonil]benzonitrilo

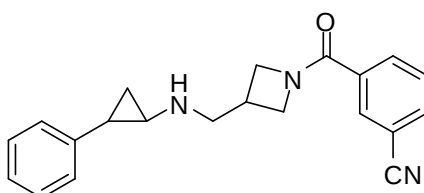


Se añadió cloruro de 4-cianobenzoilo (20 mg, 0,1 mmol) a una solución de N-(azetidín-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)acetamida (20 mg, 0,05 mmol, preparada como se describe en el *Ejemplo 1, Paso 3*) y trietilamina (30 µl, 0,2 mmol) en acetonitrilo (1 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió NaOH 2N en agua (1 ml) y después MeOH (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 1 hora y luego se enfrió a

temperatura ambiente, se filtró y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua+NH₄OH) para obtener el producto deseado. LC-MS calculada para C₂₁H₂₂N₃O (M+H)⁺: m/z = 332,2; hallada: 332,1.

Ejemplo 26

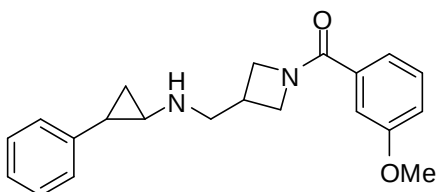
3-[(3-[[*(trans*-2-Fenilciclopropil)amino]metil]azetidin-1-il)carbonil]benzonitrilo



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 25*, con cloruro de 3-cianobenzoilo en reemplazo del cloruro de 4-cianobenzoilo. LC-MS calculada para C₂₁H₂₂N₃O (M+H)⁺: m/z = 332,2; hallada: 332,1.

Ejemplo 27

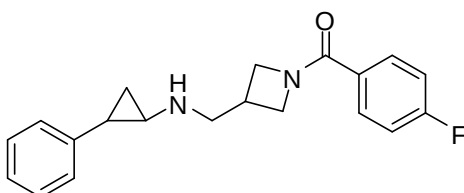
N-[[1-(3-Metoxibenzoilo)azetidin-3-il]metil]-*trans*-2-fenilciclopropanamina



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 25*, con cloruro de 3-metoxi-benzoilo en reemplazo del cloruro de 4-cianobenzoilo. LC-MS calculada para C₂₁H₂₅N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 337,2; hallada: 337,1.

Ejemplo 28

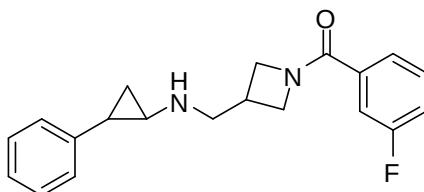
N-[[1-(4-Fluorobenzoilo)azetidin-3-il]metil]-*trans*-2-fenilciclopropanamina



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 25*, con cloruro de 4-fluoro-benzoilo en reemplazo del cloruro de 4-cianobenzoilo. LC-MS calculada para $C_{20}H_{22}FN_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 325,2; hallada: 325,1.

Ejemplo 29

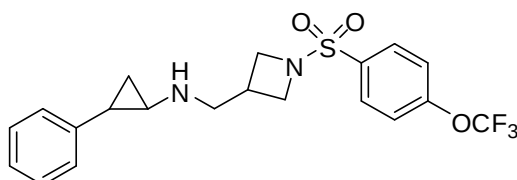
N-[[1-(3-Fluorobenzoilo)azetidín-3-il]metil]-*trans*-2-fenilciclopropanamina



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 25*, con cloruro de 3-fluoro-benzoilo en reemplazo del cloruro de 4-cianobenzoilo. LC-MS calculada para $C_{20}H_{22}FN_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 325,2; hallada: 325,1.

Ejemplo 30

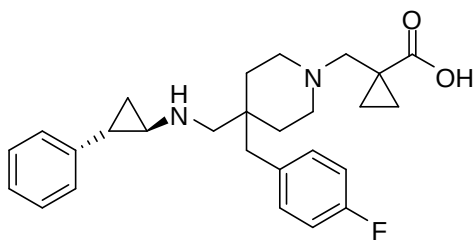
Trans-2-fenil-N-[(1-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}azetidín-3-il)metil]ciclopropanamina



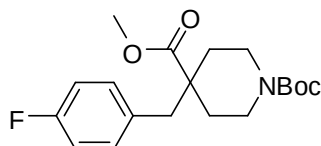
Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 25*, con cloruro de 4-(trifluorometoxi)benceno sulfonilo en reemplazo del cloruro de 4-cianobenzoilo. LC-MS calculada para $C_{20}H_{22}F_3N_2O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 427,1; hallada: 427,0.

Ejemplo 31

Ácido 1-[[4-(4-fluorobencil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidín-1-il]metil]ciclopropanocarboxílico

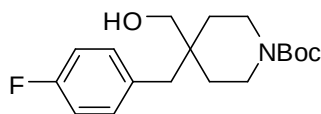


Paso 1: 1-terc-butil 4-metil 4-(4-fluorobencil)piperidin-1,4-dicarboxilato



Se añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 14 ml, 35 mmol) a una solución de N,N-diisopropilamina (4,9 ml, 35 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) a -78°C . La mezcla resultante se calentó a -20°C y se agitó durante 10 min, luego, se enfrió a -78°C y por último, se añadió lentamente una solución de 1-terc-butil 4-metil piperidin-1,4-dicarboxilato (AstaTech, n.º de cat. B56857: 6,08 g, 25,0 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de la reacción se calentó lentamente a -40°C y se agitó durante 1 h. Luego, la mezcla se enfrió a -78°C y se añadió α -bromo-4-fluorotolueno (4,9 ml, 40. mmol). La mezcla de la reacción se agitó a -78°C durante 1 h, luego se inactivó con solución saturada de NH_4Cl , se calentó a temperatura ambiente y se diluyó con éter etílico. Luego, la mezcla se enjuagó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice que eluye con EtOAc en hexano (al 0-20 %) para obtener el producto deseado (6,5 g, 74 %). LC-MS calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{FNO}_4$ ($\text{M}^{-\text{tBu}+2\text{H}}^+$): $m/z = 296,1$; hallada: 296,1.

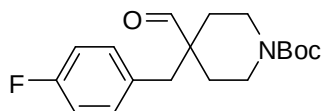
Paso 2: 4-(4-fluorobencil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió LiAlH_4 (1M en THF, 24 ml, 24 mmol) lentamente a una solución de 1-terc-butil 4-metil 4-(4-fluorobencil)piperidin-1,4-dicarboxilato (6,5 g, 18 mmol) en tetrahidrofurano (90 ml) a 0°C . La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min, luego se añadió agua (0,9 ml) y después, NaOH (15 % en peso en agua, 0,9 ml) y agua (0,9 ml). La mezcla se agitó durante 20 min y luego se filtró y se enjuagó con THF. El filtrado se concentró y el residuo (5,8 g, 97 %) se utilizó en el

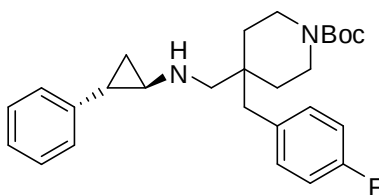
paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{14}H_{19}FNO_3$ ($M-tBu+2H$)⁺: $m/z = 268,1$; hallada: 268,1.

Paso 3: 4-(4-fluorobencil)-4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió una solución de dimetilsulfóxido (4,3 ml, 60 mmol) en cloruro de metileno (6 ml) a una solución de cloruro de oxalilo (2,6 ml, 30 mmol) en cloruro de metileno a $-78^{\circ}C$ durante 10 min. La mezcla resultante se calentó a $-60^{\circ}C$ durante 25 min. Luego, se añadió lentamente una solución de 4-(4-fluorobencil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,2 g, 16 mmol) en cloruro de metileno (6 ml) y después se calentó a $-45^{\circ}C$ durante 30 min. A continuación, se añadió N,N-Diisopropiletilamina (21 ml, 120 mmol) y la mezcla se calentó a $0^{\circ}C$ durante 15 min. La mezcla se vertió en una solución acuosa fría de HCl 1 N y luego se extrajo con éter etílico. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice que eluye con EtOAc en hexano (al 0-20 %) para obtener el producto deseado (4,3 g, 83 %). LC-MS calculada para $C_{14}H_{17}FNO_3$ ($M-tBu+2H$)⁺: $m/z = 266,1$; hallada: 266,1.

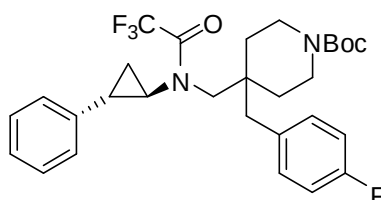
Paso 4: 4-(4-fluorobencil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió ácido acético (1,1 ml, 20 mmol) a una solución de 4-(4-fluorobencil)-4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,2 g, 13 mmol) y (1R, 2S)-2-fenilciclopropanamina (1,96 g, 14,7 mmol) (preparada utilizando los procedimientos descritos en *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 4429) en 1,2-dicloroetano (50 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5,7 g, 27 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, luego se diluyó con cloruro de metileno y se enjuagó con solución acuosa de NaOH 1 N,

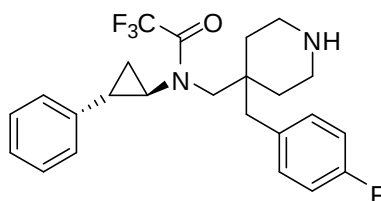
agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice que eluye con MeOH en DCM (al 0-6 %) para obtener el producto deseado (5,0 g, 87 %). LC-MS calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{FN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 439,3; hallada: 439,2.

Paso 5: 4-(4-fluorobencil)-4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil-(trifluoroacetil)amino]metil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió anhídrido trifluoroacético (2,08 ml, 14,7 mmol) a una solución de 4-(4-fluorobencil)-4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,3 g, 9,8 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (4,3 ml, 24 mmol) en cloruro de metileno (40 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agito a 0 °C durante 1 h y luego se diluyó con éter y se enjuagó con HCl 1 N, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice que eluye con EtOAc en hexanos (al 0-30 %) para obtener el producto deseado (4,6 g, 88 %). LC-MS calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}-\text{tBu}+2\text{H}$)⁺: m/z = 479,2; hallada: 479,2.

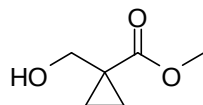
Paso 6: 2,2,2-trifluoro-N-{[4-(4-fluorobencil)piperidin-4-il]metil}-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida



Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 20 ml, 80 mmol) a una solución de 4-(4-fluorobencil)-4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino}metil}-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,6 g, 8,6 mmol) en cloruro de metileno (6 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se concentró. El residuo se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$

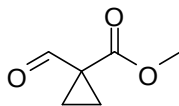
(M+H)⁺: m/z = 435,2; hallada: 435,2.

Paso 7: 1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de metilo



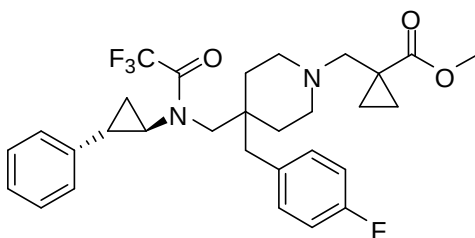
Se añadió cloroformiato de isobutilo (0,61 ml, 4,7 mmol) a una solución de ácido 1-(metoxycarbonil)ciclopropanocarboxílico (Alfa Aesar, n.º de cat. H25828: 0,57 g, 3,9 mmol) y trietilamina (1,1 ml, 7,8 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se filtró y se enjuagó con THF (2 ml). El filtrado se enfrió a 0 °C y luego se añadió una solución de tetrahidroborato de sodio (0,30 g, 7,9 mmol) en agua (2 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante 30 min, se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo (0,46 g) se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Paso 8: 1-formilciclopropanocarboxilato de metilo



Se añadió dimetilsulfóxido (0,57 ml, 8,0, mmol) en cloruro de metileno (0,8 ml) a una solución de cloruro de oxalilo (0,34 ml, 4,0 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a -78 °C durante 10 min. La mezcla resultante se calentó a -60 °C durante 25 min. Luego, se añadió lentamente una solución de 1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de metilo (0,40 g, 3,1 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). La mezcla se calentó a -45 °C durante 30 min, luego se añadió N,N-Diisopropiletilamina (2,8 ml, 16 mmol) y la mezcla se calentó a 0 °C durante 15 min. La mezcla de la reacción se vertió en una solución acuosa fría de HCl 1 N y se extrajo con éter etílico. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice que eluye con EtOAc en hexano (al 0-20 %) para obtener el producto deseado (0,30 g, 76 %).

Paso 9: 1-[(4-(4-fluorobencil)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]-metil]piperidin-1-il)metil]ciclopropanocarboxilato de metilo



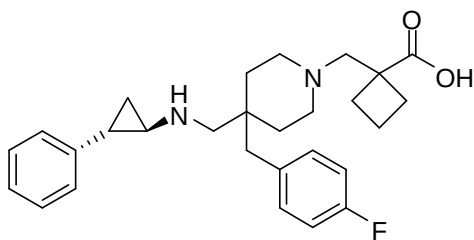
Se añadió N,N-Diisopropiletilamina (0,19 ml, 1,1 mmol) a una mezcla de 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(4-fluorobencil)piperidin-4-il]metil]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Paso 6*: 400,0 mg, 0,92 mmol) en cloruro de metileno (4 ml). La mezcla resultante se agitó durante 5 min y luego se añadió 1-formilciclopropanocarboxilato de metilo (153 mg, 1,20 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,58 g, 2,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se diluyó con cloruro de metileno y se enjuagó con NaOH 1 N, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice que eluye con metanol en DCM (al 0-6 %) para obtener el producto deseado (0,45 g, 89 %). LC-MS calculada para C₃₀H₃₅F₄N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 547,3; hallada: 547,3.

Paso 10: Ácido 1-[[4-(4-fluorobencil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil]ciclopropanocarboxílico

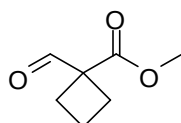
El producto del *Paso 9* se disolvió en MeOH/THF (1,0/0,6 ml) y luego se añadió NaOH (15 % en peso en agua, 3,0 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 40 °C durante toda la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₇H₃₄FN₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 437,3; hallada: 437,2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7,35-7,28 (m, 2H); 7,26-7,20 (m, 3H); 7,20-7,10 (m, 4H); 3,41-3,29 (m, 4H); 3,28-3,09 (m, 4H); 2,94 (br, 1H); 2,84 (s, 2H); 2,60-2,51 (m, 1H); 1,84-1,67 (m, 4H); 1,63-1,52 (m, 1H); 1,37-1,26 (m, 3H); 1,17-1,09 (m, 2H).

Ejemplo 32

Ácido 1-[[4-(4-fluorobencil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico



Paso 1: 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo



A una solución de ciclobutano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (Alfa Aesar, n.º de cat. L12250: 1,0 g, 6,0 mmol) en cloruro de metileno (15 mL) a -78 °C se añadió hidruro de diisobutilaluminio 1,0 M en tolueno (12,0 ml, 12,0 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a -78 °C durante 45 min y se inactivó con la adición lenta de HCl 1 M. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otros 30 min. La fase orgánica se separó, se enjuagó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El material bruto se purificó por medio de cromatografía en columna (EtOAc al 0 a 20 % en hexanos) para obtener el producto en la forma de un aceite incoloro (330 mg, 39 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,78 (s, 1H); 3,79 (s, 3H); 2,48 (t, J = 8,0 Hz, 4H); 2,13-1,87 (m, 2H).

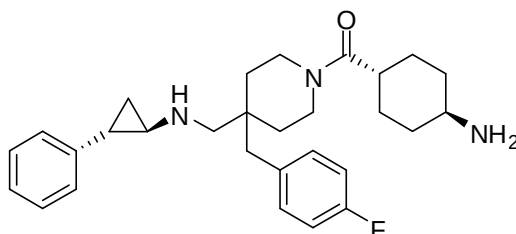
Paso 2: Ácido 1-{{[4-(4-fluorobencil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil}ciclobutanocarboxílico

Se agitó una mezcla de 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo (20 mg, 0,14 mmol), ácido acético (6 µl, 0,10 mmol) y 2,2,2-trifluoro-N-{{[4-(4-fluorobencil)piperidin-4-il]metil}-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 31, Paso 6*: 40,0 mg, 0,0921 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) a temperatura ambiente durante 2 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (64 mg, 0,30 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego se diluyó con cloruro de metileno y se enjuagó con NaOH 1 N, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH/THF (0,5/0,5 ml) y luego se añadió NaOH 6 N (1,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante toda la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en

la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{28}H_{36}FN_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 451,3; hallada: 451,3.

Ejemplo 33

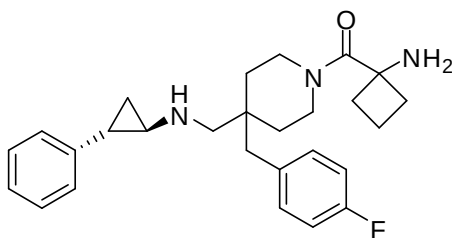
trans-4-{[4-(4-fluorobencil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]carbonil}ciclohexanamino;



Se añadió trietilamina (23 μ l, 0,16 mmol) a una solución de ácido trans-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico (TCI America, n.º de cat. B3250: 10,0 mg, 0,0411 mmol), 2,2,2-trifluoro-N-{[4-(4-fluorobencil)piperidin-4-il]metil}-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 31, Paso 6*: 14 mg, 0,033 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (27 mg, 0,062 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,6 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (0,3 ml) y luego se añadió TFA (0,3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró. El residuo se disolvió en THF/MeOH (0,2 ml/0,2 ml) y luego, se añadió NaOH (15 % en peso en agua, 0,5 ml). La mezcla se agitó a 35 °C durante toda la noche. Se purificó la mezcla por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{29}H_{39}FN_3O$ (M+H)⁺: m/z = 464,3; hallada: 464,3.

Ejemplo 34

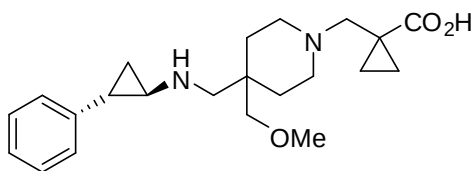
1-{[4-(4-fluorobencil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]carbonil}ciclobutanamina



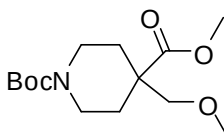
Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 33*, con ácido 1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutanocarboxílico (Aldrich, n.º de cat. 630802) en reemplazo del ácido trans-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico. Se purificó la mezcla por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{27}H_{35}FN_3O$ (M+H)⁺: m/z = 436,3; hallada: 436,3.

Ejemplo 35

Ácido 1-{[4-(metoximetil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil}ciclopropanocarboxílico



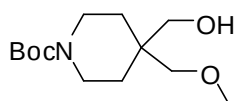
Paso 1: 1-terc-butil 4-metil 4-(metoximetil)piperidin-1,4-dicarboxilato



Se añadió diisopropilamida de litio (2 M en THF, 5,8 ml, 12 mmol) a una solución de 1-terc-butil 4-metil piperidin-1,4-dicarboxilato (AstaTech, n.º de cat. B56857: 2,43 g, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a -40 °C. La mezcla resultante se agitó a -40 °C durante 30 min y luego se añadió clorometil metil éter (1,2 ml, 16 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a -40 °C durante 1 h y luego se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El material bruto se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-20 % en hexanos) para obtener el producto

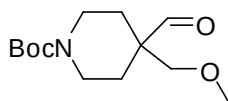
deseado (2,6 g, 90 %). LC-MS calculada para $C_9H_{18}NO_3$ (M-Boc+2H)⁺: m/z = 188,1; hallada: 188,1.

Paso 2: 4-(hidroximetil)-4-(metoximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió $LiAlH_4$ (1 M en THF, 10 ml, 10 mmol) lentamente a una solución de 1-terc-butyl 4-metil 4-(metoximetil)piperidin-1,4-dicarboxilato (2,3 g, 8,0 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se inactivó con la adición de agua (0,1 ml), NaOH (15 % en peso en agua, 0,1 ml) y agua (0,1 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y luego se filtró y se enjuagó con THF. El filtrado se concentró y el residuo se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_9H_{18}NO_4$ (M-tBu+2H)⁺: m/z = 204,1; hallada: 204,1.

