

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de MAGL

Referencia cruzada

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos No. 62/423,099, presentada el 16 de noviembre de 2016, que se incorpora en este documento mediante referencia en su totalidad.

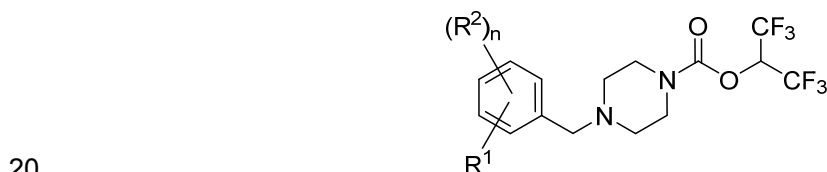
Antecedentes

- 10 La monoacilglicerol lipasa (MAGL) es una enzima responsable de hidrolizar endocannabinoides tal como el 2-AG (2-araquidonoilglicerol), un lípido a base de araquidonato, en el sistema nervioso.

Breve resumen de la invención

- 15 Esta divulgación proporciona, por ejemplo, compuestos y composiciones que son moduladores de MAGL, y su uso como agentes medicinales, procesos para su preparación, y composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos divulgados como por lo menos un ingrediente activo. La divulgación también proporciona el uso de los compuestos divulgados como medicamentos y/o en la fabricación de medicamentos para la inhibición de la actividad de MAGL en animales de sangre caliente tales como humanos.

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



Fórmula (I);

en la que:

- R^1 es $-R^{14}$, $-OR^3$, $-SR^4$, $-S(O)_2R^4$, $-N(R^4)(R^5)$, $-NH(R^4)$, o $-C\equiv C-(CR^6R^7)-R^8$;
- 25 cada R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , halógeno, $-CN$, haloalquilo C_{1-6} , $-alquilo\ C_{1-6}(\text{heterocicloalquilo})$, $-OR^{17}$, y $-C(O)NR^{18}R^{19}$;
- R^3 es $-(CR^6R^7)_m-R^8$, $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, o $-(CR^6R^7)_t\text{-cicloalquilo}\ C_{3-6}-R^8$;
- R^4 es $-(CR^6R^7)_m-R^8$, $-(CR^6R^7)_v-C(O)OH$, o $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$;
- $R^{4'}$ es $-(CR^6R^7)_m-R^8$, $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, $-alquilo\ C_{4-6}-C(O)OH$, $-cicloalquilo\ C_{3-6}-C(O)OH$, o $-alquilo\ C_{1-6}\text{-cicloalquilo}\ C_{3-6}-C(O)OH$;
- 30 Y es $-O-$ o $-N(R^{22})-$;
- R^5 es alquilo C_{1-6} o $-CH_2\text{-fenilo}$ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , y alcoxi C_{1-6} ;
- cada R^6 y R^7 cada uno se selecciona independientemente de H, F, y alquilo C_{1-6} ; o R^6 y R^7 , junto con el carbono al cual se unen, forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} ;
- 35 R^8 es $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^{10}$, o $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$;

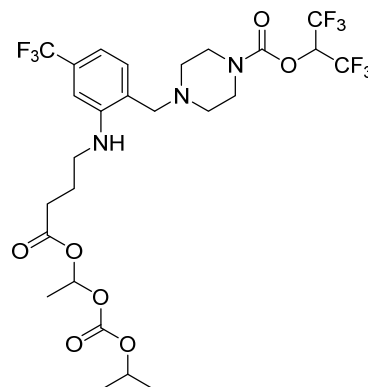
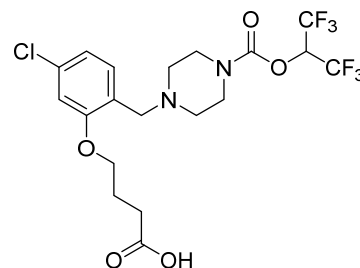
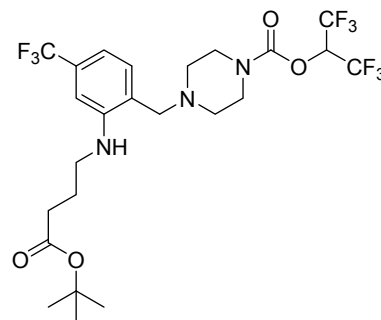
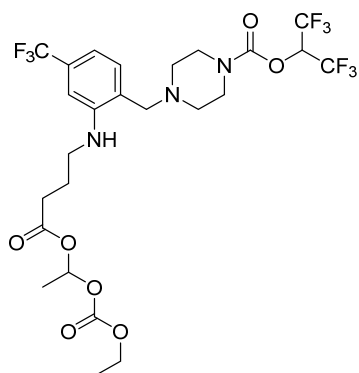
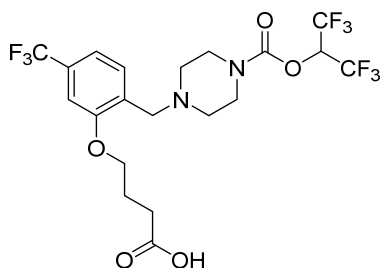
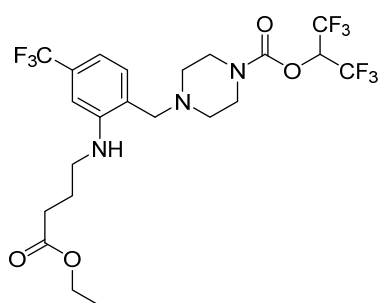
- R^8 es $-C(O)OR^{9'}$, $-C(O)R^{10'}$, o $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$;
- R^9 es H o alquilo C_{1-6} ;
- $R^{9'}$ es alquilo C_{1-6} ;
- R^{10} es alquilo C_{1-6} o $-NHSO_2R^{21}$;
- 5 $R^{10'}$ es alquilo C_{2-6} o $-NHSO_2R^{21}$;
- R^{11} es alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;
- R^{12} y R^{13} cada uno es independientemente H o alquilo C_{1-6} ;
- R^{14} es $-(CR^{15}R^{16})_m-R^8$ o $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$;
- cada R^{15} y R^{16} cada uno se selecciona independientemente de H, F, y alquilo C_{1-6} ;
- 10 cada R^{17} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , y cicloalquilo C_{3-6} ;
- cada R^{18} y R^{19} cada uno se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo, y heteroarilo; o R^{18} y R^{19} , junto con el nitrógeno al cual se unen, forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ;
- 15 cada R^{20} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , oxo, $-CN$, y cicloalquilo C_{3-6} ;
- R^{21} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;
- R^{22} es H, alquilo C_{1-6} , o $-SO_2R^{23}$;
- R^{23} es alquilo C_{1-6} ;
- 20 m es 1, 2, 3 o 4;
- n es 0, 1, 2, 3, o 4;
- p es 2, 3, o 4;
- q es 1, 2, o 3;
- t es 0, 1, o 2; y
- 25 v es 3 o 4;
- o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-OR^3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es $-(CR^6R^7)_m-R^8$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1, 2, o 3. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 2. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 3. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del

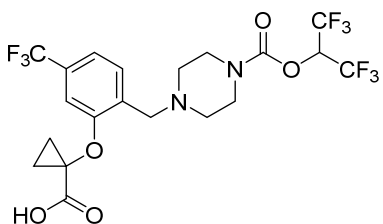
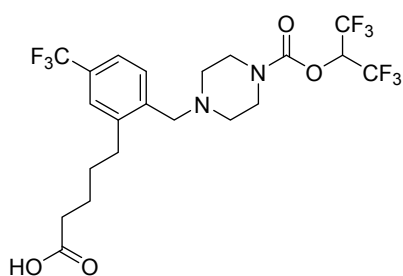
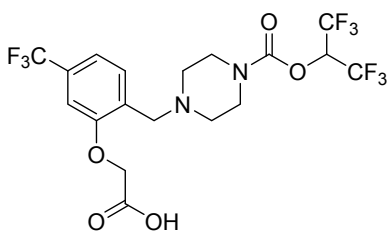
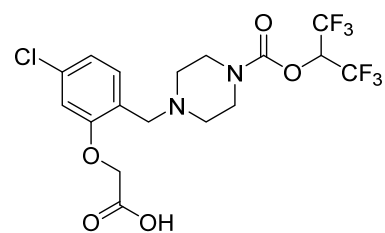
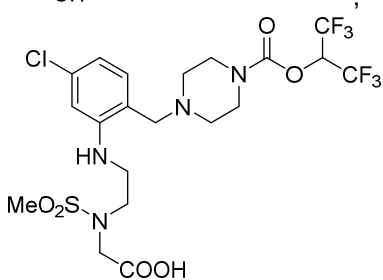
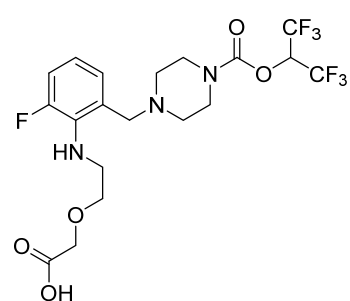
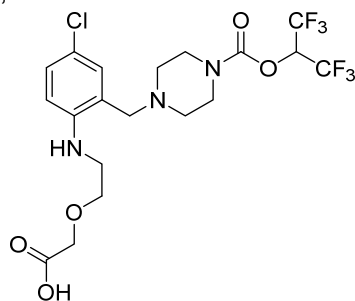
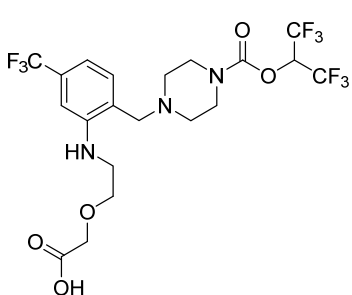
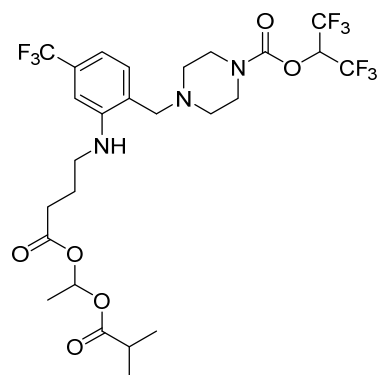
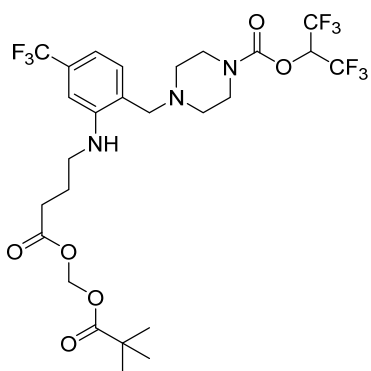
mismo, en el que Y es -O-. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y es -N(R²²)-. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R²² es -SO₂R²³. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que p es 2. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -C≡C-(CR⁶R⁷)-R⁸. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es -(CR⁶R⁷)_t-cicloalquilo C₃₋₆-R⁸. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que t es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que t es 0. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R⁶ y R⁷ cada uno se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R⁶ y R⁷ es H. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁶ y R⁷, junto con el carbono al cual se unen, forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)OR⁹. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁹ es H. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁹ es alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)R¹⁰. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹⁰ es -NHSO₂R²¹. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)O-(CR¹²R¹³)-OC(O)R¹¹. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹¹ es alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹¹ es alcoxi C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -N(R⁴)(R⁵). En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es -CH₃. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es -CH₂-fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -SR⁴. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -S(O)₂R⁴. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es -(CR⁶R⁷)_v-C(O)OH. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que v es 3. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que v es 4. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es -(CR⁶R⁷)_m-R⁸. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

[illegible]

aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)R^{10}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)O-$
5 $(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{11} es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{11} es alcoxi C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R^4 es $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y es $-O-$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y es $-N(R^{22})-$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{22} es $-SO_2R^{23}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que p es 2. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)OR^9$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^9 es H. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^9 es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)R^{10}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{11} es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{11} es alcoxi C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R^6 y R^7 cada uno se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R^6 y R^7 es H. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^6 y R^7 , junto con el carbono al cual se unen, forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es $-alquilo\ C_{4-6}-C(O)OH$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es $-cicloalquilo\ C_{3-6}-C(O)OH$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es $-alquilo\ C_{1-6}-cicloalquilo\ C_{3-6}-C(O)OH$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-R^{14}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{14} es $-(CR^{15}R^{16})_m-R^8$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{14} es $-(CR^{15}R^{16})_m-R^8$ y m es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{14} es $-(CR^{15}R^{16})_m-R^8$ y m es 2. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

- en el que R^{14} es $-(CR^{15}R^{16})_m-R^8$ y m es 3. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{14} es $-(CR^{15}R^{16})_m-R^8$ y m es 4. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{14} es $-(CR^{15}R^{16})_m-R^8$ y R^8 es $-C(O)OR^9$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{14} es $-(CR^{15}R^{16})_m-R^8$, R^8 es $-C(O)OR^9$, y R^9 es H. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{14} es $-(CR^{15}R^{16})_m-R^8$, R^8 es $-C(O)OR^9$, y R^9 es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , halógeno, $-CN$, y haloalquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , halógeno, y haloalquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R^2 es $-Cl$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R^2 es $-CF_3$.
- 20 En otro aspecto es un compuesto seleccionado de:



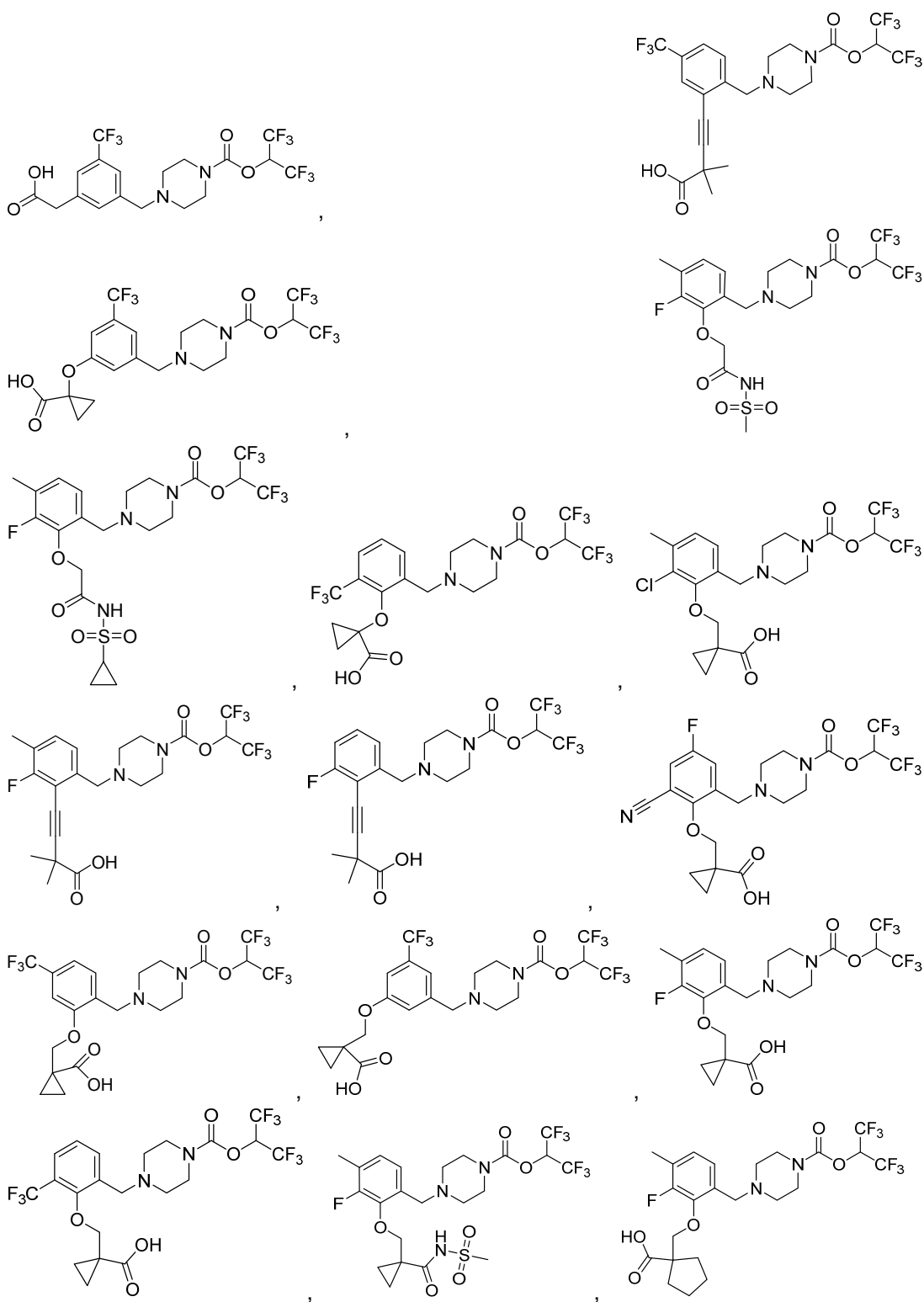


5

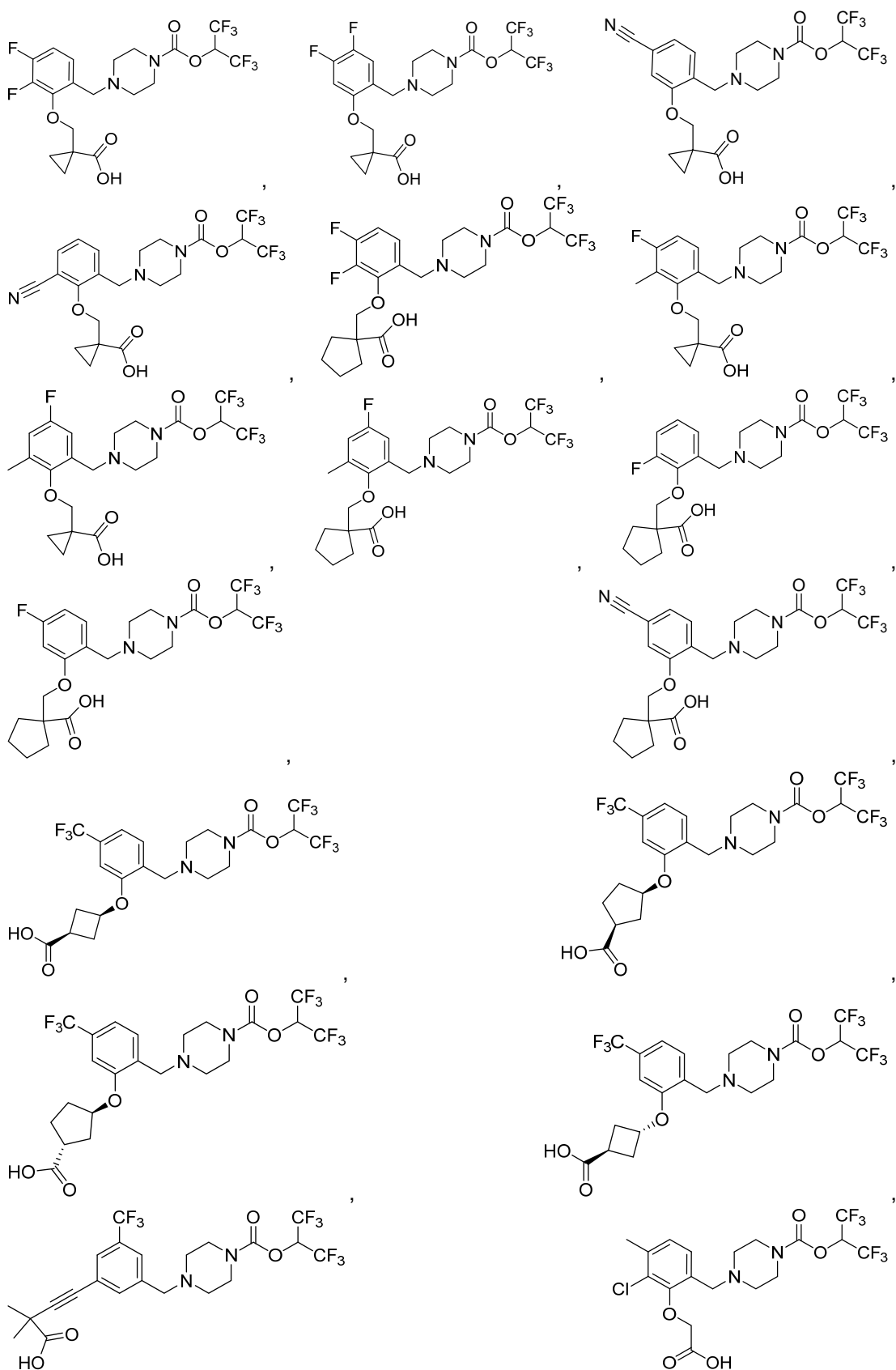
HO-C(=O)-O-

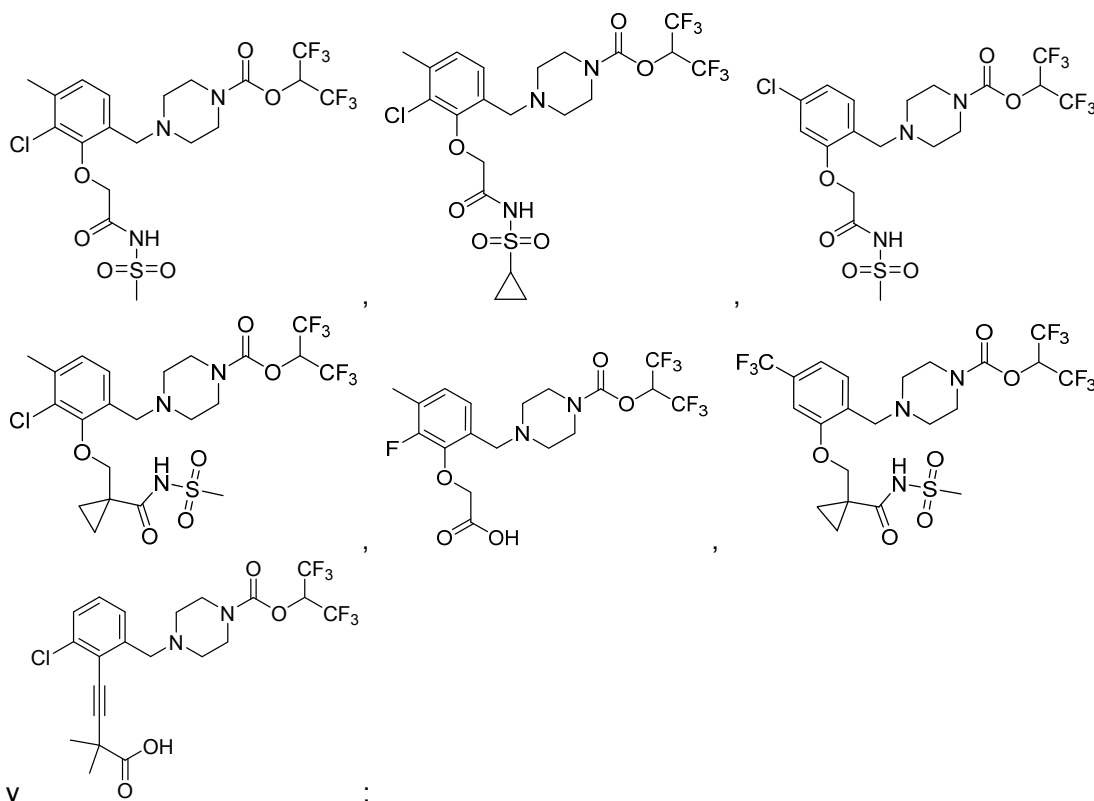
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto es un compuesto seleccionado de:



5





o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En otra realización una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) se describe en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 En otra realización un método para tratar dolor en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) se describe en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el dolor es dolor neuropático. En algunas realizaciones, el dolor es dolor inflamatorio.
- 15 En otra realización un método para tratar una enfermedad o trastorno en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) se describe en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste de epilepsia/trastorno convulsivo, esclerosis múltiple, neuromielitis óptica (NMO), síndrome de Tourette,
- 20 enfermedad de Alzheimer, y dolor abdominal asociado con síndrome del intestino irritable. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es epilepsia/trastorno convulsivo. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es esclerosis múltiple. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es neuromielitis óptica (NMO). En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es síndrome de Tourette. En algunas
- 25 realizaciones, la enfermedad o trastorno es enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es dolor abdominal asociado con síndrome del intestino irritable.

En otra realización un método para tratar trastorno de hiperactividad y déficit de atención

(ADHD) en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) se describe en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 5 Esta divulgación se dirige, por lo menos en parte, a compuestos capaces de inhibir MAGL.

Como se utiliza en este documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “u”, “y” y “el” incluyen referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a “un agente” incluye una pluralidad de dichos agentes, y la referencia a “la célula” incluye la referencia a una o más células (o a una pluralidad de celdas) y equivalentes de las mismas. Cuando los rangos se utilizan en este documento para las propiedades físicas, tales como el peso molecular, o las propiedades químicas, tales como las fórmulas químicas, todas las combinaciones y subcombinaciones de rangos y realizaciones específicas en las mismas están destinadas a ser incluidas. El término “aproximadamente” cuando se hace referencia a un número o un rango numérico significa que el número o rango numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error estadístico experimental), y por lo tanto el número o rango numérico varía entre 1% y 15% del número indicado o rango numérico. El término “que comprende” (y términos relacionados tales como “comprenden” o “comprende” o “que tiene” o “que incluye”) no pretende excluir lo que, en otras ciertas realizaciones, por ejemplo, una realización de cualquier composición de la materia, composición, método, o proceso, o similares, descrito en este documento, puede “consistir en” o “consistir esencialmente en” las características descritas.

25 Definiciones

Como se utiliza en la especificación y reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado que se indica a continuación.

- 30 Como se utiliza en este documento, C₁-C_x incluye C₁-C₂, C₁-C₃ . . . C₁-C_x. C₁-C_x se refiere a la cantidad de átomos de carbono que constituye la fracción que se designa (que excluye sustituyentes opcionales).

"Amino" se refiere al radical -NH₂.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

"Nitro" se refiere al radical -NO₂.