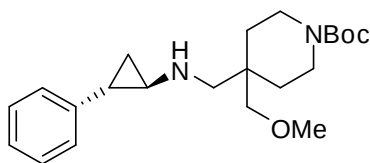
Paso 3: 4-formil-4-(metoximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió dimetilsulfóxido (1,7 ml, 24 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) a una solución de cloruro de oxalilo (1,0 ml, 12 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a -78 °C durante 10 min. La mezcla resultante se calentó a -60 °C durante 25 min. Luego, se añadió lentamente una solución de 4-(hidroximetil)-4-(metoximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 6,0 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). La mezcla se calentó a -45 °C durante 30 minutos. Luego, se añadió trietilamina (6,7 ml, 48 mmol). La mezcla se calentó a 0 °C durante 15 min. Luego, la mezcla de la reacción se vertió en una solución acuosa fría de HCl 1 N y se extrajo con éter etílico. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice que eluye con EtOAc en hexanos (al 0-20 %) para obtener el producto deseado (1,3 g, 84 %). LC-MS calculada para $C_8H_{16}NO_2$ (M-Boc+2H)⁺: m/z = 158,1; hallada: 158,1.

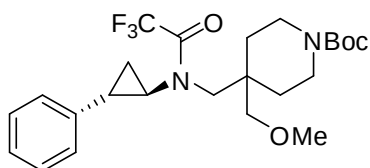
Paso 4: 4-(metoximetil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)-piperidin-1-

carboxilato de terc-butilo



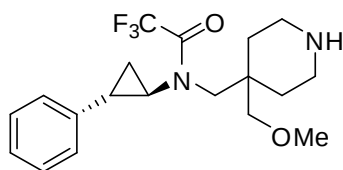
Una mezcla de 4-formil-4-(metoximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, 5,0 mmol), ácido acético (0,43 ml, 7,5 mmol) y (1R, 2S)-2-fenilciclopropanamina (preparada utilizando los procedimientos descritos en *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 4429: 699 mg, 5,25 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,1 g, 10 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con cloruro de metileno y se enjuagó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice que eluye con metanol en DCM (al 0-8 %) para obtener el producto deseado (1,7 g, 91 %). LC-MS calculada para C₂₂H₃₅N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 375,3; hallada: 375,2.

Paso 5: 4-(metoximetil)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]-(trifluoroacetil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



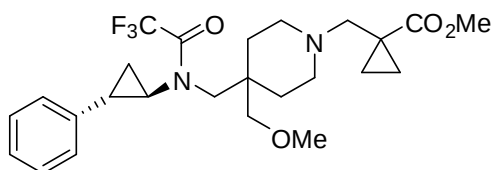
Se añadió anhídrido trifluoroacético (0,96 ml, 6,8 mmol) a una solución de 4-(metoximetil)-4-([[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 4,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,6 ml, 9,1 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con cloruro de metileno y se enjuagó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice que eluye con EtOAc en hexanos (al 0-20 %) para obtener el producto deseado (1,8 g, 84 %). LC-MS calculada para C₁₉H₂₆F₃N₂O₂ (M-Boc+2H)⁺: m/z = 371,2; hallada: 371,1.

Paso 6: 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(metoximetil)piperidin-4-il]metil]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida



Se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (7 ml, 28 mmol) a una solución de 4-(metoximetil)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]metil]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 g, 3,8 mmol) en cloruro de metileno (4 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se concentró. El residuo se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{19}H_{26}F_3N_2O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 371,2; hallada: 371,2. El producto bruto se neutralizó para obtener la forma de base libre del producto, que fue utilizada para obtener los datos de la NMR. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,31-7,26 (m, 2H); 7,22-7,17 (m, 1H); 7,12-7,07 (m, 2H); 3,79-3,58 (m, 2H); 3,35-3,32 (m, 2H); 3,28-3,22 (m, 1H); 3,19-2,98 (m, 7H); 2,44-2,34 (m, 1H); 1,84-1,54 (m, 5H); 1,48-1,37 (m, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD) δ 161,74; 141,21; 129,63; 127,51; 126,73; 119,39; 76,75; 59,28; 53,29; 42,71; 41,54; 39,22; 30,06; 27,95; 20,10.

Paso 7: 1-[(4-(metoximetil)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]metil]piperidin-1-il)metil]ciclopropanocarboxilato de metilo



Se agitó una mezcla de 1-formilciclopropanocarboxilato de metilo (*Ejemplo 31*, Paso 8: 53 mg, 0,41 mmol), ácido acético (17 μ l, 0,29 mmol) y 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(metoximetil)piperidin-4-il]metil]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (100,0 mg, 0,2700 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) a temperatura ambiente durante 2 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (190 mg, 0,88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con cloruro de metileno y se enjuagó con NaOH 1 N, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice que eluye con MeOH al 0 a 6 % en

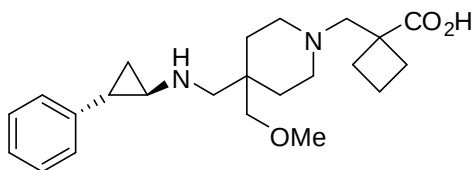
DCM para obtener el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{25}H_{34}F_3N_2O_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 483,2$; hallada: 483,3.

Paso 8: Ácido 1-{[4-(metoximetil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil}ciclopropanocarboxílico

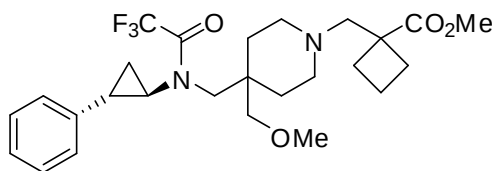
El producto del Paso 7 se disolvió en MeOH/THF (0,5/0,5 ml) y luego se añadió NaOH (15 % en peso en agua, 1,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante toda la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{33}N_2O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 373,2$; hallada: 373,3. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7,33-7,28 (m, 2H); 7,24-7,19 (m, 1H); 7,19-7,15 (m, 2H); 3,40 (s, 2H); 3,36-3,31 (m, 5H); 3,30-3,19 (m, 4H); 3,14 (s, 2H); 2,92-2,83 (m, 1H); 2,47-2,41 (m, 1H); 1,92-1,71 (m, 4H); 1,54-1,41 (m, 1H); 1,37-1,30 (m, 2H); 1,29-1,20 (m, 1H); 1,16-1,09 (m, 2H).

Ejemplo 36

Ácido 1-{[4-(metoximetil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil}ciclobutanocarboxílico



Paso 1: 1-{[4-(metoximetil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino}metil)piperidin-1-il]metil}ciclobutanocarboxilato de metilo



Se agitó una mezcla de 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo (*Ejemplo 32, Paso 1*: 200 mg, 1,4 mmol), ácido acético (60 μ l, 1,1 mmol) y 2,2,2-trifluoro-N-{[4-(metoximetil)piperidin-4-il]metil}-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 35, Paso 6*: 350 mg, 0,95 mmol) en cloruro de metileno (7 ml) a temperatura ambiente durante 2 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (650 mg, 3,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego se diluyó con cloruro de metileno y se enjuagó con NaOH 1 N, agua

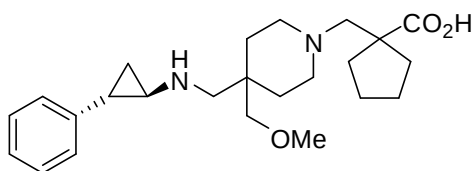
y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice que eluye con MeOH al 0 a 6 % en DCM para obtener el producto deseado. LC-MS calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 497,3; hallada: 497,3.

Paso 2: Ácido 1-[[4-(metoximetil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico

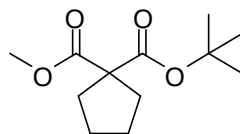
El producto del Paso 1 se disolvió en MeOH/THF (2,0/2,0 ml) y luego se añadió NaOH 6 N (1,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 36 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar al producto deseado la cantidad suficiente de sal TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 387,3; hallada: 387,2. ¹H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 7,35-7,29 (m, 2H); 7,27-7,21 (m, 1H); 7,19-7,13 (m, 2H); 3,46 (s, 2H); 3,43 (s, 2H); 3,36 (s, 3H); 3,34-3,12 (m, 6H); 2,94-2,84 (m, 1H); 2,70-2,60 (m, 1H); 2,56-2,43 (m, 2H); 2,22-1,96 (m, 4H); 1,93-1,76 (m, 4H); 1,71-1,59 (m, 1H); 1,33-1,22 (m, 1H).

Ejemplo 37

Ácido 1-[[4-(metoximetil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil]ciclopentanocarboxílico



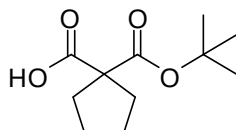
Paso 1: 1-terc-butil 1-metil ciclopentano-1,1-dicarboxilato



Se añadió 1,4-Dibromobutano (2,4 ml, 20 mmol) a una mezcla de metil malonato de terc-butilo (1,74 g, 10,0 mmol), carbonato de cesio (9,8 g, 30 mmol) y 1-butil-3-metil-1H-imidazol-3-io tetrafluoroborato (0,4 g, 2 mmol) en acetonitrilo (20 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego se diluyó con éter etílico y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en

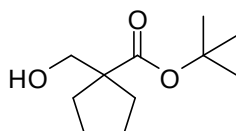
éter etílico y luego se enjuagó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice que eluye con EtOAc al 0 a 10 % en hexanos para obtener el producto deseado (1,7 g, 75 %). LC-MS calculada para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_4$ ($\text{M}^{\text{-tBu}+2\text{H}}^+$): $m/z = 173,1$; hallada: 173,1.

Paso 2: Ácido 1-(terc-butoxicarbonil)ciclopentanocarboxílico



Se añadió hidróxido de litio, monohidrato (0,62 g, 15 mmol) a una solución de 1-terc-butil 1-metil ciclopentano-1,1-dicarboxilato (1,7 g, 7,4 mmol) en tetrahydrofurano (10 ml)/metanol(5 ml)/agua(5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y luego se concentró para eliminar la mayoría de los solventes. El residuo se disolvió en agua y se enjuagó con éter. La fase acuosa se acidificó con una solución fría de HCl 1 N y se realizó la extracción con DCM. Los extractos de DCM combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto deseado, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculada para $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_4$ ($\text{M}^{\text{-tBu}+2\text{H}}^+$): $m/z = 159,1$; hallada: 159,1.

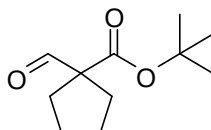
Step 3: 1-(hidroximetil)ciclopentanocarboxilato de terc-butilo



Se añadió cloroformiato de isobutilo (1,1 ml, 8,2 mmol) a una solución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)ciclopentanocarboxílico (1,60 g, 7,47 mmol) y 4-metilmorfolina (0,9 ml, 8,2 mmol) en tetrahydrofurano (20 ml) a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla resultante se agitó durante 30 min y luego se filtró y se enjuagó con THF (4 ml). El filtrado se enfrió a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y luego se añadió una solución de tetrahidroborato de sodio (0,56 g, 15 mmol) en agua (4 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante 30 min, se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-

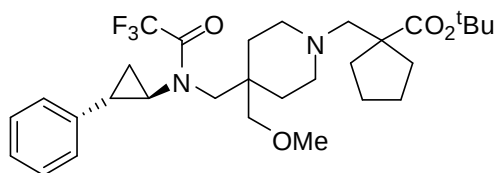
MS calculada para $C_7H_{13}O_3$ ($M-tBu+2H$)⁺: $m/z = 145,1$; hallada: 145,1.

Paso 4: 1-formilciclopentanocarboxilato de terc-butilo



Se añadió dimetilsulfóxido (1,9 ml, 26 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a una solución de cloruro de oxalilo (1,1 ml, 13 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a -78 °C durante 10 min. La mezcla resultante se calentó a -60 °C durante 25 min. Luego, se añadió lentamente una solución de 1-(hidroximetil)ciclopentanocarboxilato de terc-butilo (1,4 g, 7,0 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). La mezcla se calentó a -45 °C durante 30 min y luego se añadió N,N-diisopropiletilamina (9,1 ml, 52 mmol). La mezcla se calentó a 0 °C durante 15 min; luego se vertió en una solución acuosa fría de HCl 1 N y se extrajo con éter etílico. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice que eluye con EtOAc al 0 a 20 % en hexanos para obtener el producto deseado (1,0 g, 72 %). LC-MS calculada para $C_7H_{11}O_3$ ($M-tBu+2H$)⁺: $m/z = 143,1$; hallada: 143,1.

Paso 5: 1-[(4-(metoximetil)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)-amino]metil]piperidin-1-il)metil]ciclopentanocarboxilato de terc-butilo



Se añadió 1-formilciclopentanocarboxilato de terc-butilo (280 mg, 1,4 mmol) a una solución de 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(metoximetil)piperidin-4-il]metil]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 35, Paso 6*: 400 mg, 1,00 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (8 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (690 g, 3,2 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego se diluyó con cloruro de metileno y se enjuagó con NaOH 1 N, agua y salmuera. La fase orgánica se secó

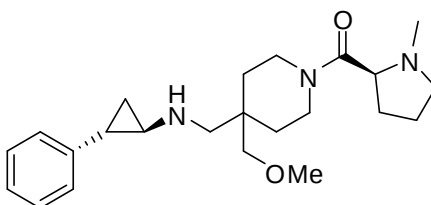
sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice que eluye con MeOH al 0 a 6 % en DCM para obtener el producto deseado (0,45 g, 75 %). LC-MS calculada para C₃₀H₄₄F₃N₂O₄ (M+H)⁺: m/z = 553,3; hallada: 553,3.

Paso 6: Ácido 1-[[4-(metoximetil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil]ciclopentanocarboxílico

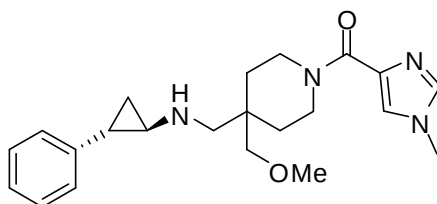
Se añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml, 26 mmol) a una solución de 1-[[4-(metoximetil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]-(trifluoroacetil)amino}metil)piperidin-1-il]metil]ciclopentanocarboxilato de terc-butilo (450 mg, 0,81 mmol) en cloruro de metileno (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se concentró. El residuo se disolvió en THF/metanol (2 ml/2 ml) y luego se añadió NaOH 6 N (3,0 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche y luego se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₄H₃₇N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 401,3; hallada: 401,2.

Ejemplo 38

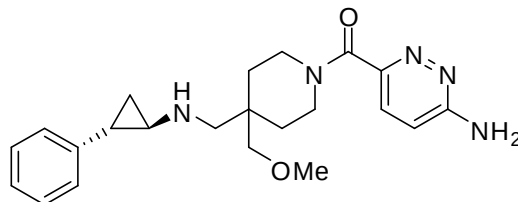
(1R,2S)-N-[[4-(metoximetil)-1-{{(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]carbonil}piperidin-4-il}metil]-2-fenilciclopropanamina



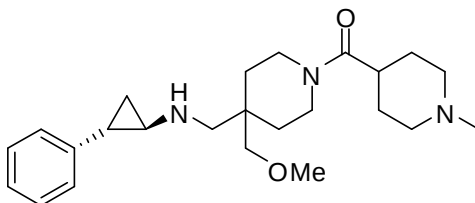
Se añadió trietilamina (31 µl, 0,22 mmol) a una solución de ácido (2S)-1-metilpirrolidin-2-carboxílico (Chem-Impex, n.º de cat. 06356: 11 mg, 0,088 mmol), 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(metoximetil)piperidin-4-il]metil]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 35, Paso 6*: 16 mg, 0,044 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino fosfonio (46 mg, 0,088 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se añadió NaOH (15 % en peso, 0,5 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante toda la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₃H₃₆N₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 386,3; hallada: 386,2.

Ejemplo 39**(1R,2S)-N-({4-(metoximetil)-1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-2-fenilciclopropanamina**

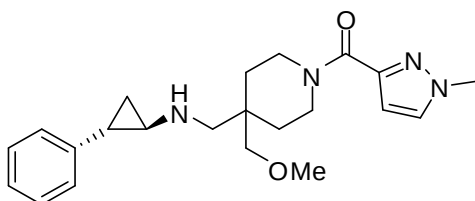
El compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 38*, con ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (Combi-Blocks, n.º de cat. HI-1090) en reemplazo del ácido (2S)-1-metilpirrolidin-2-carboxílico. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{31}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 383,2; hallada: 383,2.

Ejemplo 40**6-{[4-(metoximetil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]carbonil}piridazin-3-amina**

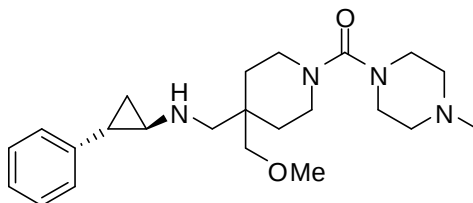
El compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 38*, con ácido 6-aminopiridazin-3-carboxílico (Chem-Impex, n.º de cat. 19168) en reemplazo del ácido (2S)-1-metilpirrolidin-2-carboxílico. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{30}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 396,2; hallada: 396,2. ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ 7,75 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 7,40 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 7,35-7,28 (m, 2H); 7,27-7,20 (m, 1H); 7,19-7,13 (m, 2H); 3,80-3,47 (m, 6H); 3,37 (s, 3H); 3,36-3,23 (m, 2H); 2,98-2,82 (m, 1H); 2,73-2,60 (m, 1H); 1,72-1,54 (m, 5H); 1,35-1,20 (m, 1H).

Ejemplo 41**(1R,2S)-N-({4-(metoximetil)-1-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-2-fenilciclopropanamina**

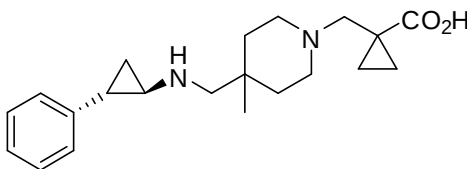
El compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 38*, con ácido 1-metilpiperidin-4-carboxílico (AstaTech, n.º de cat. 64217) en reemplazo del ácido (2S)-1-metilpirrolidin-2-carboxílico. Se purificó la mezcla de la reacción por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{38}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 400,3; hallada: 400,3.

Ejemplo 42**(1R,2S)-N-({4-(metoximetil)-1-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-2-fenilciclopropanamina**

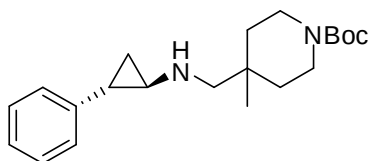
Se añadió cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-carbonilo (Maybridge, n.º de cat. CC48302: 12 mg, 0,081 mmol) a una solución de 2,2,2-trifluoro-N-{{4-(metoximetil)piperidin-4-il}metil}-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 35, Paso 6*: 15,0 mg, 0,040 mmol) y trietilamina (22 µl, 0,16 mmol) en cloruro de metileno (0,5 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó con NaOH 1 N, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en metanol/THF (1/1 ml) y luego se añadió NaOH (15 % en peso en agua, 1,5 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante toda la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{31}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 383,2; hallada: 383,2.

Ejemplo 43**(1R,2S)-N-({4-(metoximetil)-1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-2-fenilciclopropanamina**

Se añadió cloruro de 4-metilpiperazin-1-carbonilo (Aldrich, n.º de cat. 563250: 99 µl, 0,73 mmol) a una solución de 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(metoximetil)piperidin-4-il]metil]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 35, Paso 6*: 90,0 mg, 0,243 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,73 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante toda la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice que eluye con MeOH al 0 a 6 % en DCM para obtener el producto intermedio deseado. Se añadió NaOH (15 % en peso en agua, 1 ml) a la solución del producto intermedio en MeOH/THF (0,5 ml/0,5 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante toda la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₃H₃₇N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 401,3; hallada: 401,3.

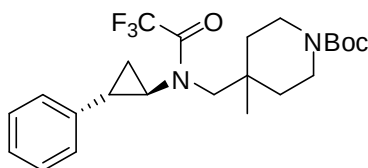
Ejemplo 44**Ácido 1-{[4-metil-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil}ciclopropanocarboxílico**

Paso 1: 4-metil-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



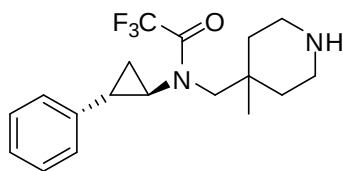
Se agitó una mezcla de 4-formil-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Synnovator, n.º de cat. PBN2011767: 2,50 g, 11,0 mmol), ácido acético (0,94 ml, 16 mmol) y (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (1,54 g, 11,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (40 ml) a temperatura ambiente durante 1 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4,7 g, 22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con cloruro de metileno y se enjuagó con solución saturada de NaHCO_3 , agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice que eluye con MeOH al 0 a 8 % en DCM para obtener el producto deseado (3,4 g, 90 %). LC-MS calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 345,3; hallada: 345,2.

Paso 2: 4-metil-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]-metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió anhídrido trifluoroacético (0,96 ml, 6,8 mmol) a una solución de 4-metil-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 4,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,6 ml, 9,1 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con cloruro de metileno y se enjuagó con solución saturada de NaHCO_3 , agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice que eluye con EtOAc al 0 a 20 % en hexanos para obtener el producto deseado (1,8 g, 90 %). LC-MS calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}-\text{tBu}+2\text{H}$)⁺: m/z = 385,2; hallada: 385,2.

Paso 3: 2,2,2-trifluoro-N-[(4-metilpiperidin-4-il)metil]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]-acetamida



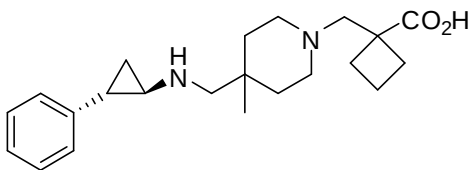
Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 6 ml, 24 mmol) a una solución de 4-metil-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)-amino]metil]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 3,4 mmol) en cloruro de metileno (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró. El residuo se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{18}H_{24}F_3N_2O$ ($M+H$)⁺: m/z = 341,2; hallada: 341,2.

Paso 4: Ácido 1-[[4-metil-4-([[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]metil)piperidin-1-il]metil]ciclopropanocarboxílico

Se agitó una mezcla de 1-formilciclopropanocarboxilato de metilo (*Ejemplo 31*, Paso 8: 10 mg, 0,08 mmol), ácido acético (3,3 μ l, 0,059 mmol) y 2,2,2-trifluoro-N-[[4-metilpiperidin-4-il]metil]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (20,0 mg, 0,0588 mmol) en cloruro de metileno (0,4 ml) a temperatura ambiente durante 2 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (37 mg, 0,18 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con cloruro de metileno y se enjuagó con NaOH 1 N, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH/THF (0,5/0,5 ml) y luego se añadió NaOH (15 % en peso en agua, 1,0 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 40 °C durante toda la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{31}N_2O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 343,2; hallada: 343,2.

Ejemplo 45

Ácido 1-[[4-metil-4-([[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]metil)piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico

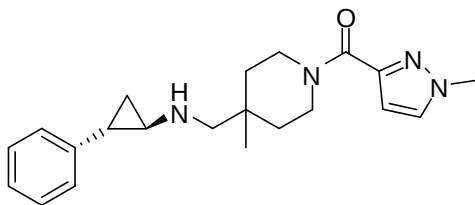


Se agitó una mezcla de 1-formilciclobutanocarboxilato de etilo (*Ejemplo 32*, Paso

1: 27,5 mg, 0,176 mmol), ácido acético (15 µl, 0,26 mmol) y 2,2,2-trifluoro-N-[(4-metilpiperidin-4-il)metil]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 44, Paso 3*: 90,0 mg, 0,264 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) a temperatura ambiente durante 2 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (110 mg, 0,53 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con cloruro de metileno y se enjuagó con NaOH 1 N, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH/THF (0,5/0,5 ml) y luego se añadió NaOH (15 % en peso en agua, 1,0 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 40 °C durante 2 días, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₂H₃₃N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 357,3; hallada: 357,2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7,34-7,28 (m, 2H); 7,25-7,20 (m, 1H); 7,20-7,16 (m, 2H); 3,49 (s, 2H); 3,30-3,04 (m, 6H); 3,02-2,92 (m, 1H); 2,59-2,51 (m, 1H); 2,47-2,34 (m, 2H); 2,19-2,07 (m, 2H); 2,07-1,91 (m, 2H); 1,89-1,73 (m, 2H); 1,74-1,61 (m, 2H); 1,63-1,46 (m, 1H); 1,35-1,23 (m, 1H); 1,12 (s, 3H).

Ejemplo 46

(1R,2S)-N-({4-metil-1-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-2-fenilciclopropanamina

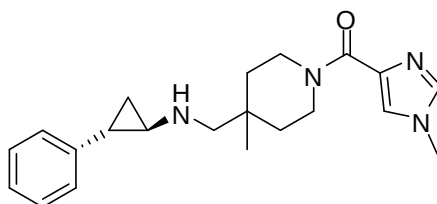


Se añadió cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-carbonilo (51 mg, 0,35 mmol) a una solución de 2,2,2-trifluoro-N-[(4-metilpiperidin-4-il)metil]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 44, Paso 3*: 60,0 mg, 0,176 mmol) y trietilamina (98 µl, 0,70 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min y luego se concentró. El residuo se disolvió en metanol/THF (0,5 ml/0,5 ml) y luego se añadió NaOH 1 N (1,0 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante toda la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₁H₂₉N₄O (M+H)⁺: m/z = 353,2; hallada: 353,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,76 (br, 2H); 7,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 7,35-7,26 (m, 2H); 7,25-7,12 (m, 3H); 6,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 4,26-4,10 (m, 1H); 4,03-3,88 (m, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,67-3,51 (m, 1H); 3,38-

3,21 (m, 1H); 3,15-3,06 (m, 2H); 3,04-2,94 (m, 1H); 2,56-2,50 (m, 1H); 1,59-1,48 (m, 3H); 1,46-1,34 (m, 2H); 1,32-1,24 (m, 1H); 1,11 (s, 3H).

Ejemplo 47

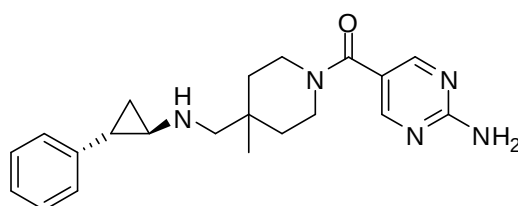
(1R,2S)-N-({4-metil-1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-2-fenilciclopropanamina



Se añadió trietilamina (31 μ l, 0,22 mmol) a una solución de ácido de 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (Combi-Blocks, n.º de cat. HI-1090: 11 mg, 0,088 mmol), 2,2,2-trifluoro-N-[(4-metilpiperidin-4-il)metil]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 44*, Paso 3: 15 mg, 0,044 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (46 mg, 0,088 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,8 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se añadió NaOH (15 % en peso en agua, 0,5 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 40 °C durante toda la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{29}N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 353,2; hallada: 353,2.

Ejemplo 48

5-[[4-metil-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]carbonil]pirimidin-2-amina

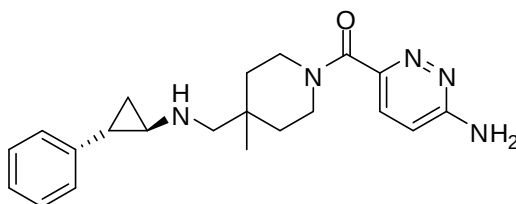


El compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 47*, con ácido 2-aminopirimidin-5-carboxílico (Ark Pharm, n.º de cat. AK-17303) en reemplazo del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de

TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{28}N_5O$ $(M+H)^+$: $m/z = 366,2$; hallada: 366,2.

Ejemplo 49

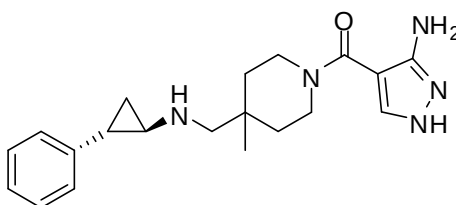
6-[[4-metil-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]carbonil]piridazin-3-amino



El compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 47*, con ácido 6-aminopiridazin-3-carboxílico (Chem-Impex, n.º de cat. 19168) en reemplazo del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{28}N_5O$ $(M+H)^+$: $m/z = 366,2$; hallada: 366,3.

Ejemplo 50

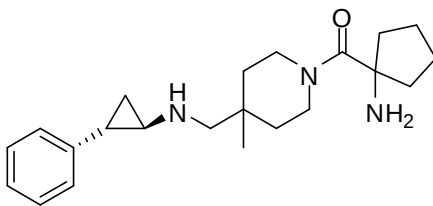
4-[[4-metil-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]carbonil]-1H-pirazol-3-amina



El compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 47*, con ácido 3-amino-1H-pirazol-4-carboxílico (Aldrich, n.º de cat. A77407) en reemplazo del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{20}H_{28}N_5O$ $(M+H)^+$: $m/z = 354,2$; hallada: 354,2.

Ejemplo 51

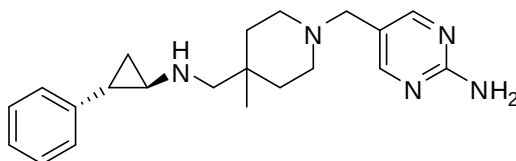
1-[[4-metil-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]carbonil]ciclopentanamina



Se añadió trietilamina (120 μ l, 0,88 mmol) a una solución de ácido 1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclopentanocarboxílico (Fluka, n.º de cat. 03583: 50 mg, 0,22 mmol), 2,2,2-trifluoro-N-[(4-metilpiperidin-4-il)metil]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 44, Paso 3*: 60 mg, 0,17 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino fosfonio (140 mg, 0,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó con solución saturada de NaHCO_3 , agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (0,3 ml) y luego se añadió TFA (0,3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró. El residuo se disolvió en THF/MeOH (0,2 ml/0,2 ml) y se añadió NaOH (15 % en peso en agua, 0,5 ml). La mezcla se agitó a 35 °C durante toda la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 356,3; hallada: 356,3. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,83 (br, 2H); 8,09 (br, 3H); 7,34-7,27 (m, 2H); 7,26-7,19 (m, 1H); 7,19-7,14 (m, 2H); 3,82-3,45 (m, 2H); 3,38-3,23 (m, 2H); 3,17-3,05 (m, 2H); 3,04-2,93 (m, 1H); 2,57-2,50 (m, 1H); 2,20-2,03 (m, 2H); 2,01-1,80 (m, 6H); 1,62-1,46 (m, 3H); 1,45-1,35 (m, 2H); 1,34-1,25 (m, 1H); 1,10 (s, 3H).

Ejemplo 52

5-[[4-metil-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil]pirimidin-2-amina

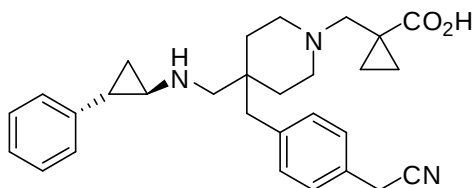


Se agitó una mezcla de 2,2,2-trifluoro-N-[(4-metilpiperidin-4-il)metil]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 44, Paso 3*: 15,0 mg, 0,0441 mmol) y 2-aminopirimidin-5-carbaldehído (Matrix Scientific, n.º de cat. 008626: 11 mg, 0,092

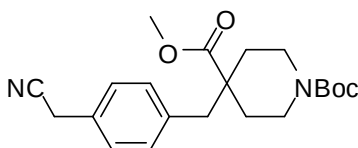
mmol) en cloruro de metileno (0,5 ml) a temperatura ambiente durante 1 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (28 mg, 0,13 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se concentró. El residuo se disolvió en metanol/THF (0,4/0,4 ml) y luego se añadió NaOH (15 % en peso en agua, 1,5 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante toda la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{30}N_5$ (M+H)⁺: m/z = 352,2; hallada: 352,3.

Ejemplo 53

Ácido 1-[[4-[4-(cianometil)bencil]-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil]piperidin-1-il]metil]ciclopropanocarboxílico



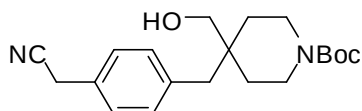
Paso 1: 1-terc-butil 4-metil 4-[4-(cianometil)bencil]piperidin-1,4-dicarboxilato



Se añadió n-butil-litio 2,5 M en hexanos (4,35 ml, 10,9 mmol) a una solución de N,N-diisopropilamina (1,59 ml, 11,3 mmol) en tetrahydrofurano (55 ml) a -78 °C. Esta solución se calentó y se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se enfrió a -78 °C, y se añadió otra solución de 1-terc-butil 4-metil piperidin-1,4-dicarboxilato (2,75 g, 11,3 mmol) en tetrahydrofurano (5,0 ml). La solución resultante se agitó a -45 °C durante 1 h y se enfrió nuevamente a -78 °C, antes de que se añadiera otra solución de [4-(clorometil)fenil]acetonitrilo (Enamine LTD, n.º de cat. EN300-134377: 1,50 g, 9,06 mmol) en tetrahydrofurano (5,0 ml). La mezcla de la reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 h, se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se separó, se enjuagó con salmuera y luego se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El material bruto se purificó por medio de cromatografía en columna (EtOAc al 25 a 75 % en hexanos) para obtener el

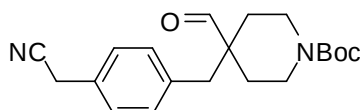
producto en la forma de un aceite incoloro (1,31 g, 39 %). LC-MS calculada para $C_{17}H_{21}N_2O_4$ ($M-tBu+2H$)⁺: m/z = 317,1; hallada: 317,2.

Paso 2: 4-[4-(cianometil)bencil]-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



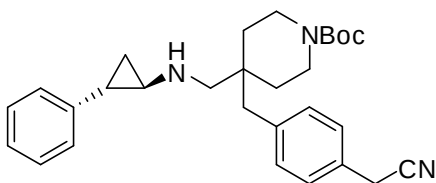
Se añadió tetrahidroborato de litio 2,0 M en THF (2,8 ml, 5,6 mmol) a una solución de 1-terc-butil 4-metil 4-[4-(cianometil)bencil]piperidin-1,4-dicarboxilato (1,04 g, 2,79 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó a 65 °C durante 2 días, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con una solución saturada de $NaHCO_3$. Esta mezcla se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se enjuagaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El material bruto se purificó por medio de cromatografía en columna (MeOH al 0 a 15 % en DCM) para obtener el producto en la forma de un aceite incoloro (862 mg, 90 %). LC-MS calculada para $C_{16}H_{21}N_2O_3$ ($M-tBu+2H$)⁺: m/z = 289,2; hallada: 289,1.

Paso 3: 4-[4-(cianometil)bencil]-4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



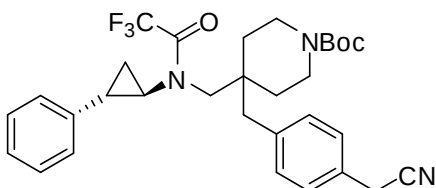
En primer lugar, se añadió dimetilsulfóxido (0,71 ml, 10 mmol) gota a gota a una solución de cloruro de oxalilo (0,42 ml, 5,0 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) a -78 °C. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 30 min, y luego se añadió otra solución de 4-[4-(cianometil)bencil]-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (862,8 mg, 2,505 mmol) en cloruro de metileno (5,0 ml). La mezcla de la reacción se agitó y se calentó a -40 °C durante 1 hora, luego se añadió N,N-diisopropiletilamina (2,6 ml, 15 mmol). La mezcla se continuó agitando y calentando a 0 °C durante 1 h y luego se diluyó con DCM y se vertió en HCl 1 M. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna (EtOAc al 0 a 50 % en hexanos) para obtener el producto en la forma de un aceite incoloro (715 g, 84 %). LC-MS calculada para $C_{16}H_{19}N_2O_3$ ($M-tBu+2H$)⁺: m/z = 287,1; hallada: 287,2.

Paso 4: 4-[4-(cianometil)bencil]-4-([[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



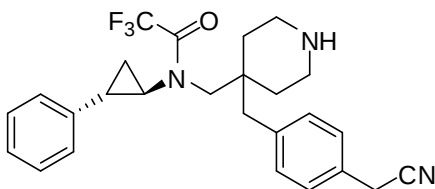
Una mezcla de 4-[4-(cianometil)bencil]-4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (715 mg, 2,087 mmol), ácido acético (178 μ l, 3,13 mmol) y (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (361 mg, 2,71 mmol) en 1,2-dicloroetano (12 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (880 mg, 4,2 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego se inactivó con solución saturada de NaHCO_3 y se diluyó con DCM. La fase orgánica se separó, se enjuagó con salmuera y luego se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El material bruto se purificó por medio de cromatografía en columna (EtOAc al 0 a 30 % en DCM) para obtener el producto en la forma de un aceite incoloro (659 mg, 69 %). LC-MS calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 460,3; hallada: 460,3.

Paso 5: 4-[4-(cianometil)bencil]-4-([[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]-(trifluoroacetil)amino]metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



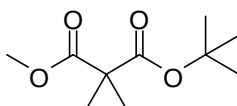
Se añadió anhídrido trifluoroacético (0,31 ml, 2,2 mmol) a una solución de 4-[4-(cianometil)bencil]-4-([[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (659 mg, 1,43 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,75 ml, 4,3 mmol) en cloruro de metileno (13 ml) a 0 $^{\circ}\text{C}$. La mezcla de la reacción se agitó y se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se inactivó con solución saturada de NaHCO_3 y se diluyó con DCM. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El material bruto se purificó por medio de cromatografía en columna (EtOAc al 25 a 75 % en hexanos) para obtener el producto en la forma de un aceite ligeramente amarillo (760 mg, 95 %). LC-MS calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ ($\text{M}-\text{tBu}+2\text{H}$) $^+$: m/z = 500,2; hallada: 500,2.

Paso 6: Clorhidrato de N-({4-[4-(cianometil)bencil]piperidin-4-il}metil)-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida



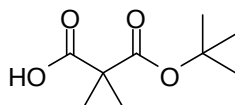
Se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (1,7 ml, 6,8 mmol) a una solución de 4-[4-(cianometil)bencil]-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (760 mg, 1,37 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a 0 °C. Luego, la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se concentró para obtener el producto bruto en la forma de un sólido ligeramente amarillo (sal de HCl), que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{26}H_{29}F_3N_3O$ (M+H)⁺: m/z = 456,2; hallada: 456,2.

Paso 7: 1-terc-butil 1-metil ciclopropano-1,1-dicarboxilato



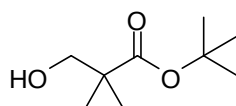
Se añadió 1-bromo-2-cloro-etano (7,2 ml, 87 mmol), carbonato de potasio (15 g, 110 mmol) y tetrafluoroborato de 1-butil-3-metil-1H-imidazol-3-io (2 g, 9 mmol) a una solución de metil malonato de terc-butilo (7,6 g, 44 mmol) en N,N-dimetilformamida (70 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h, luego se inactivó con agua y se extrajo con éter etílico. Los extractos combinados se enjuagaron con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Paso 8: Ácido 1-(terc-butoxicarbonil)ciclopropanocarboxílico



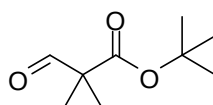
Se añadió hidróxido de litio, monohidrato (3,6 g, 86 mmol) a una solución de 1-terc-butil 1-metil ciclopropano-1,1-dicarboxilato (8,6 g, 43 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml), metanol (30 ml) y agua (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró para eliminar la mayoría de los solventes. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con éter etílico. Los extractos de éter se descartaron. La fase acuosa se acidificó a un pH de 2 con una solución fría acuosa de HCl 6 N y se realizó la extracción con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto deseado (6,5 g, 81 %), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 9: 1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



Se añadió cloroformiato de isobutilo (5,9 ml, 45 mmol) a una solución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)ciclopropanocarboxílico (6,5 g, 35 mmol) y trietilamina (9,7 ml, 70 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 60 min y luego se filtró y se enjuagó con THF (10 ml). El filtrado se enfrió a 0 °C y luego se añadió una solución de tetrahidrobato de sodio (2,6 g, 70 mmol) en N-metilpirrolidinona (10 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con éter y se enjuagó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice que eluye con EtOAc en hexano (al 0 a 15 %) para obtener el producto deseado (4,4 g, 73 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,56 (s, 2H), 2,39 (br, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,23-1,14 (m, 2H), 0,84-0,75 (m, 2H).

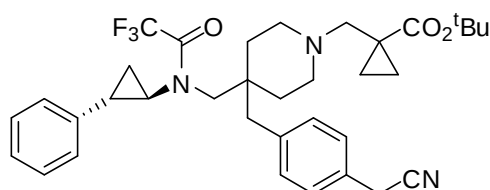
Paso 10: 1-formilciclopropanocarboxilato de terc-butilo



Se añadió dimetilsulfóxido (7,2 ml, 100 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (4,32 ml, 51,1 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) a -78 °C durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 10 min. Luego, se añadió lentamente

una solución de 1-(hidroximetil)ciclopropano-carboxilato de terc-butilo (4,4 g, 26 mmol) en cloruro de metileno (40 ml). La mezcla de la reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y luego se añadió N,N-diisopropiletilamina (36 ml, 200 mmol). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se enjuagaron con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice que eluye con EtOAc en hexano (al 0 a 10 %) para obtener el producto deseado (3,1 g, 71 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,36 (s, 1H), 1,61-1,57 (m, 2H), 1,56-1,51 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

Paso 11: 1-[(4-[4-(cianometil)bencil]-4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]-(trifluoroacetil)amino]metil}piperidin-1-il)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



Se agitó una mezcla de clorhidrato de N-({4-[4-(cianometil)bencil]piperidin-4-il}metil)-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Paso 6*: 400,0 mg, 0,8130 mmol)), 1-formilciclopropanocarboxilato de terc-butilo (346 mg, 2,03 mmol) y ácido acético (139 µl, 2,44 mmol) en cloruro de metileno (7,5 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (431 mg, 2,03 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de la reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice que eluye con EtOAc en DCM (al 0 a 50 %) para obtener el producto deseado en la forma de un sólido amarillo. LC-MS calculada para C₃₅H₄₃F₃N₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 610,3; hallada: 610,3.