- 35 "Oxa" se refiere al radical -O-.

"Oxo" se refiere al radical = O.

"Tioxo" se refiere al radical = S.

"Imino" se refiere al radical = N-H.

"Oximo" se refiere al radical = N-OH.

- 40 "Alquilo" o "alquileno" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que solo consiste de átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene desde uno hasta quince átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁-C₁₅). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende uno a trece átomos de carbono

(*por ejemplo*, alquilo C₁-C₁₃). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende uno a ocho átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁-C₈). En otras realizaciones, un alquilo comprende uno a seis átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁-C₆). En otras realizaciones, un alquilo comprende uno a cinco átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁-C₅). En otras realizaciones, un alquilo comprende uno a cuatro átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁-C₄). En otras realizaciones, un alquilo comprende uno a tres átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁-C₃). En otras realizaciones, un alquilo comprende uno a dos átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁-C₂). En otras realizaciones, un alquilo comprende un átomo de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁). En otras realizaciones, un alquilo comprende cinco a quince átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₅-C₁₅). En otras realizaciones, un alquilo comprende cinco a ocho átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₅-C₈). En otras realizaciones, un alquilo comprende dos a cinco átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₂-C₅). En otras realizaciones, un alquilo comprende tres a cinco átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₃-C₅). En otras realizaciones, el grupo alquilo se selecciona de metilo, etilo, 1-propil (*n*-propilo), 1-metiletil (*iso*-propilo), 1-butil (*n*-butilo), 1-metilpropil (*sec*-butilo), 2-metilpropil (*iso*-butilo), 1,1-dimetiletil (*tert*-butilo), 1-pentil (*n*-pentil). El alquilo se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alquilo se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilano, -OR^a, -SR^a, -OC(O)R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^aR^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tR^f (en el que t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2) en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^f es independientemente alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

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

"Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que solo consiste de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono, y que tiene desde dos hasta doce átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquenilo comprende dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquenilo comprende dos a cuatro átomos de carbono. El alquenilo se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo (*es decir*, vinilo), prop-1-enilo (*es decir*, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alquenilo se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilano, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^f, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tR^f (en el que t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2) en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^f es independientemente alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que solo consiste de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene por lo menos un enlace triple carbono-carbono, que tiene desde dos hasta doce átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquinilo comprende dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquinilo tiene dos a cuatro átomos de carbono. El alquinilo se une al

resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alquinilo se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^aR^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tR^f (en el que t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2) en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^f es independientemente alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Arilo" se refiere a un radical derivado de un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o multicíclico aromático al remover un átomo de hidrógeno desde un átomo de carbono en el anillo. El sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o multicíclico aromático solo contiene hidrógeno y carbono desde seis hasta dieciocho átomos de carbono, en los que por lo menos uno de los anillos en el sistema de anillos está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema (4n+2)-π-electrón cíclico, deslocalizado de acuerdo con la teoría de Hückel. El sistema de anillos del cual se derivan los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como benceno, fluoreno, indano, indeno, tetralina y naftaleno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") significa que incluye radicales arilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (en el que t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tOR^a (en el que t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tR^a (en el que t es 1 o 2) y -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada.

"Ariloxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-arilo, en el que el arilo es como se definió anteriormente.

"Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R^c-arilo en el que R^c es una cadena de alquileno como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno, y similares. La parte de la cadena de alquileno del radical aralquilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para una cadena de alquileno. La parte arilo del radical aralquilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo arilo.

"Aralquiloxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-aralquilo, en el que el aralquilo es como se definió anteriormente.

"Aralquenilo" se refiere a un radical de la fórmula -R^d-arilo en el que R^d es una cadena alquenileno como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquenilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena alquenileno del radical aralquenilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo alquenileno.

"Aralquinilo" se refiere a un radical de la fórmula -R^e-arilo, en el que R^e es una cadena alquinileno como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquinilo se

sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte de cadena alquinileno del radical aralquinilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para es una cadena alquinileno.

5 "Cicloalquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático estable que solo consiste de átomos de carbono e hidrógeno, que incluye sistemas de anillos fusionados o puenteados, que tiene desde tres hasta quince átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un cicloalquilo comprende tres a diez átomos de carbono. En otras realizaciones, un cicloalquilo comprende cinco a siete átomos de carbono. El cicloalquilo se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los
10 cicloalquilos son saturados, (es decir, contienen solo enlaces C-C sencillos) o parcialmente insaturados (es decir, contienen uno o más enlaces dobles o enlaces triples.) Ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, *por ejemplo*, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. En ciertas realizaciones, un cicloalquilo comprende tres a ocho átomos de carbono (*por ejemplo*, cicloalquilo C₃-C₈).
15 En otras realizaciones, un cicloalquilo comprende tres a siete átomos de carbono (*por ejemplo*, cicloalquilo C₃-C₇). En otras realizaciones, un cicloalquilo comprende tres a seis átomos de carbono (*por ejemplo*, cicloalquilo C₃-C₆). En otras realizaciones, un cicloalquilo comprende tres a cinco átomos de carbono (*por ejemplo*, cicloalquilo C₃-C₅). En otras realizaciones, un cicloalquilo comprende tres a cuatro átomos de carbono (*por ejemplo*, cicloalquilo C₃-C₄). Un cicloalquilo parcialmente insaturado también se menciona como "cicloalqueno." Ejemplos de cicloalquenos monocíclicos incluyen, *por ejemplo*,
20 ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y ciclooctenilo. Los radicales cicloalquilo policíclicos incluyen, *por ejemplo*, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo[2.2.1]heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo, y similares. A menos que específicamente se indique lo contrario en la especificación, el término "cicloalquilo" significa que incluye radicales cicloalquilo opcionalmente sustituidos por uno o más
25 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alqueno, alquinilo, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, aralqueno, aralquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (en el que t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tOR^a (en el que t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tR^a (en el que t es 1 o 2) y -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más
30 grupos halo), aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada.

"Halo" o "halógeno" se refiere a sustituyentes de bromo, cloro, fluoro o yodo.

40 "Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que se sustituye por uno o más radicales halo, como se definió anteriormente.

"Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que se sustituye por uno o más radicales fluoro, como se definió anteriormente, *por ejemplo*, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, y similares. La parte alquilo del radical fluoroalquilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo alquilo.
45

"Haloalcoxi" se refiere a un radical alcoxi, como se definió anteriormente, que se sustituye por uno o más radicales halo, como se definió anteriormente.

"Heterocicloalquilo" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que comprende dos a doce átomos de carbono y desde uno hasta seis

heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, el radical heterocicloalquilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que incluye sistemas de anillo fusionado, espiro o con puenteado. Los heteroátomos en el radical heterocicloalquilo se oxidan opcionalmente. Uno o más átomos, si están presentes, se cuaternizan opcionalmente. El radical heterocicloalquilo es parcialmente o completamente saturado. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo se une al resto de la molécula a través de cualquier átomo de los anillos. Ejemplos de dichos radicales heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, el término "heterocicloalquilo" significa que incluye radicales heterocicloalquilo como se definió anteriormente que se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alqueno, alquino, halo, fluoroalquilo, oxo, tio, ciano, nitro, arilo, aralquilo, aralqueno, aralquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada.

"Heteroarilo" se refiere a un radical derivado de un radical de anillo aromático de 5 a 18 miembros que comprende uno a diecisiete átomos de carbono y desde uno hasta seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se utiliza en este documento, el radical heteroarilo es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en el que por lo menos uno de los anillos en el sistema de anillos está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema $(4n+2)-\pi$ -electrón cíclico, deslocalizado de acuerdo con la teoría de Hückel. El heteroarilo incluye sistemas de anillos fusionados o puenteados. Se oxida opcionalmente el heteroátomo(s) en el radical heteroarilo. Uno o más átomos, si están presentes, se cuaternizan opcionalmente. El heteroarilo se une al resto de la molécula a través de cualquier átomo de los anillos. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, el término "heteroarilo" significa que incluye radicales heteroarilo como se definió anteriormente que se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, oxo, tio, ciano, nitro, arilo, aralquilo, aralqueno, aralquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada.

"N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente que contiene por lo menos un nitrógeno y en el que el punto de unión del radical heteroarilo al

resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para radicales heteroarilo.

- 5 "C-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente y en el que el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heteroarilo. Un radical C-heteroarilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para radicales heteroarilo.

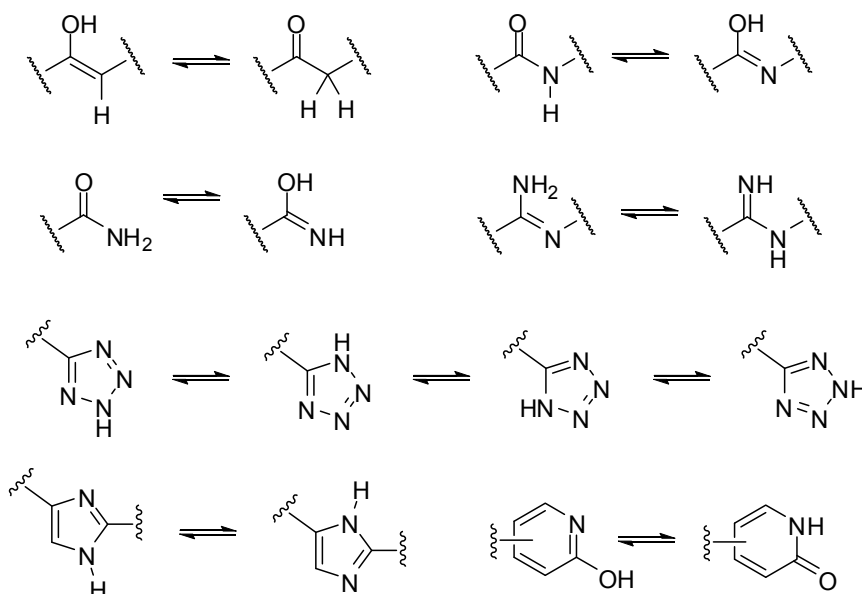
"Heteroariloxi" se refiere un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-heteroarilo, en la que el heteroarilo es como se definió anteriormente.

- 10 "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ -heteroarilo, en el que R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo se une opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heteroarilalquilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo.

- 15 "Heteroarilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $-O-R^c$ -heteroarilo, en el que R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo se une opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heteroarilalcoxi se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heteroarilo del radical heteroarilalcoxi se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo.

- 25 En algunas realizaciones, los compuestos divulgados en este documento contienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, dan lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se definen, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. A menos que se indique lo contrario, se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos divulgados en el presente documento estén contempladas en esta divulgación. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces de alqueno y, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que esta divulgación incluya los isómeros geométricos *E* y *Z* (por ejemplo, *cis* o *trans*.) Del mismo modo, todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras, y todas las formas tautoméricas también deben incluirse. El término "isómero geométrico" se refiere a los isómeros geométricos *E* o *Z* (por ejemplo, *cis* o *trans*) de un doble enlace alqueno. El término "isómero de posición" se refiere a los isómeros estructurales alrededor de un anillo central, tal como los isómeros *orto*, *meta* y *para* alrededor de un anillo de benceno.

- 40 Un "tautómero" se refiere a una molécula en la que es posible un cambio de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. En ciertas realizaciones, los compuestos presentados en el presente documento existen como tautómeros. En circunstancias en las que la tautomerización es posible, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, que incluyen el estado físico, temperatura, solvente y pH. Algunos ejemplos de equilibrio tautomérico incluyen:



"Opcional" u "opcionalmente" significa que un evento o circunstancia posteriormente descrito puede o no ocurrir y que la descripción incluye casos en que ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo está o no está sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto sales de adición de ácido como de base. Una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos de pirazol descritos en el presente documento pretende abarcar cualquiera y todas las formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos en el presente documento son sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido hidroxilódico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso y similares. También se incluyen sales que se forman con ácidos orgánicos tales como ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanoidicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcananoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales de ejemplo incluyen, por lo tanto, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, parásitos de la piel, repuestos, yoduros, peras, peras, peras, peras, peras, perosfosfato, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, suberatos de succinato, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos, y similares. También se contemplan sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos (véase, por ejemplo,

Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal de Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997). Las sales de adición de ácidos de compuestos básicos se preparan al poner en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal.

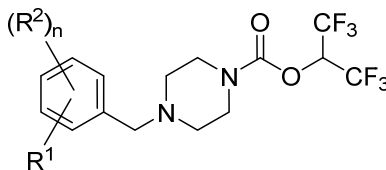
- 5 "Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. En algunas realizaciones, las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas naturales sustituidas, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilenodianilina, *N*-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Véase Berge et al., *Supra*.

- Como se utiliza en este documento, "tratamiento" o "tratar" o "paliar" o "mejorar" se utilizan indistintamente en este documento. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, pero no se limitan a, beneficios terapéuticos y/o beneficios profilácticos. Por "beneficio terapéutico" se entiende la erradicación o la mejora del trastorno subyacente que se va a tratar. También, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o el alivio de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de tal manera que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente todavía está afectado por el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones se administran a un paciente con riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que informa uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque no se haya hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

Compuestos

- 35 Los compuestos de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descritos en este documento son moduladores de MAGL. Estos compuestos, y composiciones que comprenden estos compuestos, son útiles para el tratamiento del dolor. En algunas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descritos en este documento son útiles para tratar epilepsia/trastorno convulsivo, esclerosis múltiple, neuromielitis óptica (NMO), síndrome de Tourette, enfermedad de Alzheimer, o dolor abdominal asociado con síndrome del intestino irritable.

En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I);

en la que:

R^1 es $-R^{14}$, $-OR^3$, $-SR^4$, $-S(O)_2R^4$, $-N(R^4)(R^5)$, $-NH(R^4)$, o $-C\equiv C-(CR^6R^7)-R^8$;

cada R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , halógeno, $-CN$, haloalquilo C_{1-6} , $-alquilo\ C_{1-6}(\text{heterocicloalquilo})$, $-OR^{17}$, y $-C(O)NR^{18}R^{19}$;

5 R^3 es $-(CR^6R^7)_m-R^8$, $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, o $-(CR^6R^7)_t\text{-cicloalquilo } C_{3-6}-R^8$;

R^4 es $-(CR^6R^7)_m-R^8$, $-(CR^6R^7)_v-C(O)OH$, o $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$;

$R^{4'}$ es $-(CR^6R^7)_m-R^8$, $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, $-alquilo\ C_{4-6}-C(O)OH$, $-cicloalquilo\ C_{3-6}-C(O)OH$, o $-alquilo\ C_{1-6}\text{-cicloalquilo } C_{3-6}-C(O)OH$;

Y es $-O-$ o $-N(R^{22})-$;

10 R^5 es alquilo C_{1-6} o $-CH_2\text{-fenilo}$ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , y alcoxi C_{1-6} ;

cada R^6 y R^7 cada uno se selecciona independientemente de H, F, y alquilo C_{1-6} ; o R^6 y R^7 , junto con el carbono al cual se unen, forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} ;

15 R^8 es $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^{10}$, o $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$;

$R^{8'}$ es $-C(O)OR^{9'}$, $-C(O)R^{10'}$, o $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$;

R^9 es H o alquilo C_{1-6} ;

$R^{9'}$ es alquilo C_{1-6} ;

R^{10} es alquilo C_{1-6} o $-NHSO_2R^{21}$;

20 $R^{10'}$ es alquilo C_{2-6} o $-NHSO_2R^{21}$;

R^{11} es alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;

R^{12} y R^{13} cada uno es independientemente H o alquilo C_{1-6} ;

R^{14} es $-(CR^{15}R^{16})_m-R^8$ o $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$;

cada R^{15} y R^{16} cada uno se selecciona independientemente de H, F, y alquilo C_{1-6} ;

25 cada R^{17} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , y cicloalquilo C_{3-6} ;

cada R^{18} y R^{19} cada uno se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , ariilo, y heteroarilo; o R^{18} y R^{19} , junto con el nitrógeno al cual se unen, forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ;

30 cada R^{20} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , oxo, $-CN$, y cicloalquilo C_{3-6} ;

R^{21} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

R^{22} es H, alquilo C_{1-6} , o $-SO_2R^{23}$;

R^{23} es alquilo C_{1-6} ;

35 m es 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

p es 2, 3, o 4;

q es 1, 2, o 3;

t es 0, 1, o 2; y

v es 3 o 4;

- 5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-NH(R^4)$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-NH(R^4)$ y R^4 es $-(CR^6R^7)_m-R^8$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-NH(R^4)$, R^4 es $-(CR^6R^7)_m-R^8$, y cada R^6 y R^7 cada uno se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-NH(R^4)$, R^4 es $-(CR^6R^7)_m-R^8$, y cada R^6 y R^7 es H. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1, 2, o 3. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 2. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 3. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 4. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)OR^9$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es $-CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es $-CH_2CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)R^{10}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)R^{10}$ y R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)R^{10}$, R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$, y R^{21} es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)R^{10}$, R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$, y R^{21} es cicloalquilo C_{3-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$ y R^{11} es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$ y R^{11} es alcoxi C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-NH(R^4)$ y R^4 es $-CH_2CH_2C(O)OCH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-NH(R^4)$ y R^4 es $-CH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-NH(R^4)$ y R^4 es $-CH_2CH_2C(O)OC(CH_3)_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-NH(R^4)$ y R^4 es $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH_3$. En algunas realizaciones es un

compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-NH(R^4)$ y $R^{4'}$ es $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-NH(R^4)$ y $R^{4'}$ es $-CH_2CH_2CH_2C(O)OC(CH_3)_3$.

- 5 En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-NH(R^4)$ y $R^{4'}$ es $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-NH(R^4)$, $R^{4'}$ es $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, y cada R^6 y R^7 cada uno se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-NH(R^4)$, $R^{4'}$ es $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, y cada R^6 y R^7 es H. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-NH(R^4)$, $R^{4'}$ es $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, y Y es $-O-$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-NH(R^4)$, $R^{4'}$ es $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, y Y es $-N(R^{22})-$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-NH(R^4)$, $R^{4'}$ es $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, Y es $-N(R^{22})-$, y R^{22} es $-SO_2R^{23}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que p es 2. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)OR^9$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es H. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es $-CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es $-CH_2CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)R^{10}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)R^{10}$ y R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)R^{10}$, R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$, y R^{21} es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)R^{10}$, R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$, y R^{21} es cicloalquilo C_{3-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$ y R^{11} es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$ y R^{11} es alcoxi C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-NH(R^4)$ y $R^{4'}$ es $-CH_2CH_2OCH_2C(O)OH$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-NH(R^4)$ y $R^{4'}$ es $-CH_2CH_2N(SO_2CH_3)CH_2C(O)OH$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-NH(R^4)$ y $R^{4'}$ es $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)OCH_2CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato

- farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-NH(R^4)$ y R^4 es $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)OCH(CH_3)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-NH(R^4)$ y R^4 es $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH_2OC(O)OC(CH_3)_3$. En algunas realizaciones
- 5 es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-NH(R^4)$ y R^4 es $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)CH(CH_3)_2$.
- En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-NH(R^4)$ y R^4 es $-alquilo\ C_{4-6}-C(O)OH$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato
- 10 farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-NH(R^4)$ y R^4 es $-CH_2CH_2CH_2CH_2C(O)OH$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-NH(R^4)$ y R^4 es $-CH_2CH(CH_3)CH_2C(O)OH$.
- En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato
- 15 farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-NH(R^4)$ y R^4 es $-cicloalquilo\ C_{3-6}-C(O)OH$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-NH(R^4)$ y R^4 es $-alquilo\ C_{1-6}-cicloalquilo\ C_{3-6}-C(O)OH$.
- En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato
- 20 farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-N(R^4)(R^5)$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-N(R^4)(R^5)$ y R^5 es $alquilo\ C_{1-6}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-N(R^4)(R^5)$ y R^5 es $-CH_3$. En algunas realizaciones
- 25 es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-N(R^4)(R^5)$ y R^5 es $-CH_2$ -fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, $alquilo\ C_{1-6}$, haloalquilo C_{1-6} , y alcoxi C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-N(R^4)(R^5)$ y R^5 es $-CH_2$ -fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, $alquilo\ C_{1-6}$, haloalquilo C_{1-6} , y alcoxi C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-N(R^4)(R^5)$ y R^5 es $-CH_2$ -fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halógeno, $alquilo\ C_{1-6}$, haloalquilo C_{1-6} , y alcoxi C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-N(R^4)(R^5)$ y R^4 es $-(CR^6R^7)_m-R^8$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-N(R^4)(R^5)$, R^4 es $-(CR^6R^7)_m-R^8$, y cada R^6 y R^7 cada uno se selecciona independientemente de H y $alquilo\ C_{1-6}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-N(R^4)(R^5)$, R^4 es $-(CR^6R^7)_m-R^8$, y cada R^6 y R^7 es H. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1, 2, o 3. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 2. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 3. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 4. En algunas realizaciones es un compuesto de la
- 50 Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es

-C(O)OR⁹. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)OR⁹ y R⁹ es -CH₃. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)OR⁹ y R⁹ es -CH₂CH₃. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)R¹⁰. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)R¹⁰, R¹⁰ es -NHSO₂R²¹. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)R¹⁰, R¹⁰ es -NHSO₂R²¹, y R²¹ es alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)R¹⁰, R¹⁰ es -NHSO₂R²¹, y R²¹ es cicloalquilo C₃₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)O-(CR¹²R¹³)-OC(O)R¹¹. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)O-(CR¹²R¹³)-OC(O)R¹¹ y R¹¹ es alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)O-(CR¹²R¹³)-OC(O)R¹¹ y R¹¹ es alcoxi C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -N(R⁴)(R⁵), R⁵ es -CH₃ o -CH₂-fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆, y R⁴ es -CH₂CH₂C(O)OCH₃. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -N(R⁴)(R⁵), R⁵ es -CH₃ o -CH₂-fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆, y R⁴ es -CH₂CH₂C(O)OCH₂CH₃. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -N(R⁴)(R⁵), R⁵ es -CH₃ o -CH₂-fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆, y R⁴ es -CH₂CH₂C(O)OC(CH₃)₃. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -N(R⁴)(R⁵), R⁵ es -CH₃ o -CH₂-fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆, y R⁴ es -CH₂CH₂CH₂C(O)OCH₃. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -N(R⁴)(R⁵), R⁵ es -CH₃ o -CH₂-fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆, y R⁴ es -CH₂CH₂CH₂C(O)OC(CH₃)₃.

En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -N(R⁴)(R⁵), R⁵ es -CH₃ o -CH₂-fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆, y R⁴ es -(CR⁶R⁷)_p-Y-(CR⁶R⁷)_q-R⁸. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -N(R⁴)(R⁵), R⁵ es -CH₃ o -CH₂-fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆, y R⁴ es -(CR⁶R⁷)_p-Y-(CR⁶R⁷)_q-R⁸, y cada R⁶ y R⁷ cada uno se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-N(R^4)(R^5)$, R^5 es $-CH_3$ o $-CH_2$ -fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , y alcoxi C_{1-6} , y R^4 es $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, y cada R^6 y R^7 es H. En algunas realizaciones es un compuesto de la

5 Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-N(R^4)(R^5)$, R^5 es $-CH_3$ o $-CH_2$ -fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , y alcoxi C_{1-6} , y R^4 es $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, y Y es $-O-$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

10 R^1 es $-N(R^4)(R^5)$, R^5 es $-CH_3$ o $-CH_2$ -fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , y alcoxi C_{1-6} , y R^4 es $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, y Y es $-N(R^{22})-$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-N(R^4)(R^5)$, R^5 es $-CH_3$ o $-CH_2$ -fenilo opcionalmente sustituido con

15 uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , y alcoxi C_{1-6} , y R^4 es $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, Y es $-N(R^{22})-$, y R^{22} es $-SO_2R^{23}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que p es 2. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)OR^9$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es H. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es alquilo C_{1-6} .

25 En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es $-CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es $-CH_2CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)R^{10}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)R^{10}$ y R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)R^{10}$, R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$, y R^{21} es alquilo C_{1-6} .

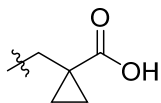
35 En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)R^{10}$, R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$, y R^{21} es cicloalquilo C_{3-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$ y R^{11} es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$ y R^{11} es alcoxi C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la

45 Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-N(R^4)(R^5)$, R^5 es $-CH_3$ o $-CH_2$ -fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , y alcoxi C_{1-6} , y R^4 es $-CH_2CH_2OCH_2C(O)OH$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es

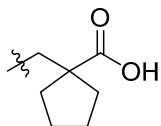
50 $-N(R^4)(R^5)$, R^5 es $-CH_3$ o $-CH_2$ -fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , y alcoxi C_{1-6} , y R^4 es $-CH_2CH_2N(SO_2CH_3)CH_2C(O)OH$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1

dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆, y R⁴ es -CH₂CH(CH₃)CH₂C(O)OH.

En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -OR³. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -OR³ y R³ es -(CR⁶R⁷)_m-R⁸. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)OR⁹. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)OR⁹ y R⁹ es H. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)OR⁹ y R⁹ es alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)OR⁹ y R⁹ es -CH₃. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)OR⁹ y R⁹ es -CH₂CH₃. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)R¹⁰. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)R¹⁰ y R¹⁰ es -NHSO₂R²¹. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)R¹⁰, R¹⁰ es -NHSO₂R²¹, y R²¹ es alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)R¹⁰, R¹⁰ es -NHSO₂R²¹, y R²¹ es cicloalquilo C₃₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)O-(CR¹²R¹³)-OC(O)R¹¹. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)O-(CR¹²R¹³)-OC(O)R¹¹ y R¹¹ es alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)O-(CR¹²R¹³)-OC(O)R¹¹ y R¹¹ es alcoxi C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -OR³ y R³ es -CH₂C(O)OH. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -OR³ y R³ es -CH₂CH₂C(O)OH. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -OR³ y R³ es



. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -OR³ y R³ es



. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -OR³ y R³ es -CH₂CH₂CH₂C(O)OH. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -OR³ y R³ es -CH₂CH(CH₃)CH₂C(O)OH. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -OR³ y R³ es -CH₂CH₂C(O)OCH₃. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -OR³ y R³ es -CH₂CH₂C(O)OCH₂CH₃. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -OR³ y R³ es -

CH₂CH₂C(O)OC(CH₃)₃. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -OR³ y R³ es -CH₂CH₂CH₂C(O)OCH₃. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -OR³ y R³ es -CH₂CH₂CH₂C(O)OCH₂CH₃. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -OR³ y R³ es -CH₂CH₂CH₂C(O)OC(CH₃)₃.