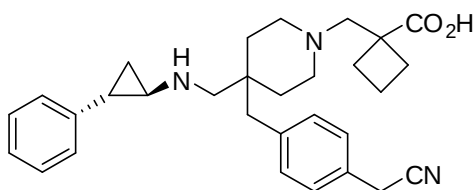
Paso 12: Ácido 1-[[4-[4-(cianometil)bencil]-4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil]piperidin-1-il]metil]ciclopropanocarboxílico

El producto del *Paso 11* se disolvió en DCM (6 ml) y luego se añadió TFA (3 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y luego se

concentró. El residuo se disolvió en THF/MeOH (1,0 ml/1,0 ml) y luego se añadió NaOH 1 M (1,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h y luego se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{29}H_{36}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 458,3; hallada: 458,2.

Ejemplo 54

Ácido 1-[[4-[4-(cianometil)bencil]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico

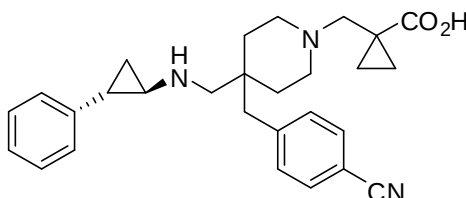


Se agitó una mezcla de N-([4-[4-(cianometil)bencil]piperidin-4-il]metil)-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 53, Paso 6*: 105 mg, 0,230 mmol), 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo (*Ejemplo 32, Paso 1*: 59,6 µl, 0,461 mmol) y ácido acético (39 µl, 0,69 mmol) en cloruro de metileno (3,5 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (122 mg, 0,576 mmol) a la mezcla de la reacción. La mezcla de la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de cromatografía flash en columna de gel de sílice (elución en gradiente, MeOH al 0 a 5 % en DCM) para obtener el producto bruto intermedio de 1-((4-[4-(cianometil)bencil]-4-((2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-il]metil)ciclobutanocarboxilato de metilo en la forma de un aceite amarillo. El producto intermedio se disolvió en MeOH/THF (1,5 ml/1,5 ml) y luego se añadió NaOH 6 M (1,5 ml) a la mezcla de la reacción. La mezcla de la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, luego se diluyó con MeOH y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{30}H_{38}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 472,3; hallada: 472,3.

Ejemplo 55

Ácido 1-[[4-[4-(cianobencil)-4-(((1R,2S)-2-

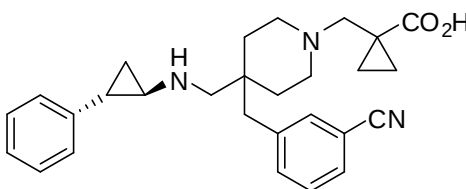
fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil}ciclopropanocarboxílico



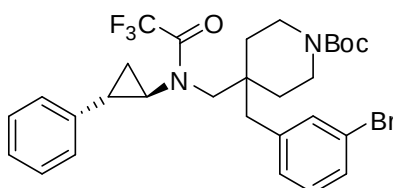
Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 53*, con bromuro de p-cianobencilo en reemplazo del [4-(clorometil)fenil]acetonitrilo. Se purificó la mezcla de la reacción por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{28}H_{34}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 444,3; hallada: 444,3.

Ejemplo 56

Ácido 1-[[4-(3-cianobencil)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil}ciclopropanocarboxílico

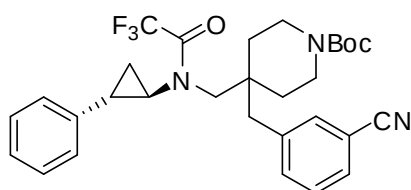


Paso 1: 4-(3-bromobencil)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil-(trifluoroacetil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



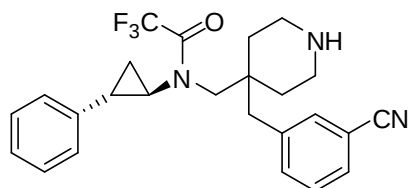
Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 53*, *Paso 1-5*, con 1-bromo-3-(bromometil)benceno en reemplazo del [4-(clorometil)fenil]acetonitrilo en el *Paso 1*. LC-MS calculada para $C_{25}H_{27}BrF_3N_2O_3$ (M-^tBu+2H)⁺: m/z = 539,1; hallada: 539,1.

Paso 2: 4-(3-cianobencil)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil-(trifluoroacetil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de 4-(3-bromobencil)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,57 g, 6,00 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) que forma un complejo con diclorometano (1:1) (1,2 g, 1,44 mmol), cianuro de zinc (2,25 g, 19,2 mmol) y zinc (392 mg, 6,00 mmol) en DMF (25 ml) se purgó con nitrógeno y luego se agitó a 140 °C durante 5 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con Et₂O y se enjuagó con agua. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice que eluye con EtOAc al 20 a 50 % /Hexanos para obtener el producto deseado (2,24 g, 69 % de rendimiento). LC-MS calculada para C₂₆H₂₇F₃N₃O₃ (M-^tBu+2H)⁺: m/z = 486,2; hallada: 486,2.

Paso 3: *N-[[4-(3-cianobencil)piperidin-4-il]metil]-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida*



Se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (3,97 ml, 15,9 mmol) a una solución de 4-(3-cianobencil)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]metil]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,23 g, 2,27 mmol) en MeOH (5 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₂₅H₂₇F₃N₃O (M+H)⁺: m/z = 442,2; hallada: 442,2.

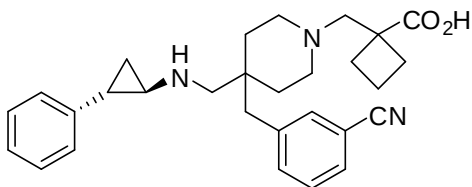
Paso 4: *Ácido 1-[[4-(3-cianobencil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)]piperidin-1-il]metil]ciclopropanocarboxílico*

El compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para

el *Ejemplo 53*, Paso 11-12, comenzando con *N*-{[4-(3-cianobencil)piperidin-4-il]metil}-2,2,2-trifluoro-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil]acetamida. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₈H₃₄N₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 444,3; hallada: 444,3.

Ejemplo 57

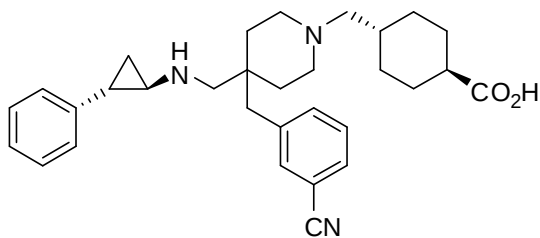
Ácido 1-{[4-(3-cianobencil)-4-({[(1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil}ciclobutanocarboxílico



El compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 54*, comenzando con *N*-{[4-(3-cianobencil)piperidin-4-il]metil}-2,2,2-trifluoro-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 56*, Paso 3). La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₉H₃₆N₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 458,3; hallada: 458,3.

Ejemplo 58

Ácido trans-4-{[4-(3-cianobencil)-4-({[(1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil}ciclohexanocarboxílico

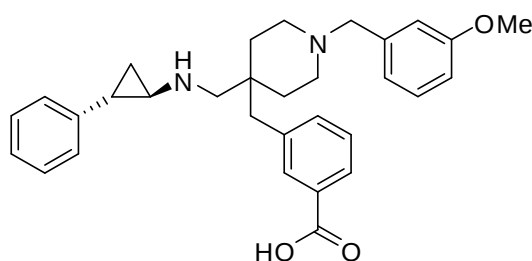


Se añadió ácido acético (3,6 µl, 0,063 mmol) a una solución de clorhidrato de *N*-{[4-(3-cianobencil)piperidin-4-il]metil}-2,2,2-trifluoro-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 56*, Paso 3: 15,0 mg, 0,0314 mmol) y trans-4-formilciclohexanocarboxilato de metilo (*Ark Pharm*, n.º de cat. AK-50935: 8,0 mg, 0,047 mmol) en DCM (0,5 ml). Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (13 mg, 0,063 mmol) a la mezcla de la reacción. La mezcla de la reacción resultante

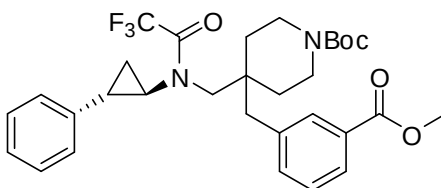
se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con DCM y se enjuagó con agua y salmuera. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto intermedio de trans-4-((4-(3-cianobencil)-4-((2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-il)metil)ciclohexanocarboxilato de metilo se disolvió en MeOH (0,2 ml) y THF (0,2 ml), luego se añadió hidróxido de sodio 4,0 M en agua (78 μl , 0,31 mmol) a la mezcla de la reacción. La mezcla de la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche, luego se diluyó con MeOH y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 486,3; hallada: 486,3.

Ejemplo 59

Ácido 3-{[1-(3-metoxibencil)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil]piperidin-4-il]metil}benzoico



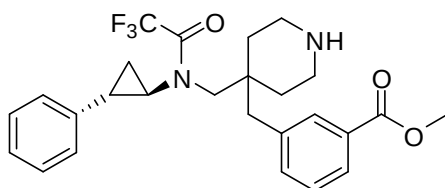
Paso 1: 4-[3-(metoxycarbonil)bencil]-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de 4-(3-bromobencil)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 56*, *Paso 1*: 399 mg, 0,67 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), que forma un complejo con diclorometano (1:1) (82 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (0,18 ml, 1,34 mmol) en metanol (2,50 ml) se calentó a reflujo a presión positiva del monóxido de carbono durante 7 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y luego se filtró con una almohadilla de celite. El filtrado se concentró al

vacío y el residuo bruto se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice que eluye con EtOAc al 15 a 35 %/Hexanos para obtener el producto deseado 291 mg, (75 % de rendimiento). LC-MS calculada para $C_{26}H_{30}F_3N_2O_3$ $[M-Boc+2H]^+$: $m/z = 475,2$; hallada: 475,2.

Paso 2: 3-[(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]metil]piperidin-4-il)metil]benzoato de metilo



Se añadió cloruro de hidrógeno (3 M en MeOH, 1,35 ml, 4,05 mmol) a una solución de 4-[3-(metoxycarbonil)bencil]-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)-amino]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (291 mg, 0,51 mmol) en MeOH (5 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró al vacío. El residuo bruto se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{26}H_{30}F_3N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 475,2$; hallada: 475,2.

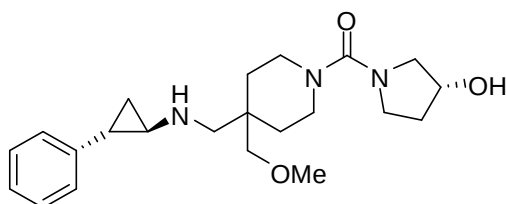
Paso 3: Ácido 3-[[1-(3-metoxibencil)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]metil]piperidin-4-il]metil]benzoico

Se añadió ácido acético (3,1 μ l, 0,055 mmol) a una solución de 3-[(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]metil]piperidin-4-il)metil]benzoato de metilo (14 mg, 0,027 mmol) y benzaldehído, 3-metoxi- (5,01 μ l, 0,0411 mmol) en cloruro de metileno (0,3 ml). Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (12 mg, 0,055 mmol) a la mezcla de la reacción. La mezcla de la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con DCM y se enjuagó con agua y salmuera. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto intermedio de 3-((1-(3-metoxibencil)-4-((2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)piperidin-4-il)metil)benzoato de metilo se disolvió en MeOH (0,3 ml) y THF (0,3 ml). Luego, se añadió hidróxido de sodio 4,0 M en agua (68 μ l, 0,27 mmol) a la mezcla de la reacción. La mezcla de la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego se diluyó con MeOH y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{31}H_{37}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 485,3$;

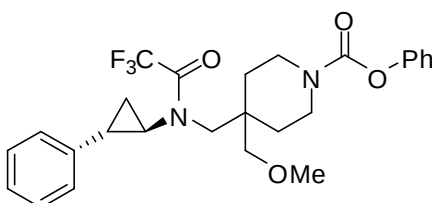
hallada: 485,3.

Ejemplo 60

(3R)-1-[[4-(metoximetil)-4-{{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}metil}piperidin-1-il]carbonil}pirrolidin-3-ol



Paso 1: 4-(metoximetil)-4-{{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}(trifluoroacetil)amino}metil}piperidin-1-carboxilato de fenilo



Se añadió ácido carbonoclorhídrico, fenil éter (45,7 μ l, 0,364 mmol) a una solución de 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(metoximetil)piperidin-4-il]metil]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 35, Paso 6*: 90 mg, 0,24 mmol) y trietilamina (0,10 ml, 0,73 mmol) en cloruro de metileno (1,0 ml) a 0 °C y la mezcla de la reacción resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo, se enjuagó con una solución saturada de NaHCO_3 , agua y salmuera. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice (elución en gradiente con EtOAc al 0 a 30 %/Hexano) para obtener el producto deseado. LC-MS calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 491,2$; hallada: 491,2.

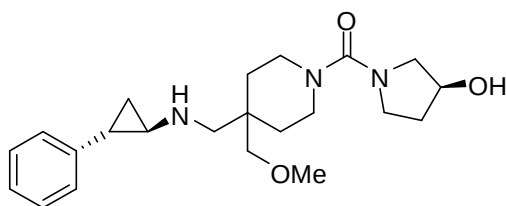
Paso 2: (3R)-1-[[4-(metoximetil)-4-{{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}metil}piperidin-1-il]carbonil}pirrolidin-3-ol

Se añadió (3R)-pirrolidin-3-ol (16 mg, 0,18 mmol) a una solución de 4-(metoximetil)-4-{{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}(trifluoroacetil)amino}metil}piperidin-1-carboxilato de fenilo (18 mg, 0,037 mmol) y trietilamina (15 μ l, 0,11 mmol) en dimetilsulfóxido (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 135 °C durante toda la

noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto intermedio deseado de 2,2,2-trifluoro-N-((1-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-4-(metoximetil)piperidin-4-il)metil)-N-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)acetamida en la forma de sal de TFA. El producto intermedio se disolvió en MeOH/THF (0,2 ml/0,2 ml) y luego se añadió NaOH 6 N (0,6 ml). La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante toda la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₂H₃₄N₃O₃ [M+H]⁺: m/z = 388,3; hallada: 388,2.

Ejemplo 61

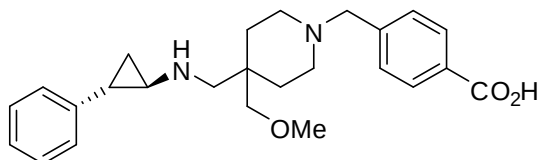
(3S)-1-[[4-(metoximetil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-3-ol



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 60*, con (3S)-pirrolidin-3-ol en reemplazo del (3R)-pirrolidin-3-ol en el *Paso 2*. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₂H₃₄N₃O₃ [M+H]⁺: m/z = 388,3; hallada: 388,2.

Ejemplo 62

Ácido 4-[[4-(metoximetil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil]benzoico

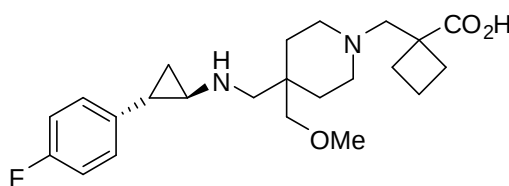


Se agitó una mezcla de 4-carbometoxibenzaldehído (20 mg, 0,12 mmol), ácido acético (5 µl, 0,088 mmol) y 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(metoximetil)piperidin-4-il]metil]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 35*, *Paso 6*: 30,0 mg, 0,0810 mmol)

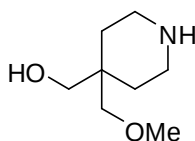
en cloruro de metileno (0,6 ml) a temperatura ambiente durante 2 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (56 mg, 0,26 mmol) a la mezcla de la reacción. La mezcla de la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de la reacción se diluyó con cloruro de metileno y se enjuagó con NaOH 1N, agua y salmuera. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto de 4-((4-(metoximetil)-4-((2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de metilo se disolvió en MeOH/THF (0,1 ml/0,1 ml) y luego, se añadió NaOH 6 N (0,6 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 40 °C durante toda la noche, luego enfrió a temperatura ambiente y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₅H₃₃N₂O₃ [M+H]⁺: m/z = 409,2; hallada: 409,3.

Ejemplo 63

Ácido 1-[[4-({[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino}metil)-4-(metoximetil)piperidin-1-il]metil}ciclobutanocarboxílico

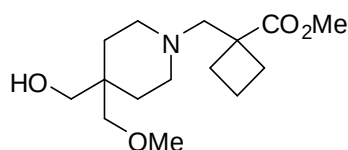


Paso 1: [4-(metoximetil)piperidin-4-il]metanol



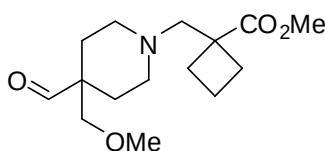
Se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (4,0 ml, 16 mmol) a una solución de 4-(hidroximetil)-4-(metoximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 35*, Paso 2: 1,0 g, 3,8 mmol) en cloruro de metileno (0,2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se concentró al vacío. El residuo bruto se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₈H₁₈NO₂ [M+H]⁺: m/z = 160,1; hallada: 160,2.

Paso 2: 1-[[4-(hidroximetil)-4-(metoximetil)piperidin-1-il]metil}ciclobutanocarboxilato de metilo



Se añadió N,N-Diisopropiletilamina (0,82 ml, 4,71 mmol) a una mezcla de [4-(metoximetil)piperidin-4-il]metanol (0,50 g, 3,1 mmol) (sal de HCl, producto bruto del Paso 1) en cloruro de metileno (20 ml) y luego se añadió 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo (0,68 g, 4,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,0 g, 9,4 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego se diluyó con cloruro de metileno y se enjuagó con NaOH 1 N, agua y salmuera. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice (elución en gradiente con MeOH al 0 a 10 %/CH₂Cl₂) para obtener el producto deseado. LC-MS calculada para C₁₅H₂₈NO₄ [M+H]⁺: m/z = 286,2; hallada: 286,1.

Paso 3: 1-[[4-formil-4-(metoximetil)piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxilato de metilo



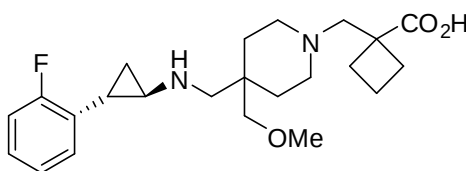
Se añadió dimetilsulfóxido (0,28 ml, 4,0 mmol) en cloruro de metileno (0,4 ml) a una solución de cloruro de oxalilo (0,17 ml, 2,0 mmol) en cloruro de metileno (0,4 ml) a -78 °C durante 10 min. La mezcla se calentó a -60 °C, durante 25 min, luego, se añadió lentamente una solución de 1-[[4-(hidroximetil)-4-(metoximetil)piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxilato de metilo (0,29 g, 1,0 mmol) en cloruro de metileno (0,4 ml) y se calentó a -45 °C durante 30 min. Después, se añadió N,N-Diisopropiletilamina (1,4 ml, 7,9 mmol) y la mezcla de la reacción se calentó a 0 °C durante 15 min. La mezcla de la reacción se vertió en agua fría y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice (elución en gradiente con MeOH al 0 a 10 %/CH₂Cl₂) para obtener el producto deseado. LC-MS calculada para C₁₅H₂₆NO₄ [M+H]⁺: m/z = 284,2; hallada: 284,2.