En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -OR³ y R³ es -(CR⁶R⁷)_p-Y-(CR⁶R⁷)_q-R⁸. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -OR³, R³ es -(CR⁶R⁷)_p-Y-(CR⁶R⁷)_q-R⁸, y cada R⁶ y R⁷ cada uno se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -OR³, R³ es -(CR⁶R⁷)_p-Y-(CR⁶R⁷)_q-R⁸, y cada R⁶ y R⁷ es H. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -OR³, R³ es -(CR⁶R⁷)_p-Y-(CR⁶R⁷)_q-R⁸, y Y es -O-. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -OR³, R³ es -(CR⁶R⁷)_p-Y-(CR⁶R⁷)_q-R⁸, y Y es -N(R²²)-. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -OR³, R³ es -(CR⁶R⁷)_p-Y-(CR⁶R⁷)_q-R⁸, Y es -N(R²²)-, y R²² es -SO₂R²³. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que p es 2. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)OR⁹. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)OR⁹ y R⁹ es H. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)OR⁹ y R⁹ es alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)OR⁹ y R⁹ es -CH₃. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)OR⁹ y R⁹ es -CH₂CH₃. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)R¹⁰. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)R¹⁰ y R¹⁰ es -NHSO₂R²¹. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)R¹⁰, R¹⁰ es -NHSO₂R²¹, y R²¹ es alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)R¹⁰, R¹⁰ es -NHSO₂R²¹, y R²¹ es cicloalquilo C₃₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)O-(CR¹²R¹³)-OC(O)R¹¹. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)O-(CR¹²R¹³)-OC(O)R¹¹ y R¹¹ es alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)O-(CR¹²R¹³)-OC(O)R¹¹ y R¹¹ es alcoxi C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -OR³ y R³ es -CH₂CH₂OCH₂C(O)OH. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ -OR³ y R³ es -CH₂CH₂N(SO₂CH₃)CH₂C(O)OH. En algunas realizaciones es un compuesto

de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-OR^3$ y R^3 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-OR^3$ y R^3 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-OR^3$ y R^3 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-OR^3$ y R^3 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

10 En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-OR^3$ y R^3 es $-(CR^6R^7)_t$ -cicloalquilo $C_{3-6}-R^8$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-OR^3$, R^3 es $-(CR^6R^7)_t$ -cicloalquilo $C_{3-6}-R^8$, y t es 0. En algunas realizaciones es un compuesto de la

15 Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-OR^3$, R^3 es $-(CR^6R^7)_t$ -cicloalquilo $C_{3-6}-R^8$, y t es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-OR^3$, R^3 es $-(CR^6R^7)_t$ -cicloalquilo $C_{3-6}-R^8$, y t es 2. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente

20 aceptable del mismo, en el que R^1 es $-OR^3$ y R^3 es -ciclopropil-C(O)OH. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-OR^3$ y R^3 es -ciclobutil-C(O)OH. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-OR^3$ y R^3 es -ciclopentil-C(O)OH.

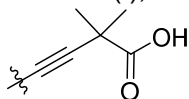
25 En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-R^{14}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-R^{14}$ y R^{14} es $-(CR^{15}R^{16})_m-R^8$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{14} es $-(CR^{15}R^{16})_m-R^8$ y m es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{14} es $-(CR^{15}R^{16})_m-R^8$ y m es 2. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{14} es $-(CR^{15}R^{16})_m-R^8$ y m es 3. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{14} es $-(CR^{15}R^{16})_m-R^8$ y m es 4. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)OR^9$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es H. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es $-CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es $-CH_2CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)R^{10}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)R^{10}$ y R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)R^{10}$, R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$, y R^{21} es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)R^{10}$, R^{10} es

50

Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)OR^9$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es H. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es $-CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es $-CH_2CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)R^{10}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)R^{10}$ y R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)R^{10}$, R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$, y R^{21} es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)R^{10}$, R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$, y R^{21} es cicloalquilo C_{3-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$ y R^{11} es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$ y R^{11} es alcoxi C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-R^{14}$ y R^{14} es $-CH_2CH_2OCH_2C(O)OH$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-R^{14}$ y R^{14} es $-CH_2CH_2N(SO_2CH_3)CH_2C(O)OH$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-R^{14}$ y R^{14} es $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)OCH_2CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-R^{14}$ y R^{14} es $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)OCH(CH_3)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-R^{14}$ y R^{14} es $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH_2OC(O)OC(CH_3)_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-R^{14}$ y R^{14} es $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)CH(CH_3)_2$.

En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-C\equiv C-(CR^6R^7)-R^8$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-C\equiv C-(CR^6R^7)-R^8$ y R^6 y R^7 se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-C\equiv C-(CR^6R^7)-R^8$ y R^6 y R^7 cada uno es independientemente alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-C\equiv C-(CR^6R^7)-R^8$ y R^6 y R^7 es $-CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)OR^9$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es H. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es -

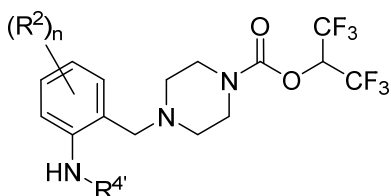
- C(O)OR⁹ y R⁹ es -CH₃. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)OR⁹ y R⁹ es -CH₂CH₃. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)R¹⁰. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)R¹⁰ y R¹⁰ es -NHSO₂R²¹. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)R¹⁰, R¹⁰ es -NHSO₂R²¹, y R²¹ es alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)R¹⁰, R¹⁰ es -NHSO₂R²¹, y R²¹ es cicloalquilo C₃₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)O-(CR¹²R¹³)-OC(O)R¹¹. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)O-(CR¹²R¹³)-OC(O)R¹¹ y R¹¹ es alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es -C(O)O-(CR¹²R¹³)-OC(O)R¹¹ y R¹¹ es alcoxi C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es



- En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 0, 1, 2, o 3. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 0, 1, o 2. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 o 2. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 0 o 1. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 0. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 3. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 4.
- En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R² es halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, o -OR¹⁷. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R² se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, halógeno, -CN, o haloalquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R² es halógeno, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R² es halógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R² es -Cl. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R² es -F. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R² es alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1

- realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 3 y cada R² es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 3 y cada R² es independientemente halógeno o haloalquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 3 y cada R² es independientemente halógeno o alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 3 y cada R² es independientemente halógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 3 y cada R² es independientemente alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 3 y cada R² es independientemente haloalquilo C₁₋₆.
- En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 4 y cada R² es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y -OR¹⁷.

En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia):



Fórmula (Ia);

en la que:

- cada R² se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, halógeno, -CN, haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆(heterocicloalquilo), -OR¹⁷, y -C(O)NR¹⁸R¹⁹;
- R⁴ es -(CR⁶R⁷)_m-R⁸, -(CR⁶R⁷)_p-Y-(CR⁶R⁷)_q-R⁸, -alquilo C₄₋₆-C(O)OH, -cicloalquilo C₃₋₆-C(O)OH, o -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆-C(O)OH;
- Y es -O- o -N(R²²)-;
- cada R⁶ y R⁷ cada uno se selecciona independientemente de H, F, y alquilo C₁₋₆; o R⁶ y R⁷, junto con el carbono al cual se unen, forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆;
- R⁸ es -C(O)OR⁹, -C(O)R¹⁰, o -C(O)O-(CR¹²R¹³)-OC(O)R¹¹;
- R⁸ es -C(O)OR⁹, -C(O)R¹⁰, o -C(O)O-(CR¹²R¹³)-OC(O)R¹¹;
- R⁹ es H o alquilo C₁₋₆;
- R⁹ es alquilo C₁₋₆;
- R¹⁰ es alquilo C₁₋₆ o -NHSO₂R²¹;
- R¹⁰ es alquilo C₂₋₆ o -NHSO₂R²¹;
- R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;
- R¹² y R¹³ cada uno es independientemente H o alquilo C₁₋₆;

- cada R^{17} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , y cicloalquilo C_{3-6} ;
- cada R^{18} y R^{19} cada uno se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo, y heteroarilo; o R^{18} y R^{19} , junto con el nitrógeno al cual se unen, forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ;
- 5 cada R^{20} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , oxo, -CN, y cicloalquilo C_{3-6} ;
- R^{21} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;
- R^{22} es H, alquilo C_{1-6} , o $-SO_2R^{23}$;
- 10 R^{23} es alquilo C_{1-6} ;
- m es 1, 2, 3 o 4;
- n es 0, 1, 2, 3, o 4;
- p es 2, 3, o 4; y
- q es 1, 2, o 3;
- 15 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $R^{4'}$ es $-(CR^6R^7)_m-R^8$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $R^{4'}$ es $-(CR^6R^7)_m-R^8$ y cada R^6 y R^7 cada uno se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $R^{4'}$ es $-(CR^6R^7)_m-R^8$ y cada R^6 y R^7 es H. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que m es 1, 2, o 3. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que m es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que m es 2. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que m es 3. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que m es 4. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $R^{8'}$ es $-C(O)OR^9$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $R^{8'}$ es $-C(O)OR^9$ y R^9 es $-CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $R^{8'}$ es $-C(O)OR^9$ y R^9 es $-CH_2CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $R^{8'}$ es $-C(O)R^{10'}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $R^{8'}$ es $-C(O)R^{10'}$ y $R^{10'}$ es $-NHSO_2R^{21}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $R^{8'}$ es $-C(O)R^{10'}$, $R^{10'}$ es $-NHSO_2R^{21}$, y R^{21} es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $R^{8'}$ es $-C(O)R^{10'}$, $R^{10'}$ es $-NHSO_2R^{21}$, y R^{21} es cicloalquilo C_{3-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $R^{8'}$ es $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$.
- 45

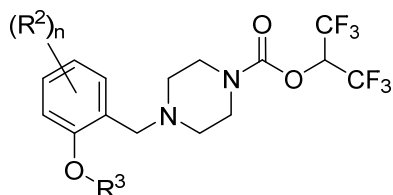
En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$ y R^{11} es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$ y R^{11} es alcoxi C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $R^{4'}$ es $-CH_2CH_2C(O)OCH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $R^{4'}$ es $-CH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $R^{4'}$ es $-CH_2CH_2C(O)OC(CH_3)_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $R^{4'}$ es $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $R^{4'}$ es $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $R^{4'}$ es $-CH_2CH_2CH_2C(O)OC(CH_3)_3$.

En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $R^{4'}$ es $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $R^{4'}$ es $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$ y cada R^6 y R^7 cada uno se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $R^{4'}$ es $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$ y cada R^6 y R^7 es H. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $R^{4'}$ es $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$ y Y es $-O-$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $R^{4'}$ es $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$ y Y es $-N(R^{22})-$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $R^{4'}$ es $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, Y es $-N(R^{22})-$, y R^{22} es $-SO_2R^{23}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que q es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que p es 2. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)OR^9$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es H. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es $-CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es $-CH_2CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)R^{10}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)R^{10}$ y R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)R^{10}$, R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$, y R^{21} es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)R^{10}$, R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$, y R^{21} es cicloalquilo C_{3-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)O-$

- (CR¹²R¹³)-OC(O)R¹¹. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁸ es -C(O)O-(CR¹²R¹³)-OC(O)R¹¹ y R¹¹ es alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁸ es -C(O)O-(CR¹²R¹³)-OC(O)R¹¹ y R¹¹ es alcoxi C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{4'} es -CH₂CH₂OCH₂C(O)OH. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{4'} es -CH₂CH₂N(SO₂CH₃)CH₂C(O)OH. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{4'} es -CH₂CH₂CH₂C(O)OCH(CH₃)OC(O)OCH₂CH₃. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{4'} es -CH₂CH₂CH₂C(O)OCH(CH₃)OC(O)OCH(CH₃)₂. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{4'} es -CH₂CH₂CH₂C(O)OCH₂OC(O)OC(CH₃)₃. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{4'} es -CH₂CH₂CH₂C(O)OCH(CH₃)OC(O)CH(CH₃)₂.
- En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{4'} es -alquilo C₄₋₆-C(O)OH. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{4'} es -CH₂CH₂CH₂CH₂C(O)OH. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{4'} es -CH₂CH(CH₃)CH₂C(O)OH.
- En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{4'} es -cicloalquilo C₃₋₆-C(O)OH. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{4'} es -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆-C(O)OH.
- En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 0, 1, 2, o 3. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 0, 1, o 2. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1 o 2. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 0 o 1. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 0. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 2. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 3. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 4.
- En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1 y R² es halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, o -OR¹⁷. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1 y R² se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, halógeno, -CN, o haloalquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1 y R² es halógeno, alquilo C₁₋₆,

- OH, o -CN. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 3 y cada R² es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -OCF₃, o -CN. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 3 y cada R² es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, o -OCF₃. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 3 y cada R² es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, o -OCF₃. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 3 y cada R² es independientemente halógeno o haloalquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 3 y cada R² es independientemente halógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 3 y cada R² es independientemente alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 3 y cada R² es independientemente haloalquilo C₁₋₆.
- En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 4 y cada R² es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y -OR¹⁷.

En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib):

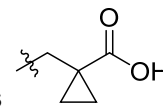


Fórmula (Ib);

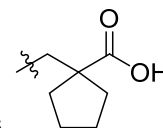
- en la que:
- cada R² se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, halógeno, -CN, haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆(heterocicloalquilo), -OR¹⁷, y -C(O)NR¹⁸R¹⁹;
- R³ es -(CR⁶R⁷)_m-R⁸, -(CR⁶R⁷)_p-Y-(CR⁶R⁷)_q-R⁸, o -(CR⁶R⁷)_t-cicloalquilo C₃₋₆-R⁸;
- Y es -O- o -N(R²²)-;
- cada R⁶ y R⁷ cada uno se selecciona independientemente de H, F, y alquilo C₁₋₆; o R⁶ y R⁷, junto con el carbono al cual se unen, forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆;
- R⁸ es -C(O)OR⁹, -C(O)R¹⁰, o -C(O)O-(CR¹²R¹³)-OC(O)R¹¹;
- R⁹ es H o alquilo C₁₋₆;
- R¹⁰ es alquilo C₁₋₆ o -NHSO₂R²¹;

- R^{11} es alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;
- R^{12} y R^{13} cada uno es independientemente H o alquilo C_{1-6} ;
- cada R^{17} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , y cicloalquilo C_{3-6} ;
- 5 cada R^{18} y R^{19} cada uno se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo, y heteroarilo; o R^{18} y R^{19} , junto con el nitrógeno al cual se unen, forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ;
- cada R^{20} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , oxo, -CN, y cicloalquilo C_{3-6} ;
- 10 R^{21} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;
- R^{22} es H, alquilo C_{1-6} , o $-SO_2R^{23}$;
- R^{23} es alquilo C_{1-6} ;
- m es 1, 2, 3 o 4;
- n es 0, 1, 2, 3, o 4;
- 15 p es 2, 3, o 4;
- q es 1, 2, o 3; y
- t es 0, 1, o 2;
- o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es $-(CR^6R^7)_m-R^8$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)OR^9$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es H. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es $-CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es $-CH_2CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)R^{10}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)R^{10}$ y R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)R^{10}$, R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$, y R^{21} es alquilo C_{1-6} .
- 25 En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)R^{10}$, R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$, y R^{21} es cicloalquilo C_{3-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$ y R^{11} es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$ y R^{11} es alcoxi C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la
- 30 En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)R^{10}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)R^{10}$ y R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)R^{10}$, R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$, y R^{21} es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)R^{10}$, R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$, y R^{21} es cicloalquilo C_{3-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$ y R^{11} es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la
- 35 En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)R^{10}$, R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$, y R^{21} es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)R^{10}$, R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$, y R^{21} es cicloalquilo C_{3-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$ y R^{11} es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la
- 40 En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$ y R^{11} es alcoxi C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la

farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es -OR³ y R³ es . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato



farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es -OR³ y R³ es . En



En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$ y cada R^6 y R^7 cada uno se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$ y cada R^6 y R^7 es H. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que es $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$ y Y es -O-. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$ y Y es $-N(R^{22})-$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es $-(CR^6R^7)_p-Y-(CR^6R^7)_q-R^8$, Y es $-N(R^{22})-$, y R^{22} es $-SO_2R^{23}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que q es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que p es 2. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)OR^9$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es H. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es $-CH_3$.

- En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es $-CH_2CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)R^{10}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)R^{10}$ y R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)R^{10}$, R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$, y R^{21} es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)R^{10}$, R^{10} es $-NHSO_2R^{21}$, y R^{21} es cicloalquilo C_{3-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$ y R^{11} es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$ y R^{11} es alcoxi C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es $-CH_2CH_2OCH_2C(O)OH$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es $-CH_2CH_2N(SO_2CH_3)CH_2C(O)OH$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)OCH_2CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)OCH(CH_3)_2$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH_2OC(O)OC(CH_3)_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es $-CH_2CH_2CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)CH(CH_3)_2$.
- En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es $-(CR^6R^7)_t$ -cicloalquilo C_{3-6} - R^8 . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es $-(CR^6R^7)_t$ -cicloalquilo C_{3-6} - R^8 y t es 0. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es $-(CR^6R^7)_t$ -cicloalquilo C_{3-6} - R^8 y t es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es $-(CR^6R^7)_t$ -cicloalquilo C_{3-6} - R^8 y t es 2. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es -ciclopropil- $C(O)OH$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es -ciclobutil- $C(O)OH$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es -ciclopentil- $C(O)OH$.
- En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 0, 1, 2, o 3. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 0, 1, o 2. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1 o 2. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 0 o 1. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 0. En algunas realizaciones de un compuesto de la

5 mismo, en la que n es 2 y cada R² es independientemente halógeno o haloalquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 2 y cada R² es independientemente halógeno o alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 2 y cada R² es independientemente halógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 2 y cada R² es independientemente alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 2 y cada R² es independientemente haloalquilo C₁₋₆.

10 En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 3 y cada R² es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -OH, o -CN. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 3 y cada R² es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -OCF₃, o -CN. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 3 y cada R² es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, o -OCF₃. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 3 y cada R² es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, o -OCF₃. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 3 y cada R² es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 3 y cada R² es independientemente halógeno o haloalquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 3 y cada R² es independientemente halógeno o alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 3 y cada R² es independientemente halógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 3 y cada R² es independientemente alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 3 y cada R² es independientemente haloalquilo C₁₋₆.

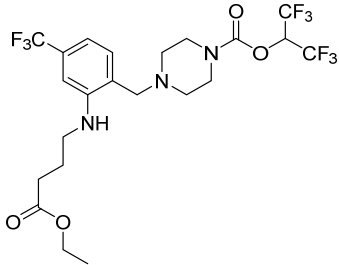
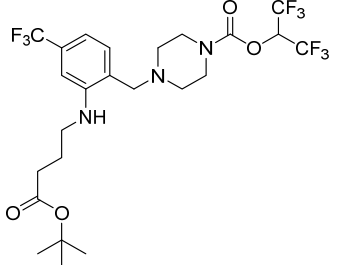
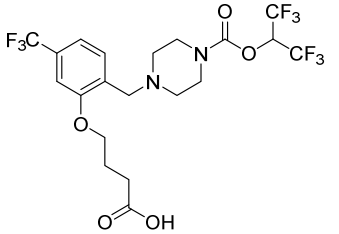
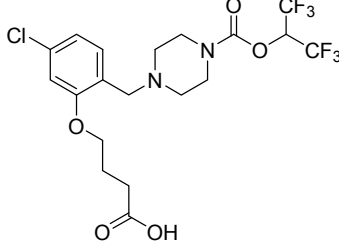
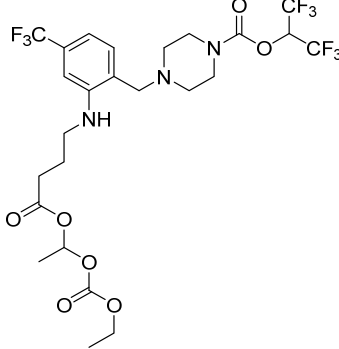
En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 4 y cada R² es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y -OR¹⁷.

40 Las realizaciones adicionales proporcionadas en este documento incluyen combinaciones de una o más de las realizaciones particulares establecidas anteriormente.

En algunas realizaciones, el compuesto divulgado en este documento tiene la estructura proporcionada en la Tabla 1.

TABLA 1

Ejemplo de Síntesis de Química	Estructura	Nombre

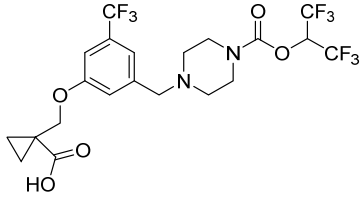
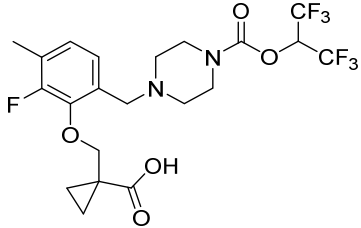
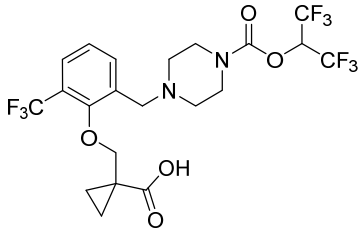
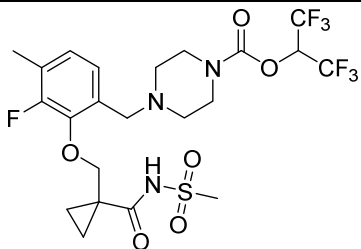
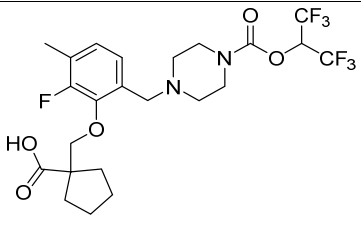
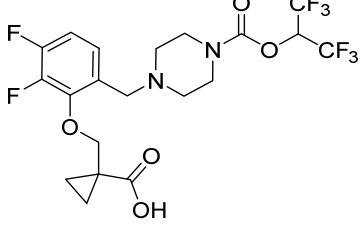
Ejemplo de Síntesis de Química	Estructura	Nombre
1		4-(2-((4-etoxi-4-oxobutil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ilo
2		4-(2-((4-(tert-butoxi)-4-oxobutil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ilo
3		ácido 4-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)butanoico
4		ácido 4-(5-Cloro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)butanoico
5		4-(2-((4-(1-((etoxicarbonil)oxi)etoxi)-4-oxobutil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ilo

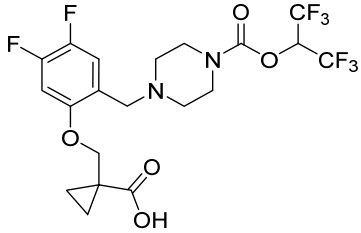
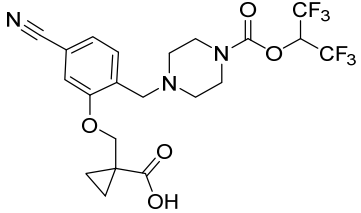
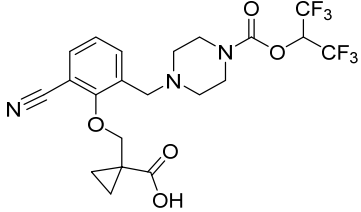
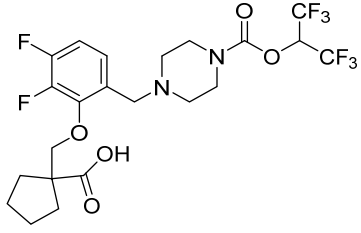
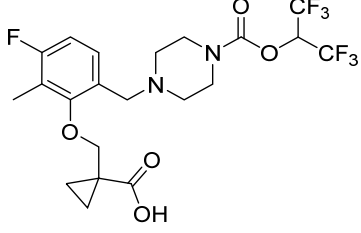
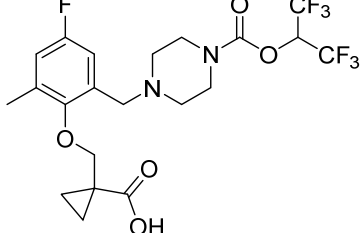
Ejemplo de Síntesis de Química	Estructura	Nombre
6		4-(2-((4-(1-((isopropoxycarbonil)oxi)etoxi)-4-oxobutil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ilo
7		4-(2-((4-oxo-4-((pivaloiloxi)metoxi)butil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
8		4-(2-((4-(1-(isobutiriloxi)etoxi)-4-oxobutil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ilo
9		ácido 2-(2-((2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)amino)etoxi)acético

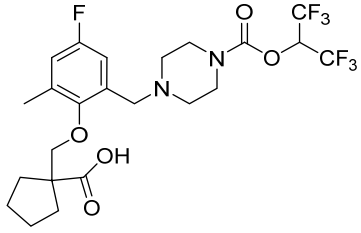
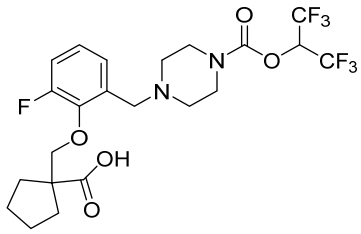
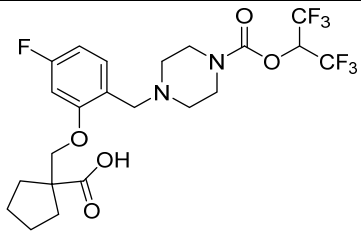
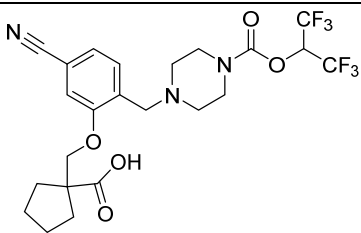
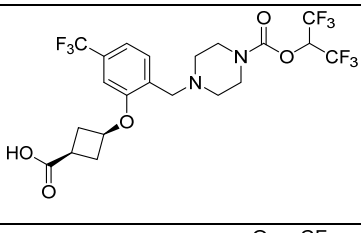
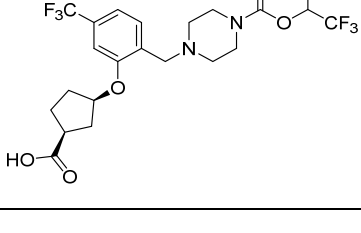
Ejemplo de Síntesis de Química	Estructura	Nombre
10		ácido 2-(2-((4-Cloro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)amino)etoxi)acético
11		ácido 2-(2-((2-Fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)amino)etoxi)acético
12		<i>N</i> -(2-((5-Cloro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)amino)etil)- <i>N</i> -(metilsulfonyl)glicina
13		ácido 2-(5-Cloro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)acético
14		ácido 2-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)acético
15		ácido 5-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)pentanoico