Paso 4: Ácido 1-{[4-({[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino}metil)-4-(metoximetil)piperidin-1-il]metil}ciclobutanocarboxílico

Se añadió N,N-Diisopropiletilamina (35 µl, 0,20 mmol) a una mezcla de clorhidrato de (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina (Enamine, *n.º de cat.* EN300-189082 : 19 mg, 0,10 mmol) en cloruro de metileno (0,7 ml) y luego se añadió 1-{[4-formil-4-(metoximetil)piperidin-1-il]metil}ciclobutanocarboxilato de metilo (42 mg, 0,15 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (69 mg, 0,33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego se diluyó con cloruro de metileno y se enjuagó con NaOH 1 N, agua y salmuera. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto intermedio de 1-((4-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)metil)-4-(metoximetil)piperidin-1-il)metil)ciclobutanocarboxilato de metilo se disolvió en MeOH/THF (0,1 ml/0,2 ml) y luego se añadió NaOH 6 N (0,5 ml). La mezcla se agitó a 30 °C durante toda la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₃H₃₄FN₂O₃ [M+H]⁺: m/z = 405,3; hallada: 405,2.

Ejemplo 64

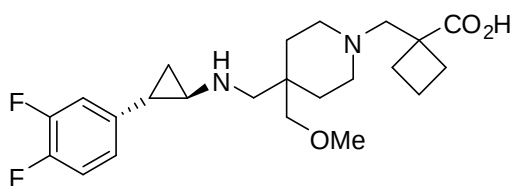
Ácido 1-{[4-({[(1R,2S)-2-(2-fluorofenil)ciclopropil]amino}metil)-4-(metoximetil)piperidin-1-il]metil}ciclobutanocarboxílico



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 63*, con clorhidrato de (1R,2S)-2-(2-fluorofenil)ciclopropanamina (Enamine, *n.º de cat.* EN300-189085) en reemplazo del clorhidrato de (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina en el *Paso 4*. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₃H₃₄FN₂O₃ [M+H]⁺: m/z = 405,3; hallada: 405,3.

Ejemplo 65

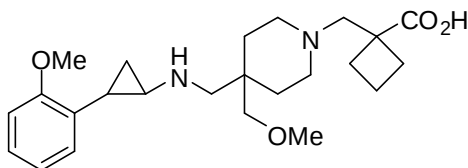
Ácido 1-{[4-({[(1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]amino}metil)-4-(metoximetil)piperidin-1-il]metil}ciclobutanocarboxílico



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 63*, con clorhidrato de (1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (AstaTech, *n.º de cat.* 65978) en reemplazo del clorhidrato de (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina en el *Paso 4*. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₃H₃₃F₂N₂O₃ [M+H]⁺: m/z = 423,2; hallada: 423,2.

Ejemplo 66

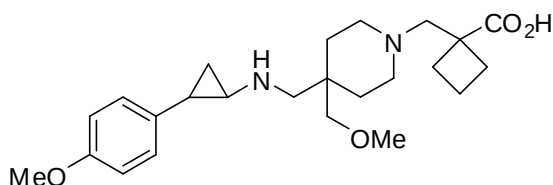
Ácido 1-{[4-(metoximetil)-4-({[2-(2-metoxifenil)ciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil}ciclobutanocarboxílico



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 63*, con clorhidrato de 2-(2-metoxifenil)ciclopropanamina (Enamine, *n.º de cat.* EN300-70572) en reemplazo del clorhidrato de (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina en el *Paso 4*. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₄H₃₇N₂O₄ [M+H]⁺: m/z = 417,3; hallada: 417,3.

Ejemplo 67

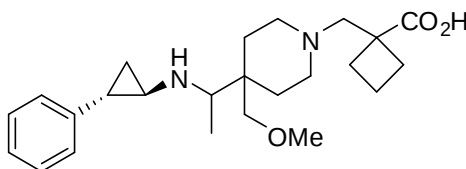
Ácido 1-{[4-(metoximetil)-4-({[2-(4-metoxifenil)ciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil}ciclobutanocarboxílico



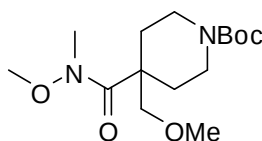
Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 63*, con clorhidrato de 2-(4-metoxifenil)ciclopropanamina (Enamine, *n.º de cat.* EN300-72215) en reemplazo del clorhidrato de (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina en el *Paso 4*. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{37}N_2O_4$ $[M+H]^+$: $m/z = 417,3$; hallada: 417,2.

Ejemplo 68

Ácido 1-[[4-(metoximetil)-4-(1-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]etil]piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico



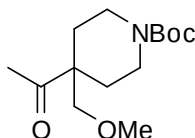
Paso 1: 4-(metoximetil)-4-[[metoxi(metil)amino]carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió cloruro de isopropilmagnesio 2,0 M en THF (3,0 ml, 6,0 mmol) a una mezcla de 1-terc-butil 4-metil 4-(metoximetil)piperidin-1,4-dicarboxilato (*Ejemplo 35, Paso 1*: 0,86 g, 3,0 mmol) y clorhidrato de N,O-Dimetilhidroxilamina (0,44 g, 4,5 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) a -30°C . La mezcla resultante se calentó a 0°C y se agitó a esa temperatura durante 4 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó con solución saturada de NaHCO_3 , agua y salmuera. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice (elución en gradiente con EtOAc al 0 a 30 %/ CH_2Cl_2) para obtener el producto deseado (0,8 g, 84 %). LC-MS calculada para

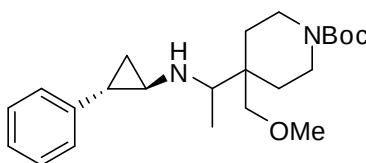
$C_{10}H_{21}N_2O_3$ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 217,2; hallada: 217,2.

Paso 2: 4-acetil-4-(metoximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



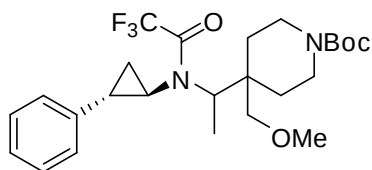
Se añadió bromuro de metilmagnesio (3,0 M en éter etílico, 2,0 ml, 6,0 mmol) a una solución de 4-(metoximetil)-4-[[metoxi(metil)amino]carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,95 g, 3,0 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla se inactivó con solución saturada de NH_4Cl , se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó con agua y salmuera. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por medio de una cromatografía flash (elución en gradiente con EtOAc al 0 a 30 %/Hexano) para obtener el producto deseado (0,65 g, 80 %). LC-MS calculada para $C_9H_{18}NO_2$ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 172,1; hallada: 172,1.

Paso 3: 4-(metoximetil)-4-(1-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



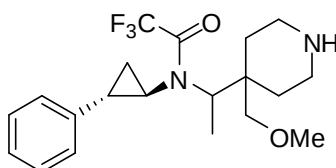
Se agitó una mezcla de 4-acetil-4-(metoximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,27 g, 1,0 mmol), ácido acético (85 μ l, 1,5 mmol) y (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (0,173 g, 1,30 mmol) en cloruro de metileno (4 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Luego, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,64 g, 3,0 mmol) a la mezcla de la reacción. La mezcla de la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego se diluyó con cloruro de metileno y se enjuagó con solución saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash (elución en gradiente con MeOH al 0 a 8 %/ CH_2Cl_2) para obtener el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{23}H_{37}N_2O_3$ [M+H]⁺: m/z = 389,3; hallada: 389,3.

Paso 4: 4-(metoximetil)-4-{1-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]etil]}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió anhídrido trifluoroacético (0,065 ml, 0,46 mmol) a una solución de 4-(metoximetil)-4-(1-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]etil]}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,31 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,93 mmol) en cloruro de metileno (3,0 ml) a 0 °C. La mezcla de la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se diluyó con cloruro de metileno y se enjuagó con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice (elución en gradiente con EtOAc al 0 a 20 %/Hexano) para obtener el producto deseado. LC-MS calculada para C₂₀H₂₈F₃N₂O₂ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 385,2; hallada: 385,1.

Paso 5: 2,2,2-trifluoro-N-{1-[4-(metoximetil)piperidin-4-il]etil}-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida



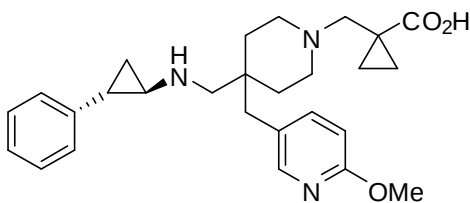
Se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (0,5 ml, 2 mmol) a una solución de 4-(metoximetil)-4-{1-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]etil]}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (80,0 mg, 0,165 mmol) en cloruro de metileno (0,4 ml). La mezcla de la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se concentró a presión reducida. El residuo bruto se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₂₀H₂₈F₃N₂O₂ [M+H]⁺: m/z = 385,2; hallada: 385,1.

Paso 6: Ácido 1-{[4-(metoximetil)-4-(1-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]etil]}piperidin-1-il]metil}ciclobutanocarboxílico

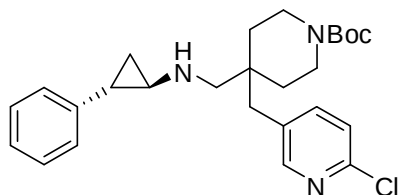
Se añadió 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo (*Ejemplo 32, Paso 1*: 22 mg, 0,16 mmol) a una mezcla de 2,2,2-trifluoro-N-{1-[4-(metoximetil)piperidin-4-il]etil}-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (40,0 mg, 0,104 mmol) y N,N-Diisopropiletilamina (27 µl, 0,16 mmol) en cloruro de metileno (0,8 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro (72 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego se diluyó con cloruro de metileno y se enjuagó con NaOH 1 N, agua y salmuera. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto intermedio de 1-((4-(metoximetil)-4-(1-(2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)acetamido)etil)piperidin-1-il)metil)ciclobutanocarboxilato de metilo se disolvió en MeOH/THF (0,2 ml/0,2 ml) y luego se añadió NaOH 6 N (0,6 ml) a la mezcla de la reacción. La mezcla de la reacción resultante se agitó a 40 °C durante 2 días, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₄H₃₇N₂O₃ [M+H]⁺: m/z = 401,3; hallada: 401,2.

Ejemplo 69

Ácido 1-{[4-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-4-([(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)metil]piperidin-1-il]metil}ciclopropanocarboxílico



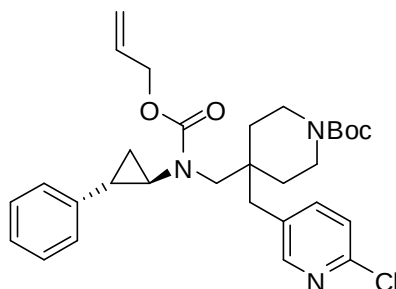
Paso 1: 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4-([(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 31, Paso 1-4*, con 2-cloro-5-(clorometil)piridina (Aldrich, n.º d e cat.

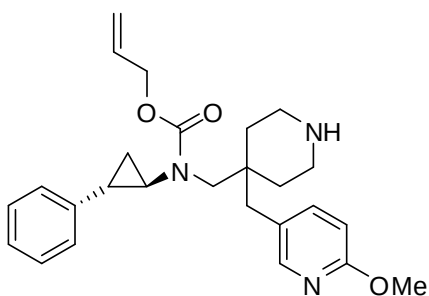
516910) en reemplazo del α -bromo-4-fluorotolueno en el Paso 1. LC-MS calculada para $C_{26}H_{35}ClN_3O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 456,2$; hallada: 456,2.

Paso 2: 4-({[(aliloxi)carbonil][(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)-4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió cloroformiato de alilo (0,38 ml, 3,6 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,84 ml, 4,8 mmol) a una solución de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g, 2,4 mmol) en cloruro de metileno (10 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice (elución en gradiente con EtOAc al 0 a 30 % en hexanos) para obtener el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{26}H_{31}ClN_3O_4$ $[M-tBu+2H]^+$: $m/z = 484,2$; hallada: 484,2.

Paso 3: ({4-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}metil)[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]carbamato de alilo



Se agitó una mezcla de 4-({[(aliloxi)carbonil][(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)-4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,65 mmol) y metóxido de sodio (25 % en peso en MeOH, 1,48 ml, 6,48 mmol) en metanol (0,5 ml) a 80 °C durante 6 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con DCM y se enjuagó con agua y salmuera. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre

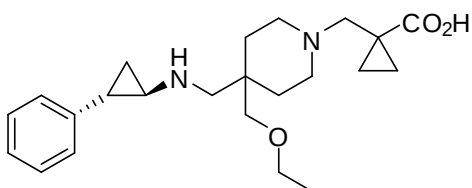
Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice (elución en gradiente con EtOAc al 0 a 30 % en hexanos) para obtener el producto intermedio deseado 4-(((aliloxi)carbonil)((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)-4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. El producto intermedio se disolvió en DCM (2 ml) y luego se añadió TFA (2 ml). La mezcla de la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró y el producto bruto se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₂₆H₃₄N₃O₃ [M+H]⁺: m/z = 436,3; hallada: 436,2.

Paso 4: Ácido 1-[[4-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil]piperidin-1-il]metil]ciclopropanocarboxílico

Se agitó una mezcla de 1-formilciclopropanocarboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 53, Paso 10*: 18 mg, 0,10 mmol), trietilamina (19 µl, 0,14 mmol) y ({4-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}metil)[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]carbamato de alilo (30 mg, 0,069 mmol) en cloruro de metileno (0,8 ml) a temperatura ambiente durante 1 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (29 mg, 0,14 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego se diluyó con cloruro de metileno y se enjuagó con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (2 ml); luego se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (6 mg, 0,005 mmol) y N-etiletanamina (56 µl, 0,54 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno, luego se agitó a 85 °C durante 2 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío para generar el producto intermedio de 1-((4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo, que se utilizó luego sin purificación adicional. El producto intermedio se disolvió en DCM (1 ml) y luego se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se concentró al vacío y se purificó el residuo por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₇H₃₆N₃O₃ [M+H]⁺: m/z = 450,3; hallada: 450,2.

Ejemplo 70

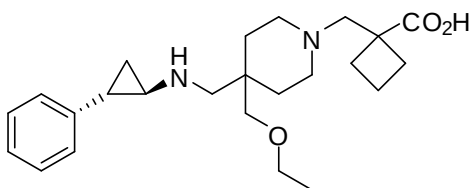
Ácido 1-[[4-(etoximetil)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil]piperidin-1-il]metil]ciclopropanocarboxílico



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 35*, con (clorometoxi)-etano en reemplazo del clorometil metil éter en el *Paso 1*. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{35}N_2O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 387,3; hallada: 387,2.

Ejemplo 71

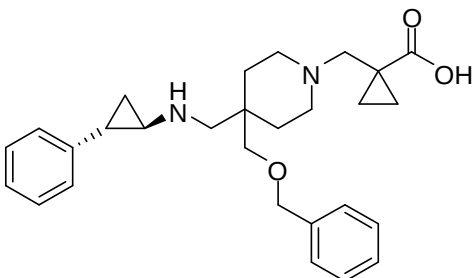
Ácido 1-[[4-(etoximetil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 36*, con (clorometoxi)-etano en reemplazo del clorometil metil éter. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{37}N_2O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 401,3; hallada: 401,2.

Ejemplo 72

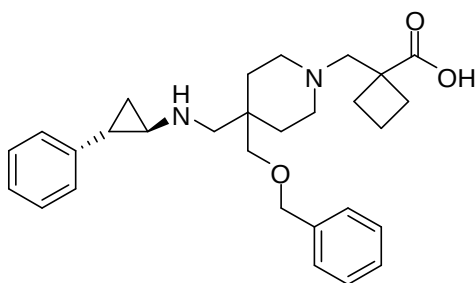
Ácido 1-[[4-[(benciloxi)metil]-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil]ciclopropanocarboxílico



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 31*, con bencil clorometil éter en reemplazo del α -bromo-4-fluorotolueno en el *Paso 1*. Se purificó la mezcla por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{28}H_{37}N_2O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 449,3; hallada: 449,3.

Ejemplo 73

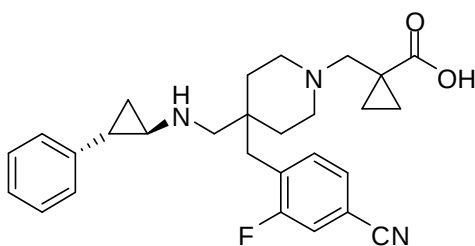
Ácido 1-[[4-[(benciloxi)metil]-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil]piperidin-1-il]metil}ciclobutanocarboxílico



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 32*, con bencil clorometil éter en reemplazo del α -bromo-4-fluorotolueno. Se purificó la mezcla por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{29}H_{39}N_2O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 463,3; hallada: 463,3.

Ejemplo 74

Ácido 1-[[4-(4-ciano-2-fluorobencil)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil]piperidin-1-il]metil}ciclopropanocarboxílico

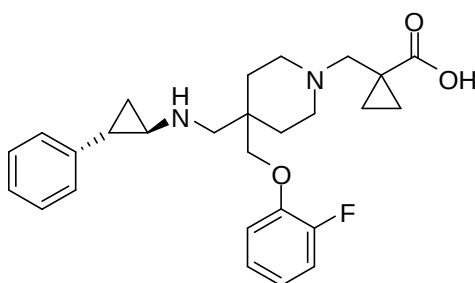


Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 53*, con 4-(bromometil)-3-fluorobenzonitrilo (AstaTech, n.º de cat.

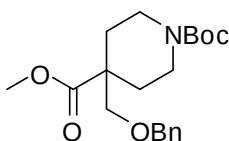
54500) en reemplazo del [4-(clorometil)fenil]acetonitrilo en el *Paso 1*. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{28}H_{33}FN_3O_2$ $[M+H]^+$: m/z = 462,3; hallada: 462,3.

Ejemplo 75

Ácido 1-{[4-{[(2-fluorofenoxi)metil]-4-([(1R,2S)-2-fenil-ciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil}ciclopropanocarboxílico

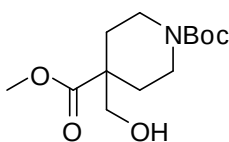


Paso 1: 1-terc-butil 4-metil 4-[(benciloxi)metil]piperidin-1,4-dicarboxilato



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 31, Paso 1*, con bencil clorometil éter en reemplazo del α -bromo-4-fluorotolueno. LC-MS calculada para $C_{15}H_{22}NO_3$ $[M-Boc+2H]^+$: m/z = 264,2; hallada: 264,2.

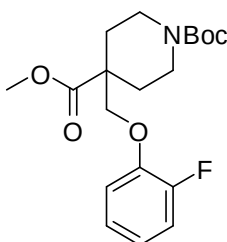
Paso 2: 1-terc-butil 4-metil 4-(hidroximetil)piperidin-1,4-dicarboxilato



Se añadió paladio (10 % en peso en carbono, 880 mg, 0,83 mmol) a una solución de 1-terc-butil 4-metil 4-[(benciloxi)metil]piperidin-1,4-dicarboxilato (2,1 g, 5,8 mmol) en metanol (20 ml). La mezcla de la reacción resultante se agitó a una presión positiva de hidrógeno a temperatura ambiente durante toda la noche; luego, se filtró a través de una almohadilla de celite y se enjuagó con DCM. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se utilizó en el paso siguiente sin

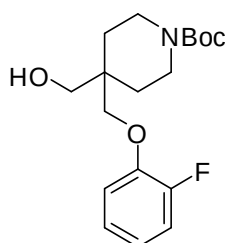
purificación adicional. LC-MS calculada para $C_8H_{16}NO_3$ $[M-Boc+2H]^+$: $m/z = 174,1$; hallada: 174,2.

Paso 3: 1-terc-butil 4-metil 4-[(2-fluorofenoxi)metil]piperidin-1,4-dicarboxilato



A una solución de 1-terc-butil 4-metil 4-(hidroximetil)piperidin-1,4-dicarboxilato (555 mg, 2,03 mmol), 2-fluorofenol (Aldrich, n.º de cat. F12804) (0,16 ml, 1,8 mmol) y trifenilfosfina (530 mg, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,40 ml, 2,0 mmol). La mezcla resultante se calentó a 65 °C y se agitó durante toda la noche. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (elución en gradiente con EtOAc al 0 a 25 %/Hexanos) para generar el producto deseado en forma de un aceite transparente (524 mg, 77 %). LC-MS calculada para $C_{14}H_{19}FNO_3$ $[M-Boc+2H]^+$: $m/z = 268,1$; hallada 268,2.

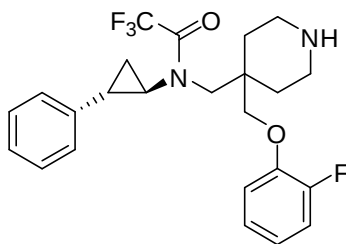
Paso 4: 4-[(2-fluorofenoxi)metil]-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió tetrahidroborato de litio 2,0 M en THF (1,4 ml, 2,8 mmol) a una solución de 1-terc-butil 4-metil 4-[(2-fluorofenoxi)metil]piperidin-1,4-dicarboxilato (524 mg, 1,43 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml). La mezcla de la reacción resultante se calentó a 70 °C y se agitó durante 6 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua, se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se enjuagó con agua y salmuera. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para

$C_{13}H_{19}FNO_2$ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 240,1; hallada 240,2.