Ejemplo de Síntesis de Química	Estructura	Nombre
16		ácido 1-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxílico
17		ácido 2-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)acético
18		ácido 4-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilbut-3-inoico
19		ácido 1-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxílico
20		4-(3-fluoro-4-metil-2-(2-(metilsulfonamido)-2-oxoetoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
21		4-(2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-2-oxoetoxi)-3-fluoro-4-metilbencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

Ejemplo de Síntesis de Química	Estructura	Nombre
22		ácido 1-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-6-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxílico
23		ácido 1-((2-Cloro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-3-metilfenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico
24		ácido 4-(2-Fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-3-metilfenil)-2,2-dimetilbut-3-inoico
25		ácido 4-(2-Fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-2,2-dimetilbut-3-inoico
26		ácido 1-((2-Ciano-4-fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico
27		ácido 1-((2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico

Ejemplo de Síntesis de Química	Estructura	Nombre
28		ácido 1-((3-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico
29		ácido 1-((2-fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-3-metilfenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico
30		ácido 1-((2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-6-(trifluorometil)fenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico
31		4-(3-fluoro-4-metil-2-((1-((metilsulfonyl)carbamoil)ciclopropil)metoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
32		ácido 1-((2-fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-3-metilfenoxi)metil)ciclopentano-1-carboxílico
33		ácido 1-((2,3-difluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico

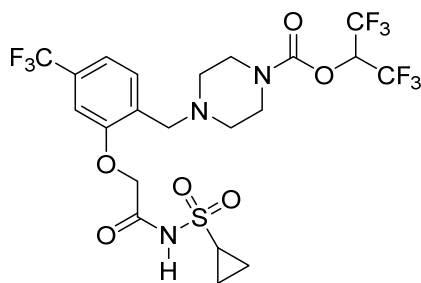
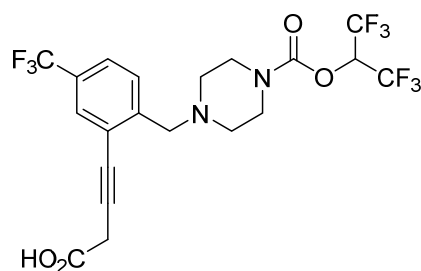
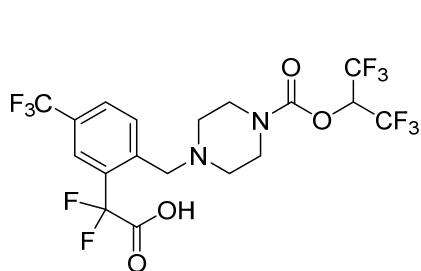
Ejemplo de Síntesis de Química	Estructura	Nombre
34		ácido 1-((4,5-difluoro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico
35		ácido 1-((5-ciano-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico
36		ácido 1-((2-ciano-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico
37		ácido 1-((2,3-difluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)metil)ciclopentano-1-carboxílico
38		ácido 1-((3-fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-2-metilfenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico
39		ácido 1-((4-fluoro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-6-metilfenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico

Ejemplo de Síntesis de Química	Estructura	Nombre
40		ácido 1-((4-fluoro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-6-metilfenoxi)metil)ciclopentano-1-carboxílico
41		ácido 1-((2-fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)metil)ciclopentano-1-carboxílico
42		ácido 1-((5-fluoro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)metil)ciclopentano-1-carboxílico
43		ácido 1-((5-ciano-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)metil)ciclopentano-1-carboxílico
44		ácido (1s,3s)-3-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)ciclobutano-1-carboxílico
45		ácido (1S,3R)-3-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)ciclopentano-1-carboxílico

Ejemplo de Síntesis de Química	Estructura	Nombre
46		ácido (1R,3R)-3-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)ciclopentano-1-carboxílico
47		ácido (1r,3r)-3-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)ciclobutano-1-carboxílico
48		ácido 4-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilbut-3-inoico
49		ácido 2-(2-cloro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-3-metilfenoxi)acético
50		4-(3-cloro-4-metil-2-(2-(metilsulfonamido)-2-oxoetoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
51		4-(3-cloro-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-2-oxoetoxi)-4-metilbencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

Ejemplo de Síntesis de Química	Estructura	Nombre
52		4-(4-cloro-2-(2-(metilsulfonamido)-2-oxoetoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
53		4-(3-cloro-4-metil-2-((1-((metilsulfonil)carbamoil)ciclopropil)metoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
54		ácido 2-(2-fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-3-metilfenoxi)acético
55		4-(2-((1-((metilsulfonil)carbamoil)ciclopropil)metoxi)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
56		ácido 4-(2-cloro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-2,2-dimetilbut-3-inoico

En algunas realizaciones el compuesto divulgado en este documento se selecciona de:



; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Preparación de los compuestos

- 5 Los compuestos utilizados en las reacciones descritas en este documento se elaboran de acuerdo con técnicas de síntesis orgánica conocidas, que parten de químicos disponibles comercialmente y/o de los compuestos descritos en la literatura química. Los "químicos disponibles comercialmente" se obtienen de fuentes comerciales estándar que incluyen Acros Organics (Geel, Bélgica), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, including Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, Reino Unido), Ark Pharm, Inc. (Libertyville, IL), Avocado Research (Lancashire, Reino Unido), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, Reino Unido), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Combi-blocks (San Diego, CA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), eMolecules (San Diego, CA), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, Reino Unido), 10 Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, Reino Unido), Lancaster Síntesis (Windham, NH), Matrix Scientific, (Columbia, SC), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, Reino Unido), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Aguabury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Germany), Ryan Scientific, Inc. (Mount Pleasant, SC), Spectrum Chemicals (Gardena, CA), Sundia Meditech, (Shanghai, China), 20 TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD), y WuXi (Shanghai, China).

- Los libros y tratados de consulta adecuados que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de los compuestos descritos en este documento, o proporcionan referencias a los artículos que describen la preparación, incluyen por ejemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley-& Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley-& Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. 25 Los libros y tratados de consulta adecuados adicionales que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de los compuestos descritos en este documento, o proporcionan referencias a los artículos que describen la preparación, incluyen por ejemplo, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Síntesis : Concepts, Métodos, Starting Materials", Second, Revised y Enlarged Edition (1994) John Wiley-& Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford 35

University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley-& Sons, ISBN: 0-471-60180-2;
5 Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley-& Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley-& Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley-& Sons, in over 55 volumes; y "Chemistry of Functional Groups" John Wiley-& Sons, in 73 volumes.

Los reactivos y análogos específicos también se identifican a través de los índices de productos químicos conocidos preparados por Chemical Abstract Service de la American Chemical Society, que están disponibles en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como a través de bases de datos en línea (la American Chemical Society, Washington, D.C., se puede contactar para más detalles). Las sustancias químicas conocidas, pero no disponibles comercialmente en catálogos son preparadas
15 opcionalmente por empresas de síntesis química personalizada, en las que muchas de las casas de suministro de productos químicos estándar (por ejemplo, las enumeradas anteriormente) proporcionan servicios de síntesis personalizada. Una referencia para la preparación y selección de sales farmacéuticas de los carbamatos de piperazina descritos en este documento es P. H. Stahl-& C. G. Wermuth "Handbook de
20 Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

Formas adicionales de los compuestos divulgados en este documento

Isómeros

Adicionalmente, en algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen como isómeros geométricos. En algunas realizaciones, los
30 compuestos descritos en el presente documento poseen uno o más enlaces dobles. Los compuestos presentados en este documento incluyen todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E) y zusammen (Z), así como las mezclas correspondientes de los mismos. En algunas situaciones, los compuestos existen como tautómeros. Los compuestos descritos en el presente documento incluyen todos los tautómeros posibles
35 dentro de las fórmulas descritas en el presente documento. En algunas situaciones, los compuestos descritos en este documento poseen uno o más centros quirales y cada centro existe en la configuración R, o la configuración S. Los compuestos descritos en el presente documento incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como las mezclas correspondientes de los mismos. En realizaciones
40 adicionales de los compuestos y métodos proporcionados en el presente documento, las mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, que resultan de una sola etapa preparativa, combinación o interconversión son útiles para las aplicaciones descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se preparan como enantiómeros ópticamente puros por resolución
45 cromatográfica quiral de la mezcla racémica. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se preparan como sus estereoisómeros individuales al hacer reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisómeros, separar los diastereoisómeros y recuperar los enantiómeros ópticamente puros. En algunas
50 realizaciones, se prefieren complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). En algunas realizaciones, los diastereómeros tienen propiedades físicas

distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se separan al tomar ventaja de estas diferencias. En algunas realizaciones, los diastereómeros se separan mediante cromatografía quiral, o preferiblemente, mediante técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en la solubilidad. En algunas realizaciones, el enantiómero ópticamente puro se recupera, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no dé lugar a racemización.

Compuestos marcados

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen en sus formas marcadas isotópicamente. En algunas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento incluyen métodos para tratar enfermedades al administrar dichos compuestos marcados isotópicamente. En algunas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento incluyen métodos para tratar enfermedades al administrar dichos compuestos marcados isotópicamente como composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento incluyen compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a aquellos enumerados en este documento, pero por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número masivo usualmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se incorporan en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloruro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos descritos en el presente documento, y las sales, ésteres, solvatos, hidratos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados con isótopos, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritiados, es decir, ^3H y carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Adicionalmente, la sustitución con isótopos pesados tales como el deuterio, es decir, ^2H , produce ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de vida media in vivo o requisitos de dosificación reducida. En algunas realizaciones, los compuestos marcados isotópicamente, sales, ésteres, solvatos, hidratos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos se preparan mediante cualquier método adecuado.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento están marcados por otros medios, que incluyen, pero no limitados a, el uso de fracciones de cromóforos o fluorescentes, marcadores bioluminiscentes, o marcadores quimioluminiscentes.

Sales farmacéuticamente aceptables

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen como sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento incluyen métodos para tratar enfermedades al administrar dichas sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento incluyen métodos para tratar enfermedades al administrar dichas sales farmacéuticamente aceptables como composiciones farmacéuticas.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento poseen grupos ácidos o básicos y por lo tanto reaccionan con cualquiera de un número de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, estas sales se preparan in situ

durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la invención, o al hacer reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma libre con un ácido o base adecuado, y aislar la sal formada de esta manera.

Solvatos

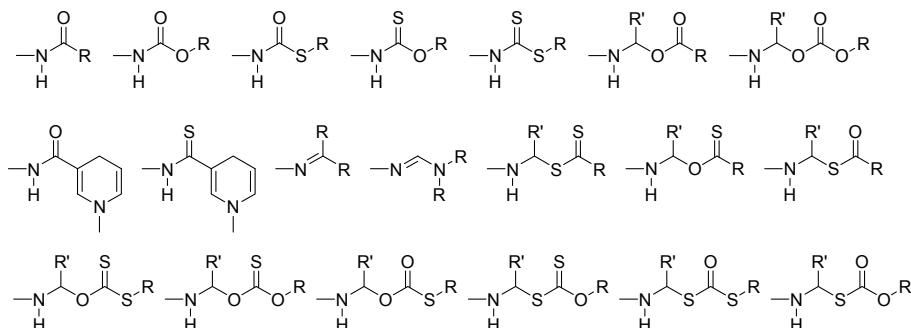
- 5 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen como solvatos. La invención proporciona métodos para tratar enfermedades mediante la administración de dichos solvatos. La invención proporciona adicionalmente métodos para tratar enfermedades al administrar dichos solvatos como composiciones farmacéuticas.
- 10 Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un solvente y, en algunas realizaciones, se forman durante el proceso de cristalización con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Los hidratos se forman cuando el solvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el solvente es alcohol. Los solvatos de los compuestos descritos en el presente documento se preparan o forman convenientemente durante los procesos descritos en el presente documento. Solo a modo de ejemplo, los hidratos de los compuestos descritos en el presente documento se preparan convenientemente por recristalización de una mezcla de solvente acuoso/orgánico, utilizando solventes orgánicos que incluyen, pero no se limitan a, dioxano, tetrahidrofurano o metanol. Adicionalmente, los compuestos
- 15 proporcionados en este documento existen en formas no solvatadas y solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de los compuestos y métodos proporcionados en este documento.
- 20

Profármacos

- 25 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen en forma de profármaco. La invención proporciona métodos para tratar enfermedades al administrar dichos profármacos. La invención proporciona además métodos para tratar enfermedades administrando tales profármacos como composiciones farmacéuticas.
- 30 En algunas realizaciones, los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo de aminoácidos, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos se une covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, grupo hidroxilo o ácido carboxílico de los compuestos de la presente invención. Los residuos de aminoácidos incluyen, pero no se limitan a, los 20 aminoácidos de origen natural y también incluyen 4 hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, cirtulina, homocisteína, homosexina, ornitina y metionina sulfona. En otras realizaciones, los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo de ácido nucleico, o un oligonucleótido de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de ácidos nucleicos se une covalentemente a un compuesto de la presente invención.
- 35
- 40 Los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento también incluyen, pero no se limitan a, ésteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados de N-acilo, derivados de N-aciloxialquilo, derivados cuaternarios de aminas terciarias, bases de N Mannich, bases de Schiff, conjugados de aminoácidos, ésteres de fosfato, sales metálicas y ésteres de sulfonato. En algunas realizaciones, los compuestos que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílicos libres se convierten
- 45 en profármacos. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres se derivan como amidas o ésteres alquílicos. En ciertos casos, todas estas fracciones de profármacos incorporan grupos que incluyen, pero no se limitan a funcionalidades de éter, amina y ácido carboxílico.