Paso 5: 2,2,2-trifluoro-N-({4-[(2-fluorofenoxi)metil]piperidin-4-il}metil)-N-[(1R,2S)-2-fenil-ciclopropil]acetamida



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 31*, *Pasos 3-6* con 4-[(2-fluorofenoxi)metil]-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (desde el *Paso 4*) en reemplazo del 4-(4-fluorobencil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en el *Paso 3*. LC-MS calculada para $C_{24}H_{27}F_4N_2O_2$ [M+H]⁺: m/z = 451,2; hallada: 451,3.

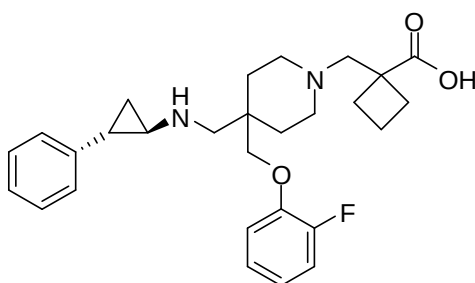
Paso 6: Ácido 1-{{4-[(2-fluorofenoxi)metil]-4-({[(1R,2S)-2-fenil-ciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il}metil}ciclopropanocarboxílico

Se añadió ácido acético (4,3 µl, 0,075 mmol) a una solución de 2,2,2-trifluoro-N-({4-[(2-fluorofenoxi)metil]piperidin-4-il}metil)-N-[(1R,2S)-2-fenil-ciclopropil]acetamida (31 mg, 0,069 mmol) y 1-formil-ciclopropano-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 53*, *Paso 10*: 18 mg, 0,10 mmol) en cloruro de metileno (0,5 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (48 mg, 0,23 mmol) a la mezcla de la reacción. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego se diluyó con DCM y se enjuagó con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto de 1-((4-((2-fluorofenoxi)metil)-4-((2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-il)metil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo se disolvió en DCM (2 ml) y luego se añadió ácido trifluoroacético (0,62 ml). La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente durante 1,5 h y luego se concentró al vacío. El producto bruto de ácido 1-((4-((2-fluorofenoxi)metil)-4-((2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)-piperidin-1-il)metil)ciclopropanocarboxílico se disolvió en MeOH/THF (0,5/0,5 ml) y luego se añadió NaOH 1N (0,75 ml). La mezcla de la reacción resultante se agitó a 50 °C

durante 4 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{27}H_{34}FN_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 453,3$; hallada: 453,2.

Ejemplo 76

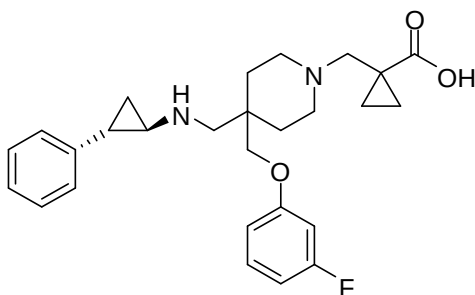
Ácido 1-{[4-[(2-fluorofenoxi)metil]-4-({[(1R,2S)-2-fenil-ciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil}ciclobutanocarboxílico



Se añadió ácido acético (4,7 μ l, 0,083 mmol) a una solución de 2,2,2-trifluoro-N-({4-[(2-fluorofenoxi)metil]piperidin-4-il}metil)-N-[(1R,2S)-2-fenil-ciclopropil]acetamida (*Ejemplo 75, Paso 5*: 35 mg, 0,077 mmol) y 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo (*Ejemplo 32, Paso 1*: 16 mg, 0,12 mmol) en cloruro de metileno (0,6 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (53 mg, 0,25 mmol). La mezcla de la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego se diluyó con DCM y se enjuagó con solución saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto de 1-((4-((2-fluorofenoxi)metil)-4-((2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-il)metil)ciclobutanocarboxilato de metilo se disolvió en MeOH (0,5 ml) y THF (0,5 ml) y luego se añadió NaOH 6 N (0,5 ml). La mezcla de la reacción resultante se agitó a 40 °C durante toda la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{28}H_{36}FN_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 467,3$; hallada: 467,3.

Ejemplo 77

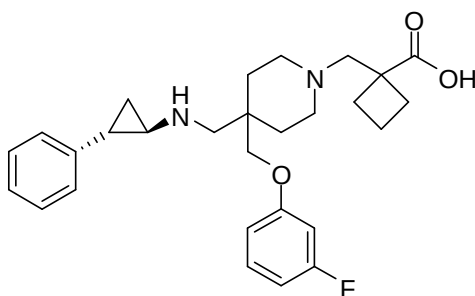
Ácido 1-{[4-[(3-fluorofenoxi)metil]-4-({[(1R,2S)-2-fenil-ciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil}ciclopropanocarboxílico



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 75* (con 3-fluoro-fenol (Aldrich, n.º de cat. F13002) e n reemplazo del 2-fluoro-fenol en el *Paso 3*). Se purificó la mezcla por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{27}H_{34}FN_2O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 453,3; hallada: 453,2.

Ejemplo 78

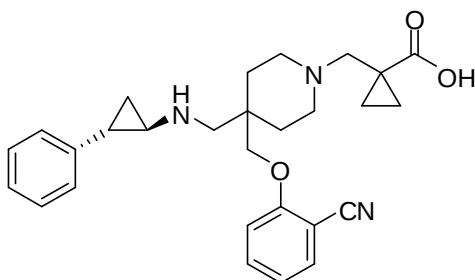
Ácido 1-{[4-[(3-fluorofenoxi)metil]-4-({[(1R,2S)-2-fenil-ciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil}ciclobutanocarboxílico



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 76* y el *Ejemplo 75* (con 3-fluoro-fenol en reemplazo del 2-fluoro-fenol en el *Paso 3*). Se purificó la mezcla por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{28}H_{36}FN_2O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 467,3; hallada: 467,3.

Ejemplo 79

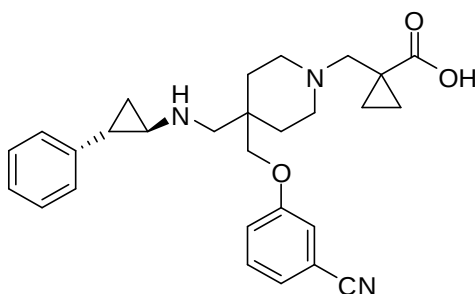
Ácido 1-{[4-[(2-cianofenoxi)metil]-4-({[(1R,2S)-2-fenil-ciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil}ciclopropanocarboxílico



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 75*, con 2-hidroxibenzonitrilo (Aldrich, n.º de cat. 141 038) en reemplazo del 2-fluoro-fenol en el *Paso 3*. Se purificó la mezcla por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{28}H_{34}N_3O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 460,3; hallada: 460,3.

Ejemplo 80

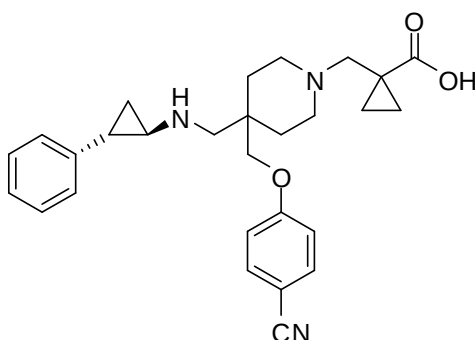
Ácido 1-{{4-[(3-cianofenoxi)metil]-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil}ciclopropanocarboxílico



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 75*, con 3-hidroxibenzonitrilo (Aldrich, n.º de cat. C93 800) en reemplazo del 2-fluoro-fenol en el *Paso 3*. Se purificó la mezcla por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{28}H_{34}N_3O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 460,3; hallada: 460,3.

Ejemplo 81

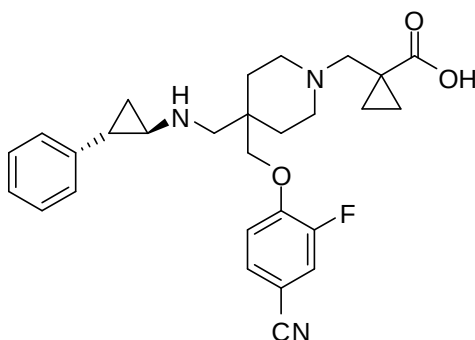
Ácido 1-{{4-[(4-cianofenoxi)metil]-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil}ciclopropanocarboxílico



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 75*, con 4-hidroxibenzonitrilo (Aldrich, n.º de cat. C94 009) en reemplazo del 2-fluoro-fenol en el *Paso 3*. Se purificó la mezcla por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{28}H_{34}N_3O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 460,3; hallada: 460,2.

Ejemplo 82

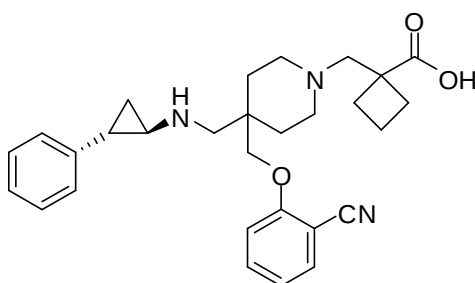
Ácido 1-[[4-[(4-ciano-2-fluorofenoxi)metil]-4-([(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)metil]piperidin-1-il]metil]ciclopropanocarboxílico



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 75*, con 3-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (Oakwood, n.º de cat. 013830) en reemplazo del 2-fluoro-fenol en el *Paso 3*. Se purificó la mezcla por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{28}H_{33}FN_3O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 478,3; hallada: 478,2.

Ejemplo 83

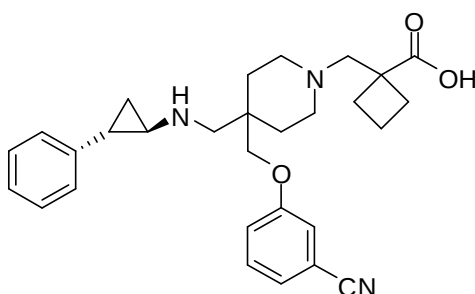
Ácido 1-[[4-[(2-cianofenoxi)metil]-4-([(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)metil]piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 76* y el *Ejemplo 75*, con 2-cianofenol (Aldrich, n.º de cat. 141038) en reemplazo del 2-fluoro-fenol en el *Paso 3*). Se purificó la mezcla por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{29}H_{36}N_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 474,3$; hallada: 474,3.

Ejemplo 84

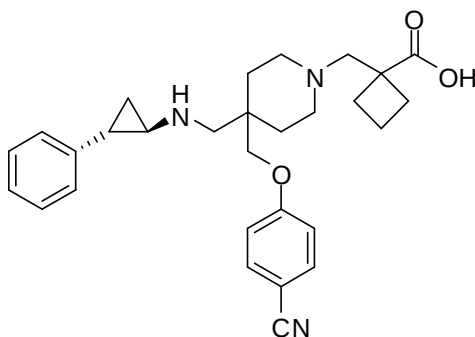
Ácido 1-{{4-[(3-cianofenoxy)metil]-4-({[(1R,2S)-2-fenil-ciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il}metil}ciclobutanocarboxílico



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 76* y el *Ejemplo 75* (con 3-cianofenol (Aldrich, n.º de cat. C93800) en reemplazo del 2-fluoro-fenol en el *Paso 3*). Se purificó la mezcla por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{29}H_{36}N_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 474,3$; hallada: 474,3.

Ejemplo 85

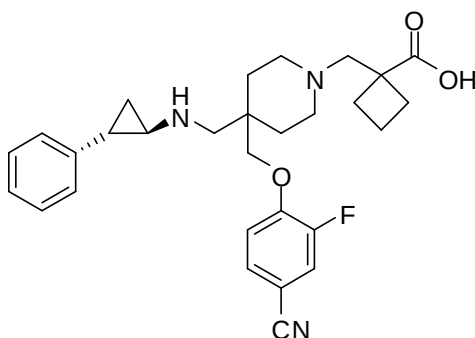
Ácido 1-{{4-[(4-cianofenoxy)metil]-4-({[(1R,2S)-2-fenil-ciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il}metil}ciclobutanocarboxílico



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 76* y el *Ejemplo 75* (con 4-cianofenol (Aldrich, n.º de cat. C94009) en reemplazo del 2-fluoro-fenol en el *Paso 3*). Se purificó la mezcla por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{29}H_{36}N_3O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 474,3; hallada: 474,3.

Ejemplo 86

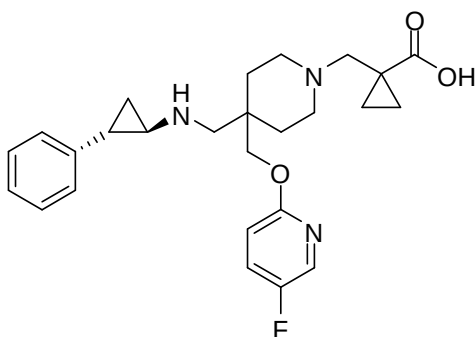
Ácido 1-{[4-[(4-ciano-2-fluorofenoxi)metil]-4-({[(1R,2S)-2-fenil-ciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil}ciclobutanocarboxílico



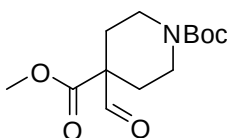
Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 76* y el *Ejemplo 75* (con 3-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (Oakwood, n.º de cat. 013830) en reemplazo del 2-fluoro-fenol en el *Paso 3*). Se purificó la mezcla por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{29}H_{35}FN_3O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 492,3; hallada: 492,3.

Ejemplo 87

Ácido 1-{[4-{{[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-4-({[(1R,2S)-2-fenil-ciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil}ciclopropanocarboxílico

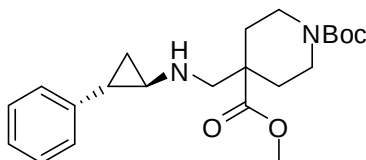


Paso 1: 1-terc-butil 4-metil 4-formilpiperidin-1,4-dicarboxilato



Se añadió dimetilsulfóxido (2,5 ml, 35 mmol) en cloruro de metileno (17 ml) a una solución de cloruro de oxalilo (1,5 ml, 17 mmol) en cloruro de metileno (17 ml) a -78 °C durante 20 min y luego se calentó la mezcla de la reacción a -60 °C durante 25 min. Se añadió lentamente 1-terc-Butil 4-metil 4-(hidroximetil)piperidin-1,4-dicarboxilato (*Ejemplo 75, Paso 2*: 2,39 g, 8,74 mmol) en DCM (30 ml) y luego la mezcla de la reacción se calentó a -45 °C y se agitó a esa temperatura durante 1h. Se añadió trietilamina (9,8 ml, 70. mmol) y luego la mezcla de la reacción se calentó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de la reacción se inactivó con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se enjuagaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto deseado, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₈H₁₄NO₃ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 172,1; hallada: 172,2.

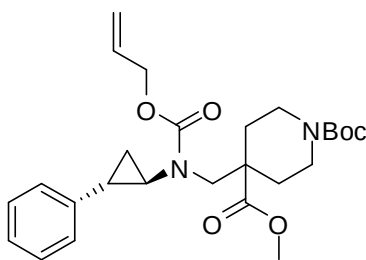
Paso 2: 1-terc-butil 4-metil 4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1,4-dicarboxilato



Se agitó una mezcla de (1R,2S)-2-fenilciclopropanoamina (1,30 g, 9,79 mmol), 1-terc-butil 4-metil 4-formilpiperidin-1,4-dicarboxilato (2,37 g, 8,74 mmol) y ácido acético (2,0 ml, 35 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) a temperatura ambiente

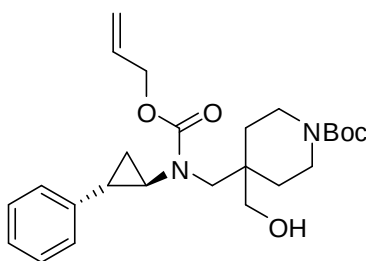
durante 4 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4,1 g, 19 mmol) a la mezcla de la reacción. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se enjuagaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice (elución en gradiente con MeOH al 0 a 5% en DCM) para obtener el producto deseado. LC-MS calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 389,2$; hallada: 389,1.

Paso 3: 1-terc-butil 4-metil 4-({[(aliloxi)carbonil][(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1,4-dicarboxilato



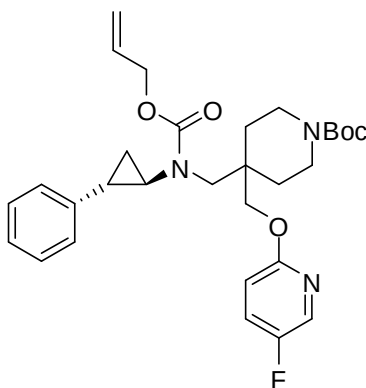
Se añadió cloroformiato de alilo (1,4 ml, 13 mmol) a una solución del producto del Paso 2 y trietilamina (3,0 ml, 22 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) at 0 °C. La mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante toda la noche. La mezcla de la reacción se inactivó con una solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se enjuagaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice (elución en gradiente con acetato de etilo en hexanos (al 0-25 %)) para obtener el producto deseado. LC-MS calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+$: $m/z = 373,2$; hallada: 373,2.

Paso 4: 4-({[(aliloxi)carbonil][(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



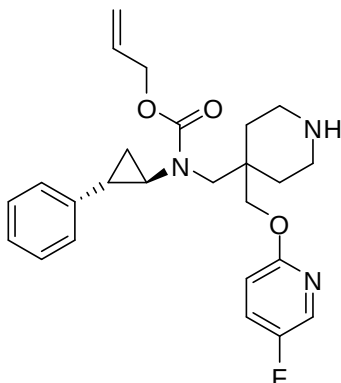
Se añadió tetrahidroaluminato de litio (1M en THF, 4,5 ml, 4,5 mmol) a una solución de 1-terc-butil 4-metil 4-({[(aliloxi)carbonil][(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1,4-dicarboxilato (2,13 g, 4,51 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) a -78°C . La mezcla de la reacción se calentó a -20°C y se agitó a esa temperatura durante 0,5 h. La mezcla se inactivó con NaHCO_3 (ac.) y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se enjuagaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice (elución en gradiente con EA en hexanos (al 0-40 %)) para obtener el producto deseado (1,04 g, 52 %). LC-MS calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M-Boc}+2\text{H}]^+$: $m/z = 345,2$; hallada: 345,2.

Paso 5: 4-({[(aliloxi)carbonil][(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)-4-({[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,19 ml, 0,94 mmol) gota a gota a una solución de 4-({[(aliloxi)carbonil][(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (208 mg, 0,468 mmol), 5-fluoropiridina-2-ol (Aldrich, n.º de cat. 753181) (106 mg, 0,936 mmol) y trifenilfosfina (245 mg, 0,936 mmol) en tolueno (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción resultante se agitó a 50°C durante toda la noche y luego se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice (elución en gradiente con EtOAc al 0 a 35 % en hexanos) para obtener el producto deseado (249 mg, 99 %). LC-MS calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{FN}_3\text{O}_5$ $[\text{M-}^t\text{Bu}+2\text{H}]^+$: $m/z = 484,2$; hallada 484,2.

Paso 6: [(4-{[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}piperidin-4-il)metil][(1R,2S)-2-fenilciclopropil]carbamato de alilo



Se disolvió el producto del Paso 5 en cloruro de metileno (2,0 ml) y luego se añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml). La mezcla de la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y luego se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se enjuagó con salmuera y luego se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FN}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 440,2$; hallada: 440,3.

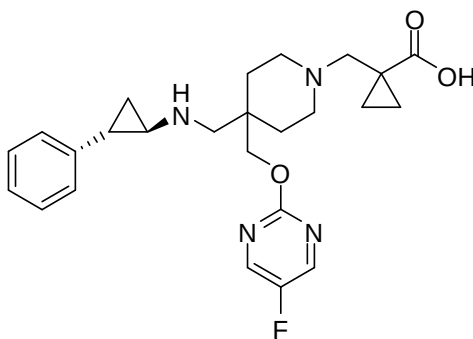
Paso 7: Ácido 1-{[4-{[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil]piperidin-1-il)metil}ciclopropanocarboxílico

Se añadió ácido acético (6,6 μl , 0,12 mmol) a una solución de 1-formilciclopropano-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 53, Paso 10*: 27 mg, 0,16 mmol) y [(4-{[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}piperidin-4-il)metil][(1R,2S)-2-fenilciclopropil]carbamato de alilo (47 mg, 0,11 mmol) en cloruro de metileno (1 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (45 mg, 0,21 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con cloruro de metileno y se enjuagó con solución saturada de NaHCO_3 , agua y salmuera. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto de 1-((4-(((aliloxi)carbonil)((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)-4-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)metil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo se disolvió en tetrahidrofurano (2,0 ml) y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (10 mg, 0,009 mmol) y N-etiletanamina (0,06 ml,

0,6 mmol). La mezcla de la reacción se purgó con nitrógeno y luego se agitó a 85 °C durante 2 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto de 1-((4-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-4-((((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo se disolvió en cloruro de metileno (1,5 ml) y luego se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₆H₃₃FN₃O₃ [M+H]⁺: m/z = 454,3; hallada: 454,2.

Ejemplo 88

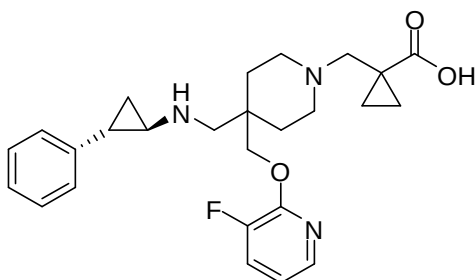
Ácido 1-[[4-[[[(5-fluoropirimidin-2-il)oxi]metil]-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]metil]piperidin-1-il]metil]ciclopropanocarboxílico



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 87*, con 5-fluoropirimidin-2-ol (Aldrich, n.º de cat. 6 56445) en reemplazo del 5-fluoropiridin-2-ol en el *Paso 5*). La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₅H₃₂FN₄O₃ [M+H]⁺: m/z = 455,2; hallada: 455,3.

Ejemplo 89

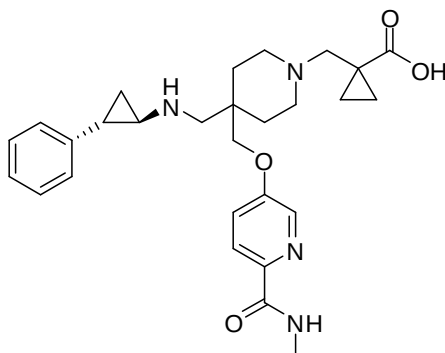
Ácido 1-[[4-[[[(3-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]metil]piperidin-1-il]metil]ciclopropanocarboxílico



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 87*, con 3-fluoropiridin-2-ol (AstaTech, n.º de cat. 22 417) en reemplazo del 5-fluoropiridin-2-ol en el *Paso 5*. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{26}H_{33}FN_3O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 454,3; hallada: 454,2.

Ejemplo 90

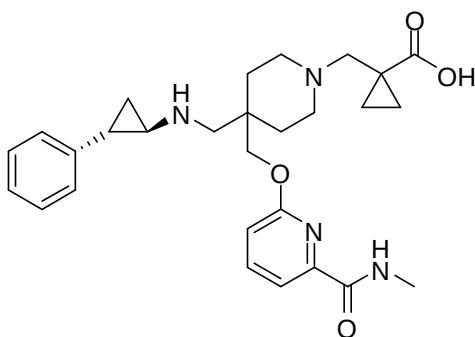
Ácido 1-[[4-[[{6-[(metilamino)carbonil]piridin-3-il}oxi)metil]-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil]ciclopropanocarboxílico



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 87*, con 5-hidroxi-N-metil picolinamida (AstaTech, n.º de cat. 24328) en reemplazo de la 5-fluoropiridin-2-ol en el *Paso 5*. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{28}H_{37}N_4O_4$ $[M+H]^+$: m/z = 493,3; hallada: 493,3.

Ejemplo 91

Ácido 1-[[4-[[{6-[(metilamino)carbonil]piridin-2-il}oxi)metil]-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil]ciclopropanocarboxílico



Paso 1: 6-hidroxi-N-metilpicolinamida

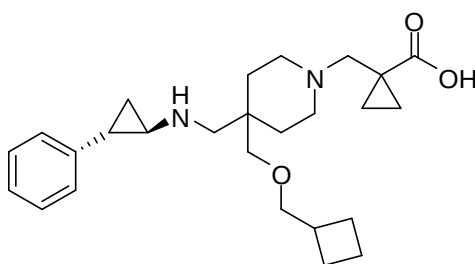
Se agitó la mezcla de 6-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo (*Aldrich*, *n.º de cat. ANV00114*: 412 mg, 2,69 mmol) y metilamina (40 % en peso en agua, 4,0 ml, 36 mmol) a temperatura ambiente durante 5 días y luego se concentró. El residuo se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_7H_9N_2O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 153,1$; hallada: 153,1.

Paso 2: Ácido 1-{[4-[(6-[(metilamino)carbonil]piridin-2-il]oxi)metil]-4-([(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)metil]piperidin-1-il]metil}ciclopropanocarboxílico

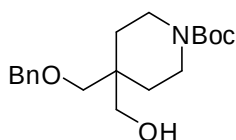
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 87*, utilizando 6-hidroxi-N-metil picolinamida (producto del *Paso 1*) en reemplazo de la 5-fluoropiridin-2-ol en el *Paso 5*. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{28}H_{37}N_4O_4$ $[M+H]^+$: $m/z = 493,3$; hallada: 493,3.

Ejemplo 92

Ácido 1-{[4-[(ciclobutilmetoxi)metil]-4-([(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)metil]piperidin-1-il]metil}ciclopropanocarboxílico

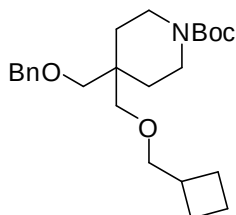


Paso 1: 4-[(benciloxi)metil]-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



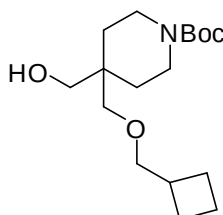
Se añadió tetrahidroaluminato de litio (1M en THF, 28 ml, 28 mmol) a una solución de 1-terc-butil 4-metil 4-[(benciloxi)metil]piperidin-1,4-dicarboxilato (*Ejemplo 75, Paso 1*: 10,0 g, 27,5 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) a -78°C . La mezcla de la reacción se calentó a -20°C y se agitó a esa temperatura durante 0,5 h. La mezcla de la reacción se inactivó con NaHCO_3 (ac.) y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se enjuagaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice (elución en gradiente con EtOAc en hexanos (al 0-40 %)) para obtener el producto deseado (4,3 g, 46 %). LC-MS calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ $[\text{M-Boc}+2\text{H}]^+$: $m/z = 236,2$; hallada: 236,1.

Paso 2: 4-[(benciloxi)metil]-4-[(ciclobutylmetoxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



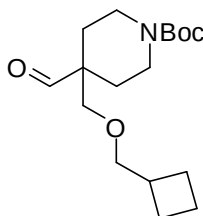
Se añadió NaH (60 % en peso en aceite mineral, 180 mg, 4,5 mmol) a una solución de 4-[(benciloxi)metil]-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 3,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml), luego se agitó la solución a temperatura ambiente durante 30 min y luego se añadió (bromometil)ciclobutano (Aldrich, n.º de cat. 441171) (670 μl , 6,0 mmol). La mezcla de la reacción resultante se agitó a 140°C durante 4 días, luego se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se enjuagaron con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (elución en gradiente con EtOAc en hexanos (al 0-20 %)) para obtener el producto deseado (130 g, 11 %). LC-MS calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}_2$ $[\text{M-Boc}+2\text{H}]^+$: $m/z = 304,2$; hallada: 304,2.

Paso 3: 4-[(ciclobutilmetoxi)metil]-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió paladio sobre carbón activado (10 % en peso, 30 mg) a una solución de 4-[(benciloxi)metil]-4-[(ciclobutilmetoxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,32 mmol) en metanol (4 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h a una presión positiva de hidrógeno y luego se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró al vacío. El residuo se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{12}H_{24}NO_2$ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 214,2; hallada: 214,2.

Paso 4: 4-[(ciclobutilmetoxi)metil]-4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



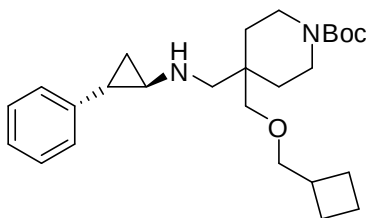
Se añadió dimetilsulfóxido (140 μ l, 1,9 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (81 μ l, 0,96 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) a -78 °C durante 5 min y se agitó la mezcla de la reacción resultante durante 10 min. Luego se añadió lentamente una solución de 4-[(ciclobutilmetoxi)metil]-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,32 mmol) en cloruro de metileno (0,8 ml). La mezcla de la reacción se agitó a -75 °C durante 60 min, luego se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,67 ml, 3,8 mmol). La mezcla de la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se enjuagaron con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{12}H_{22}NO_2$ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 212,2; hallada: 212,1.

Paso

5:

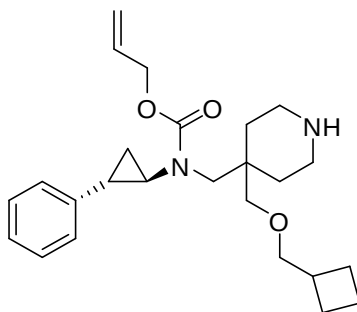
4-[(ciclobutilmetoxi)metil]-4-([[(1R,2S)-2-

fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se agitó una mezcla de 4-[(ciclobutilmetoxi)metil]-4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (producto bruto del *Paso 4*: 100 mg, 0,32 mmol), ácido acético (27 μ l, 0,48 mmol) y (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (52 mg, 0,38 mmol) en cloruro de metileno (4 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (140 mg, 0,64 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de la reacción se diluyó con cloruro de metileno y se enjuagó con solución saturada de NaHCO_3 , NaOH 1N, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 429,3$; hallada: 429,3.

Paso 6: (4-[(ciclobutilmetoxi)metil]piperidin-4-il}metil)[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]carbamato de alilo



Se añadió cloroformiato de alilo (69 μ l, 0,65 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,65 mmol) a una solución de 4-[(ciclobutilmetoxi)metil]-4-((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,33 mmol) en cloruro de metileno (2 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (elución en gradiente con EtOAc en hexanos (al 0-20 %)) para obtener el producto intermedio deseado (4-(((aliloxi)carbonil)((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)-4-((ciclobutilmetoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, 150 mg). El producto intermedio se disolvió en DCM (1 ml) y luego se añadió TFA (1 ml). La mezcla

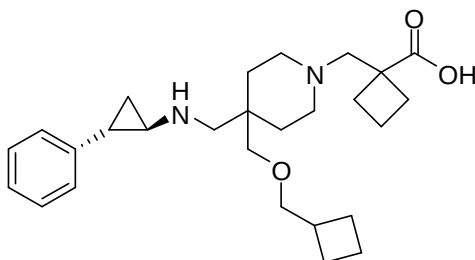
resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró. El residuo se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{25}H_{37}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 413,3$; hallada: 413,2.

Paso 7: **Ácido** **1-{[4-[(ciclobutilmetoxi)metil]-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil}ciclopropanocarboxílico**

Se agitó una mezcla de 1-formilciclopropanocarboxilato de terc-butilo (12 mg, 0,073 mmol), trietilamina (14 μ l, 0,097 mmol) y ({4-[(ciclobutilmetoxi)metil]piperidin-4-il}metil)[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]carbamato de alilo (20,0 mg, 0,0485 mmol) en cloruro de metileno (0,6 ml) a temperatura ambiente durante 1 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (20 mg, 0,097 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego se diluyó con cloruro de metileno y se enjuagó con solución saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto de 1-((4-(((aliloxi)carbonil)((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)-4-((ciclobutilmetoxi)metil)piperidin-1-il)metil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo se disolvió en THF (2 ml), luego se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (6 mg, 0,005 mmol) y N-etiletanamina (56 μ l, 0,54 mmol). La mezcla de la reacción resultante se purgó con nitrógeno y luego se agitó a 85 °C durante 2 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto de 1-((4-((ciclobutilmetoxi)metil)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo se disolvió en DCM (1 ml) y luego se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{26}H_{39}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 427,3$; hallada: 427,2.

Ejemplo 93

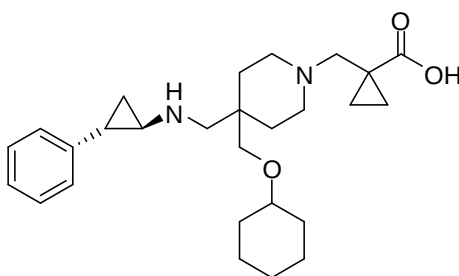
Ácido 1-{[4-[(ciclobutilmetoxi)metil]-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil}ciclobutanocarboxílico



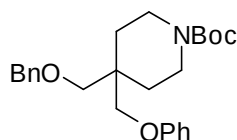
Se agitó una mezcla de 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo (*Ejemplo 32, Paso 1*: 10 mg, 0,073 mmol), trietilamina (14 µl, 0,097 mmol) y ({4-[(ciclobutilmetoxi)metil]piperidin-4-il}metil)[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]carbamato de alilo (*Ejemplo 92, Paso 6*: 20 mg, 0,049 mmol) en cloruro de metileno (0,6 ml) a temperatura ambiente durante 1 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (20. mg, 0,097 mmol) a la mezcla de la reacción. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego se diluyó con cloruro de metileno y se enjuagó con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto de 1-((4-(((aliloxi)carbonil)((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)-4-((ciclobutilmetoxi)metil)piperidin-1-il)metil)ciclobutanocarboxilato de metilo se disolvió en THF (2 ml), luego se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (6 mg, 0,005 mmol) y N-etiletanamina (56 µl, 0,54 mmol). La mezcla de la reacción resultante se purgó con nitrógeno, luego se agitó a 85 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto de 1-((4-((ciclobutilmetoxi)metil)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)ciclobutanocarboxilato de metilo se disolvió en THF (1 ml) y MeOH (1 ml); luego se añadió hidróxido de litio, monohidrato (20 mg) en agua (0,5 ml) a la solución resultante. La mezcla de la reacción resultante se agitó a 40 °C durante 5 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₇H₄₁N₂O₃ [M+H]⁺: m/z = 441,3; hallada: 441,3.

Ejemplo 94

Ácido 1-{[4-[(ciclohexiloxi)metil]-4-([(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)metil]piperidin-1-il}metil}ciclopropanocarboxílico

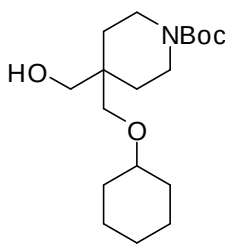


Paso 1: 4-[(benciloxi)metil]-4-(fenoximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (560 μ l, 2,7 mmol) gota a gota a una solución de 4-[(benciloxi)metil]-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 53, Paso 1*: 450 mg, 1,34 mmol), fenol (252 mg, 2,68 mmol) y trifenilfosfina (704 mg, 2,68 mmol) en tolueno (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó a 65 °C durante toda la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (elución en gradiente con EtOAc en hexanos (al 0-20 %)) para obtener el producto deseado (530 mg, 96 %). LC-MS calculada para $C_{20}H_{26}NO_2$ $[M-Boc+2H]^+$: $m/z = 312,2$; hallada: 312,1.

Paso 2: 4-[(ciclohexiloxi)metil]-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



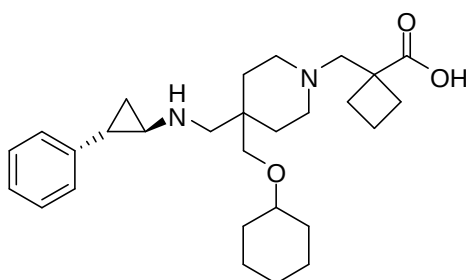
Se añadió paladio (10 % en peso en carbón activado, 138 mg, 0,13 mmol) a una solución de 4-[(benciloxi)metil]-4-(fenoximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (530 mg, 1,3 mmol) en metanol (5 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h a una presión positiva de hidrógeno, luego se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró a presión reducida. El producto bruto de 4-(hidroximetil)-4-(fenoximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo se disolvió en MeOH (20 ml); luego se añadió rodio (5 % en peso en carbón activado, 535 mg, 0,26 mmol) a la solución resultante. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno a 45 psi durante 3 días. La mezcla se filtró con una almohadilla de celite y se concentró a presión reducida. El producto bruto del *paso 2* se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{14}H_{26}NO_4$ $[M-tBu+2H]^+$: $m/z = 272,2$; hallada: 272,1.

Paso 3: Ácido 1-[[4-[(ciclohexiloxi)metil]-4-({[(1R,2S)-2-fenil-ciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil]ciclopropanocarboxílico

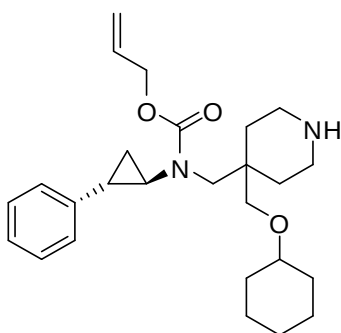
Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos similares a los que se describen para el *Ejemplo 92*, Pasos 4-7 comenzando con 4-[(ciclohexiloxi)metil]-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{27}H_{41}N_2O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 441,3; hallada: 441,3.

Ejemplo 95

Ácido 1-[[4-[(ciclohexiloxi)metil]-4-[[[(1R,2S)-2-fenil-ciclopropil]amino}metil]piperidin-1-il]metil}ciclobutanocarboxílico



Paso 1: ((4-[(ciclohexiloxi)metil]piperidin-4-il)metil)[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]carbamato de alilo



Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 92*, Pasos 4-6 comenzando con 4-[(ciclohexiloxi)metil]-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 94*, Paso 2) en lugar de 4-[(ciclobutilmetoxi)metil]-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. LC-MS calculada para $C_{26}H_{39}N_2O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 427,3; hallada: 427,3.

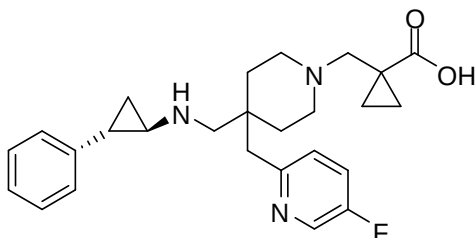
Paso 2: Ácido 1-[[4-[(ciclohexiloxi)metil]-4-[[[(1R,2S)-2-fenil-ciclopropil]amino}metil]piperidin-1-il]metil}ciclobutanocarboxílico

Este compuesto se preparó de acuerdo con procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 93*, comenzando con ((4-[(ciclohexiloxi)metil]piperidin-4-

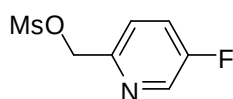
il}metil)[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]carbamato de alilo en lugar de ({4-[(ciclobutilmetoxi)metil]piperidin-4-il}metil)[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]carbamato de alilo. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{28}H_{43}N_2O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 455,3; hallada: 455,3.

Ejemplo 96

Ácido 1-{[4-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil}ciclopropanocarboxílico



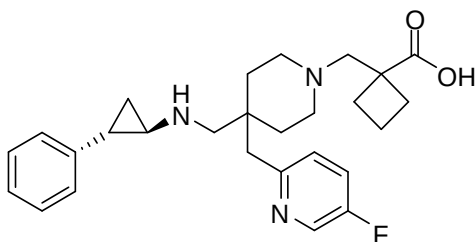
Paso 1: (5-fluoropiridin-2-il)metil metanosulfonato



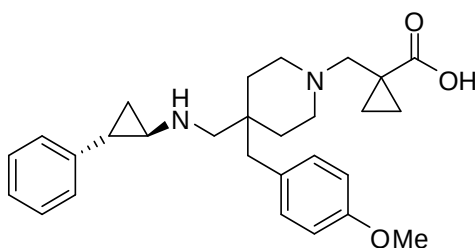
Se añadió cloruro de metansulfonilo (0,91 ml, 12 mmol) a una mezcla de (5-fluoropiridin-2-il)metanol (Pharmablock, n.º de cat. PB112906) (1,00 g, 7,87 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,0 ml, 12 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice (elución en gradiente con acetato de etilo en hexanos (al 0-55 %)) para obtener el producto deseado (0,63 g, 39 %). LC-MS calculada para $C_7H_9FNO_3S$ $[M+H]^+$: m/z = 206,0; hallada: 206,1.

Paso 2: Ácido 1-{[4-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil}ciclopropanocarboxílico

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 31*, con (5-fluoropiridin-2-il)metil metanosulfonato en reemplazo del α -bromo-4-fluorotolueno en el *Paso 1*). La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{26}H_{33}FN_3O_2$ $[M+H]^+$: m/z = 438,3; hallada: 438,2.

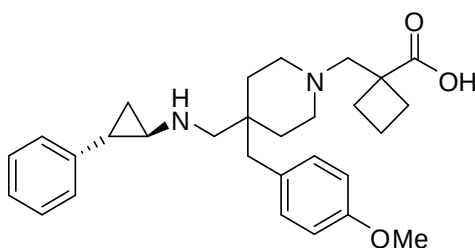
Ejemplo 97**Ácido 1-{[4-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]metil]-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil}ciclobutanocarboxílico**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 31* y el *Ejemplo 32*, con (5-fluoropiridin-2-il)metil metanosulfonato en reemplazo del α -bromo-4-fluorotolueno en el *Paso 1* del *Ejemplo 31*. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{27}H_{35}FN_3O_2$ $[M+H]^+$: m/z = 452,3; hallada: 452,2.

Ejemplo 98**Ácido 1-{[4-(4-metoxibencil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil}ciclopropanocarboxílico**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 31*, con cloruro de p-metoxibencilo en reemplazo del α -bromo-4-fluorotolueno en el *Paso 1*. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{28}H_{37}N_2O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 449,3; hallada: 449,2.

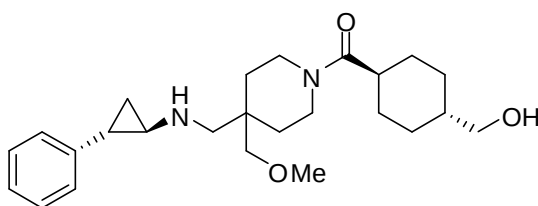
Ejemplo 99**Ácido 1-{[4-(4-metoxibencil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]metil}ciclobutanocarboxílico**



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 31* y el *Ejemplo 32*, con cloruro de p-metoxibencilo en reemplazo del α -bromo-4-fluorotolueno en el *Paso 1* del *Ejemplo 31*. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{29}H_{39}N_2O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 463,3; hallada: 463,3.

Ejemplo 100

(trans-4-{[4-(metoximetil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]carbonil}ciclohexil)metanol

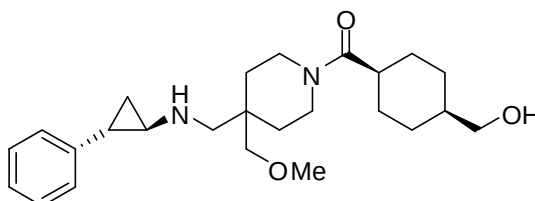


Se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (33 mg, 0,075 mmol) a una mezcla de 2,2,2-trifluoro-N-{[4-(metoximetil)piperidin-4-il]metil}-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 35, Paso 6*: 20 mg, 0,06 mmol), ácido trans-4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxílico (*TCI America, n.º de cat. H1243*: 13 mg, 0,080 mmol) en acetonitrilo (1,0 ml), seguido de la adición de trietilamina (26 μ l, 0,18 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de la reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se enjuagaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto de 2,2,2-trifluoro-N-((1-(4-(hidroximetil)-ciclohexanocarbonil)-4-(metoximetil)piperidin-4-il)metil)-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)acetamida se disolvió en THF (1 ml) y luego se añadió NaOH 2N (1 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Luego de enfriarla a temperatura ambiente, se separó la fase orgánica, se acidificó con TFA y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para

obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{25}H_{39}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 415,3$; hallada: 415,3.

Ejemplo 101

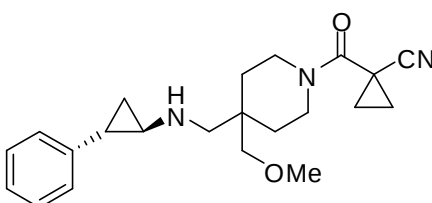
(cis-4-{[4-(metoximetil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]carbonil}ciclohexil)metanol



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 100*, con ácido cis-4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxílico (*TCI America*, *n.º de cat. H1242*) en reemplazo del ácido trans-4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxílico. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{25}H_{39}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 415,3$; hallada: 415,3.

Ejemplo 102

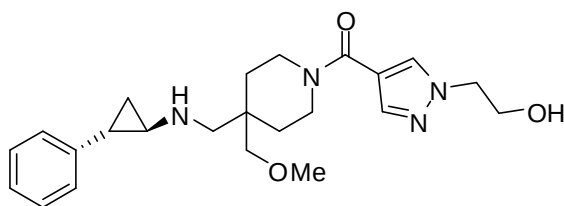
1-{[4-(metoximetil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]carbonil}ciclopropanocarbonitrilo



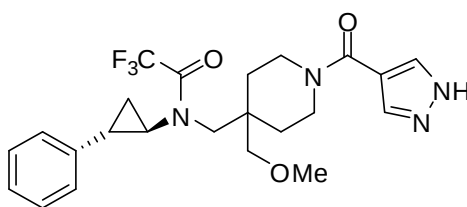
Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 100*, con ácido 1-cianociclopropanocarboxílico (*Aldrich*, *n.º de cat. 343390*) en reemplazo del ácido trans-4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxílico. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{30}N_3O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 368,2$; hallada: 368,1.

Ejemplo 103

2-(4-{[4-(metoximetil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-

il]carbonil}-1H-pirazol-1-il)etanol

Paso 1: 2,2,2-trifluoro-N-([4-(metoximetil)-1-(1H-pirazol-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]metil)-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida



Se añadió N,N-Diisopropiletilamina (0,59 ml, 3,4 mmol) a una mezcla de 2,2,2-trifluoro-N-([4-(metoximetil)piperidin-4-il]metil)-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 35, Paso 6*: 0,50 g, 1,3 mmol), ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (*Ark Pharm, n.º de cat. AK-25877*: 0,18 g, 1,6 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0,71 g, 1,6 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en columna de gel de sílice (elución en gradiente con MeOH al 0 a 5 % en DCM) para obtener el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{23}H_{28}F_3N_4O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 465,2; hallada: 464,9.

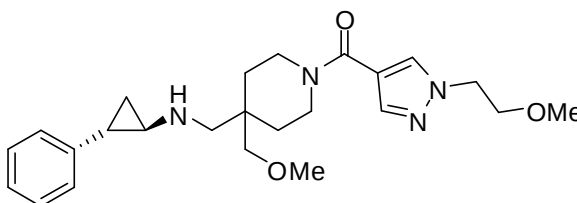
Paso 2: 2-(4-([4-(metoximetil)-4-([(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)metil]piperidin-1-il]carbonil)-1H-pirazol-1-il)etanol

Una mezcla de 2,2,2-trifluoro-N-([4-(metoximetil)-1-(1H-pirazol-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]metil)-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (50 mg, 0,11 mmol), 2-Bromoetanol (30 mg, 0,2 mmol), carbonato de cesio (70. mg, 0,22 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se calentó a 100 °C durante toda la noche. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se enjuagaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto de 2,2,2-trifluoro-N-((1-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-carbonil)-4-

(metoximetil)piperidin-4-il)metil)-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)acetamida se disolvió en THF (2 ml) y luego se añadió NaOH 2N (2 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se enjuagaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₃H₃₃N₄O₃ [M+H]⁺: m/z = 413,3; hallada: 413,0.

Ejemplo 104

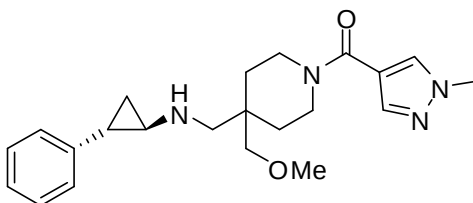
(1R,2S)-N-{{1-{{1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il}carbonil}-4-(metoximetil)piperidin-4-il}metil}-2-fenilciclopropanamina



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 103*, con 1-bromo-2-metoxietano en reemplazo del 2-bromoetanol en el *Paso 2*. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₄H₃₅N₄O₃ [M+H]⁺: m/z = 427,3; hallada: 427,0.

Ejemplo 105

(1R,2S)-N-{{4-(metoximetil)-1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidin-4-il}metil}-2-fenilciclopropanamina

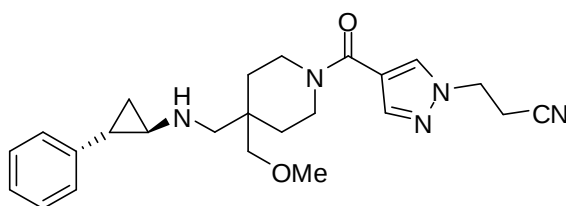


Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos

para el *Ejemplo 103*, con yoduro de metilo en reemplazo del 2-bromoetanol en el Paso 2. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{31}N_4O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 383,2$; hallada: 383,2.

Ejemplo 106

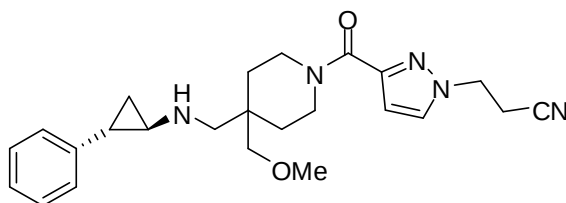
3-(4-{[4-(metoximetil)-4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil]piperidin-1-il]carbonil}-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



La mezcla de la reacción de 2,2,2-trifluoro-N-{[4-(metoximetil)-1-(1H-pirazol-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]metil}-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 103*, Paso 1: 30 mg, 0,064 mmol) y 2-propenonitrilo (4,5 mg, 0,084 mmol) en acetonitrilo (1,0 ml) se agitó a 80 °C durante 2 días. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y luego se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se enjuagaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto de N-((1-(1-(2-cianoetil)-1H-pirazol-4-carbonil)-4-(metoximetil)piperidin-4-il)metil)-2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)acetamida se diluyó en MeOH (1 ml) y THF (1 ml); luego se añadió una solución de hidróxido de litio, monohidrato (0,0083 g, 0,20 mmol) en agua (1 ml). La mezcla de la reacción resultante se agitó a 60 °C durante toda la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{32}N_5O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 422,3$; hallada: 422,2.

Ejemplo 107

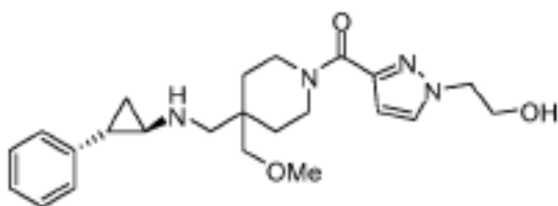
3-(3-{[4-(metoximetil)-4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil]piperidin-1-il]carbonil}-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 106* y el *Ejemplo 103, Paso 1*, con ácido 1H-pirazol-3-carboxílico en reemplazo del ácido 1H-pirazol-4-carboxílico en el *Paso 1* del *Ejemplo 103*. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₄H₃₂N₅O₂ [M+H]⁺: m/z = 422,3; hallada: 422,2.

Ejemplo 108

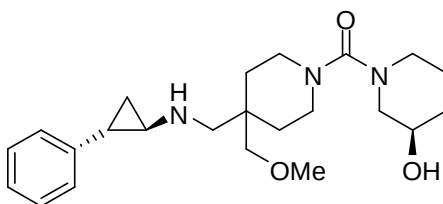
2-(3-{[4-(metoximetil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]carbonil}-1H-pirazol-1-il)etanol



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 103*, con ácido 1H-pirazol-3-carboxílico en reemplazo del ácido 1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₃H₃₃N₄O₃ [M+H]⁺: m/z = 413,3; hallada: 413,2.

Ejemplo 109

(3R)-1-{[4-(metoximetil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]carbonil}piperidin-3-ol

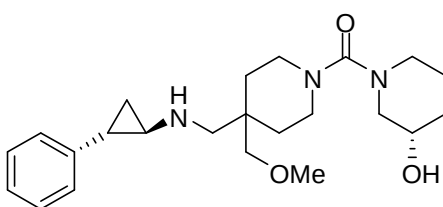


Se añadió fosgeno (15 % en peso en tolueno, 80 µl, 0,1 mmol) a una mezcla de 2,2,2-trifluoro-N-{[4-(metoximetil)piperidin-4-il]metil}-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 35, Paso 6*: 30 mg, 0,08 mmol) y trietilamina

(30 μ l, 0,2 mmol) en acetonitrilo (1,2 ml) a 0 °C. La mezcla de la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró a presión reducida. El producto bruto de cloruro de 4-(metoximetil)-4-((2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)acetamido)metil)piperidin-1-carbonilo se disolvió en acetonitrilo (1 ml) y luego se añadió (3R)-piperidin-3-ol (*PharmaBlock*, n.º de cat. PB00798: 12 mg, 0,12 mmol) y trietilamina (20 μ l, 0,2 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se añadió NaOH 2N (1 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 60 °C durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₃H₃₆N₃O₃ [M+H]⁺: m/z = 402,3; hallada: 402,3.

Ejemplo 110

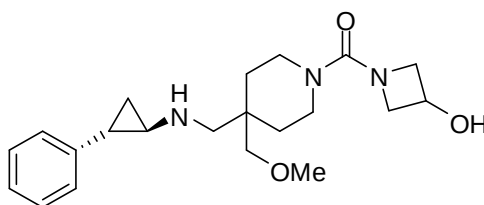
(3S)-1-[[4-(metoximetil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]carbonil]piperidin-3-ol



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 109*, con (3S)-piperidin-3-ol (*PharmaBlock*, n.º de cat. PB00799) en reemplazo del (3R)-piperidin-3-ol. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₃H₃₆N₃O₃ [M+H]⁺: m/z = 402,3; hallada: 402,2.

Ejemplo 111

1-[[4-(metoximetil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]carbonil]azetidin-3-ol

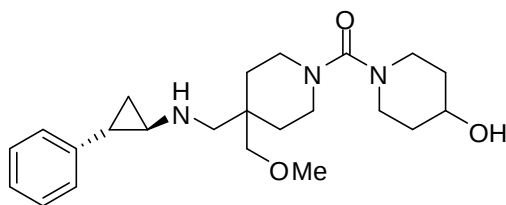


Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos

para el *Ejemplo 109*, con clorhidrato de azetidin-3-ol (*PharmaBlock*, n.º de cat. 013898) en reemplazo del (3R)-piperidin-3-ol. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{32}N_3O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 374,2; hallada: 374,2.

Ejemplo 112

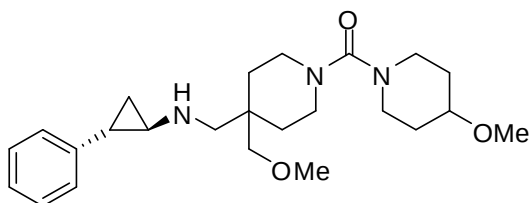
1-[[4-(metoximetil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]carbonil]piperidin-4-ol



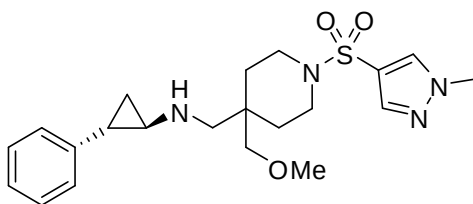
Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 109*, con 4-hidroxipiperidina (*Aldrich*, n.º de cat. 128775) en reemplazo del (3R)-piperidin-3-ol. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{36}N_3O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 402,3; hallada: 402,3.

Ejemplo 113

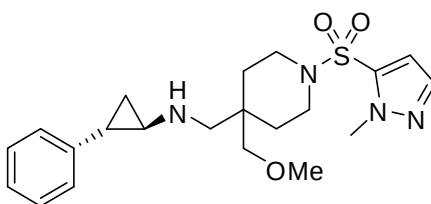
(1R,2S)-N-({4-(metoximetil)-1-[(4-metoxipiperidin-1-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)-2-fenilciclopropanamina



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 109*, con 4-metoxipiperidina (*Acros Organics*, n.º de cat. 39339) en reemplazo del (3R)-piperidin-3-ol. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{38}N_3O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 416,3; hallada: 416,3.

Ejemplo 114**(1R,2S)-N-({4-(metoximetil)-1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]piperidin-4-il}metil)-2-fenilciclopropanamina**

Se añadió cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilo (*ChemBridge*, *n.º de cat.* 4035233: 18 mg, 0,097 mmol) a una solución de 2,2,2-trifluoro-N-{{4-(metoximetil)piperidin-4-il}metil}-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 35, Paso 6*: 30 mg, 0,08 mmol) y N,N-Diisopropiletilamina (30 µl, 0,2 mmol) en acetonitrilo (1,0 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se enjuagaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto de 2,2,2-trifluoro-N-((4-(metoximetil)-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il)metil)-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)acetamida se disolvió en THF (1 ml) y luego se añadió hidróxido de sodio 1,0 M en agua (1 ml, 1 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 80 °C durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₁H₃₁N₄O₃S [M+H]⁺: m/z = 419,2; hallada: 419,2.

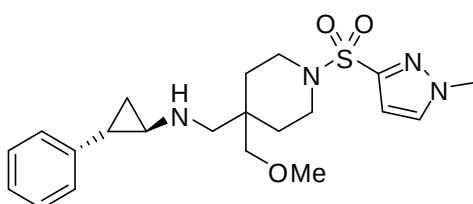
Ejemplo 115**(1R,2S)-N-({4-(metoximetil)-1-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil]piperidin-4-il}metil)-2-fenilciclopropanamina**

Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 114*, con cloruro de 1-metil-1H-pirazol-5-sulfonilo (*MayBridge*, *n.º de cat.* CC62303) en reemplazo del cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilo. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2,

acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{31}N_4O_3S$ $[M+H]^+$: $m/z = 419,2$; hallada: 419,2.

Ejemplo 116

(1R,2S)-N-({4-(metoximetil)-1-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonil]piperidin-4-il}metil)-2-fenilciclopropanamina



Este compuesto se preparó siguiendo procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 114*, con cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo (*MayBridge*, *n.º de cat. CC48303*) en reemplazo del cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilo. La mezcla de la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado en la forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{31}N_4O_3S$ $[M+H]^+$: $m/z = 419,2$; hallada: 419,1.

Ejemplo A: Ensayo bioquímico para la desmetilasa de histona LSD1

Ensayo para la desmetilasa LSD1/KDM1A LANCE -10 μ L de la enzima LSD-1 (ENZO BML-SE544-0050) a 1 nM en solución amortiguadora de ensayo (Tris 50 mM, pH 7,5, Tween-20 al 0,01 %, NaCl 25 mM, DTT 5 mM) fueron preincubadas durante 1 hora a 25 °C con 0,8 μ L del compuesto/DMSO esparcido en placas de poliestireno negras de 384 pocillos. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 10 μ L de la solución amortiguadora del ensayo, que contenía péptido sustrato de la Histona H3 marcado con Biotina en una concentración de 0,4 μ M: ART-K(Me1)-QTARKSTGGKAPRKQLA-GGK(Biotina), SEQ ID NO:1 (AnaSpec 64355), y se incubaron durante 1 hora a 25 °C. Las reacciones se detuvieron con la adición de 10 μ L de solución amortiguadora de detección LANCE 1X (PerkinElmer CR97-100) suplementada con el anticuerpo-Eu-anti-H3K4 no modificado 1,5 nM (PerkinElmer TRF0404), la ultra estreptavidina LANCE 225 nM (PerkinElmer TRF102) y la Tranilcipromina-HCl 0,9 mM (Millipore 616431). Luego de detener las reacciones, se incubaron las placas de reacción durante 30 minutos y se obtuvo la lectura en un lector de placas FS PHERAstar (BMG Labtech). Los compuestos que presentaron IC_{50} de 1 μ M o menor se consideraron activos. Los datos de IC_{50} de los compuestos de ejemplo se encuentran en la Tabla 1 (+ se refiere a $IC_{50} \leq 100$ nM; ++ se refiere a $IC_{50} > 100$ nM).

nM y $\leq$ 500 nM).

Tabla 1

Ejemplo n.º	IC ₅₀ (nM)
1	++
2	+
3	++
4	++
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+

Ejemplo n.º	IC ₅₀ (nM)
35	+
36	+
37	+
38	+
39	+
40	+
41	+
42	+
43	+
44	+
45	+
46	+
47	+
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+
57	+
58	+
59	+
60	+
61	+
62	+
63	+
64	+
65	+
66	+
67	+
68	+
69	+
70	+

Ejemplo n.º	IC ₅₀ (nM)
71	+
72	+
73	+
74	+
75	+
76	+
77	+
78	+
79	+
80	+
81	+
82	+
83	+
84	+
85	+
86	+
87	+
88	+
89	+
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	+
96	+
97	+
98	+
99	+
100	+
101	+
102	+
103	+
104	+
105	+
106	+

Ejemplo n.º	IC ₅₀ (nM)
107	+
108	+
109	+
110	+
111	+
112	+
113	+
114	+
115	+
116	+

Diversas modificaciones de la invención, además de las que se describen en la presente, resultarán evidentes para los expertos en la técnica de la descripción anterior. Además, tales modificaciones están previstas para entrar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las referencias, incluidas las patentes, las solicitudes de patentes y las publicaciones citadas en la presente solicitud se incorporan aquí en su totalidad mediante referencia.