- Los profármacos hidroxí incluyen ésteres, tales como, aunque no limitados a, ésteres de aciloxialquilo (por ejemplo, aciloximetilo, aciloxietilo), ésteres de alcóxicarboniloxialquilo, ésteres de alquilo, ésteres de arilo, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato, ésteres de sulfato y ésteres que contienen disulfuro; éteres, amidas, carbamatos, hemisuccinatos, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxícarbonilos, como se describe en *Advanced Drug Delivery Reviews* 1996, 19, 115.

Los profármacos derivados de aminas incluyen, pero no se limitan a los siguientes grupos y combinaciones de grupos:



- así como sulfonamidas y fosfonamidas.

En ciertos casos, los sitios en cualquier porción de anillos aromáticos son susceptibles a diversas reacciones metabólicas, por lo tanto, la incorporación de sustituyentes apropiados en las estructuras de anillo aromático, reducen, minimizan o eliminan esta ruta metabólica.

Composiciones Farmacéuticas

- En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), o (Ib) como se describe en el presente documento se administra como un producto químico puro. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) descrito en este documento se combina con un portador farmacéuticamente adecuado o aceptable (también denominado en este documento como un excipiente farmacéuticamente adecuado (o aceptable), fisiológicamente adecuado (o aceptable) excipiente, o portador fisiológicamente adecuado (o aceptable) seleccionado sobre la base de una ruta de administración elegida y una práctica farmacéutica estándar como se describe, por ejemplo, en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

- De acuerdo con lo anterior, se proporciona en este documento una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores (o excipientes) es aceptable o adecuado si el portador es compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para el receptor (es decir, el sujeto) de la composición.

Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Otra realización proporciona una composición farmacéutica que consiste esencialmente de un excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otra realización proporciona una composición farmacéutica que consiste esencialmente de un excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otra realización proporciona una composición farmacéutica que consiste esencialmente de un excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otra realización proporciona una composición farmacéutica que consiste esencialmente de un excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En ciertas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) como se describe en este documento es sustancialmente puro, en que contiene menos de aproximadamente 5%, o menos de aproximadamente 1%, o menos de aproximadamente 0.1%, de otras moléculas pequeñas orgánicas, tales como intermedios contaminantes o subproductos que se crean, por ejemplo, en una o más de las etapas de un método de síntesis.

25 Estas composiciones farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, tópica, bucal, parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa) vaginal, oftálmica o en aerosol.

30 Las composiciones farmacéuticas de ejemplo se utilizan en forma de una preparación farmacéutica, por ejemplo, en forma sólida, semisólida o líquida, que incluye uno o más de un compuesto divulgado, como un ingrediente activo, en una mezcla con un portador o excipiente orgánico o inorgánico. Adecuado para aplicaciones externas, enterales o parenterales. En algunas realizaciones, el ingrediente activo se compone, por ejemplo, con los portadores farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, habituales para comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma adecuada para uso. El compuesto objeto activo se incluye en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o condición de la enfermedad.

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

En las formas de dosificación sólidas para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), la composición objeto se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de

dicalcio, y/o cualquiera de los siguientes: (1) rellenos o extensores, tales como almidones, celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, hipromelosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como crospovidona, croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de solución, tales como parafina; (6) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, docusato de sodio, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, en algunas realizaciones, las composiciones comprenden agentes tamponantes. En algunas realizaciones, las composiciones sólidas de un tipo similar también se emplean como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras que utilizan excipientes como la lactosa o azúcares lácteos, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

En algunas realizaciones, un comprimido se fabrica por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. En algunas realizaciones, las tabletas comprimidas se preparan utilizando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), agente surfactante o dispersante. En algunas realizaciones, los comprimidos moldeados se fabrican moldeando en una máquina adecuada una mezcla de la composición objeto humedecida con un diluyente líquido inerte. En algunas realizaciones, los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, se clasifican o preparan con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos, farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de la composición objeto, en algunas realizaciones, las formas de dosificación líquidas contienen diluyentes inertes, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, semillas de algodón, maní, maíz, germen, aceite de oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán. ciclodextrinas y sus mezclas.

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

En algunas realizaciones, las formulaciones para administración rectal o vaginal se presentan como un supositorio, que se prepara al mezclar una composición objeto con uno o más excipientes o portadores adecuados no irritantes que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en la cavidad corporal y liberará el agente activo.

- Las formas de dosificación para administración transdérmica de una composición de sujeto incluyen polvos, pulverizadores, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. En algunas realizaciones, el componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón o propelente según sea necesario.
- En algunas realizaciones, los ungüentos, pastas, cremas y geles contienen, además de una composición objeto, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.
- En algunas realizaciones, los polvos y aerosoles contienen, además de una composición objeto, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo, o mezclas de estas sustancias. En algunas realizaciones, los aerosoles contienen adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.
- En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se formulan como gotas oculares para administración oftálmica.
- Las composiciones y compuestos divulgados en el presente documento se administran alternativamente mediante aerosol. Esto se logra al preparar un aerosol acuoso, una preparación liposomal o partículas sólidas que contienen el compuesto. En algunas realizaciones, una suspensión no acuosa (por ejemplo, propelente de fluorocarbono). En algunas realizaciones, se utilizan nebulizadores sónicos porque minimizan la exposición del agente al corte, lo que da como resultado la degradación de los compuestos contenidos en las composiciones objeto. Normalmente, se elabora un aerosol acuoso al formular una solución o suspensión acuosa de una composición objeto junto con portadores y estabilizantes farmacéuticamente aceptables convencionales. Los portadores y estabilizadores varían con los requisitos de la composición objeto en particular, pero normalmente incluyen surfactantes no iónicos (Tweens, Pluronic o polietilenglicol), proteínas inocuas como albúmina sérica, ésteres de sorbitán, ácido oleico, lecitina, aminoácidos tales como glicina, tampones, sales, azúcares o alcoholes de azúcar. Los aerosoles generalmente se preparan a partir de soluciones isotónicas.
- Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral comprenden una composición objeto en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones isotónicas o estériles isotónicas farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que se reconstituyen en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de uso, que, en algunas realizaciones, contienen antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado o agentes espesantes o de suspensión.
- Ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que se emplean en las composiciones farmacéuticas incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo y ciclodextrinas. La fluidez adecuada se mantiene, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de surfactantes.

También se contemplan formulaciones farmacéuticas enterales que incluyen un compuesto divulgado y un material entérico; y un portador o excipiente

farmacéuticamente aceptable del mismo. Los materiales entéricos se refieren a polímeros que son sustancialmente insolubles en el ambiente ácido del estómago y que son predominantemente solubles en fluidos intestinales a pH específicos. El intestino delgado es la parte del tracto gastrointestinal (intestino) que se encuentra entre el estómago y el intestino grueso e incluye el duodeno, el yeyuno y el íleon. El pH del duodeno es aproximadamente 5.5, el pH del yeyuno es aproximadamente 6.5 y el pH del íleon distal es aproximadamente 7.5. De acuerdo con lo anterior, los materiales entéricos no son solubles, por ejemplo, hasta un pH de aproximadamente 5.0, de aproximadamente 5.2, de aproximadamente 5.4, de aproximadamente 5.6, de aproximadamente 5.8, de aproximadamente 6.0, de aproximadamente 6.2, de aproximadamente 6.4, de aproximadamente 6.6, de aproximadamente 6.8, de aproximadamente 7.0, de aproximadamente 7.2, de aproximadamente 7.4, de aproximadamente 7.6, de aproximadamente 7.8, de aproximadamente 8.0, de aproximadamente 8.2, de aproximadamente 8.4, de aproximadamente 8.6, de aproximadamente 8.8, de aproximadamente 9.0, de aproximadamente 9.2, de aproximadamente 9.4, de aproximadamente 9.6, de aproximadamente 9.8, o de aproximadamente 10.0. Ejemplos de materiales entéricos se incluyen: ftalato de acetato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS), acetato trimelitato de celulosa, succinato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato hexahidroftalato de celulosa, propionato ftalato de celulosa, acetato maleato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa, copolímero de ácido metilmetacrílico y metacrilato de metilo, copolímero de acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico, copolímero de metil vinil éter y anhídrido maleico (serie ES Gantrez), copolímero de metacrilato de etilo-metacrilato de metilo- acrilato de etilo de clorotrimetilamonio, resinas naturales tales como zeína, shellac y colofonio de copal, y varios sistemas de dispersión entérica disponibles comercialmente (por ejemplo, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric, y Aquateric). La solubilidad de cada uno de los materiales anteriores es conocida o se puede determinar in vitro.

La dosis de la composición que comprende por lo menos un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) como se describe aquí difiere, dependiendo de la condición del paciente (por ejemplo, humano), es decir, etapa de la enfermedad, estado de salud general, edad y otros factores.

Las composiciones farmacéuticas se administran de una manera apropiada para la enfermedad que se va a tratar (o prevenir). Una dosis apropiada y una duración y frecuencia de administración adecuadas serán determinadas por factores tales como la condición del paciente, el tipo y gravedad de la enfermedad del paciente, la forma particular del ingrediente activo y el método de administración. En general, una dosis y régimen de tratamiento adecuados proporcionan la(s) composición(es) en una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico y/o profiláctico (por ejemplo, un resultado clínico mejorado, como remisiones parciales o completas más frecuentes, o más tiempo sin enfermedad y/o la supervivencia general, o una disminución de la gravedad de los síntomas. Las dosis óptimas generalmente se determinan utilizando modelos experimentales y/o ensayos clínicos. En algunas realizaciones, la dosis óptima depende de la masa corporal, el peso o el volumen de sangre del paciente.

Las dosis orales normalmente varían desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1000 mg, de una a cuatro veces, o más, por día.

Métodos

Se divulgan en este documento métodos para modular la actividad de MAGL. Los

- métodos contemplados, por ejemplo, comprenden exponer dicha enzima a un compuesto descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el compuesto utilizado por uno o más de los métodos anteriores es uno de los compuestos genéricos, subgenéricos o específicos descritos en este documento, como un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. La capacidad de los compuestos descritos en este documento para modular o inhibir MAGL se evalúa mediante procedimientos conocidos en la técnica y/o descritos en este documento. Otro aspecto de esta divulgación proporciona métodos para tratar una enfermedad asociada con la expresión o actividad de MAGL en un paciente.
- 5 También se divulgan en el presente documento métodos para tratar y/o prevenir en un paciente que lo necesite un trastorno tal como uno o más de dolor agudo o crónico y neuropatía. Los métodos divulgados incluyen administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto descrito en el presente documento.
- 10 En otra realización hay un método para tratar dolor en un paciente, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente en necesidad del mismo para tratar dicho dolor. En otra realización hay un método para tratar dolor neuropático en un paciente, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente en necesidad del mismo para tratar dicho dolor neuropático. En otra realización hay un método para tratar dolor inflamatorio en un paciente, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente en necesidad del mismo para tratar dicho dolor inflamatorio. En otra realización hay un método para tratar síndrome de dolor regional complejo en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 20 25 30
- 35 En otra realización hay un método para tratar una enfermedad o trastorno en un paciente que comprende administrar al paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste de epilepsia/trastorno convulsivo, esclerosis múltiple, neuromielitis óptica (NMO), síndrome de Tourette, enfermedad de Alzheimer, y dolor abdominal asociado con síndrome del intestino irritable. En otra realización hay un método para tratar epilepsia/trastorno convulsivo en un paciente que comprende administrar al paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización hay un método para tratar esclerosis múltiple en un paciente que comprende administrar al paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización hay un método para tratar neuromielitis óptica (NMO) en un paciente que comprende administrar al paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización hay un método para tratar síndrome de Tourette en un paciente que comprende administrar al paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la
- 40 45 50

Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización hay un método para tratar enfermedad de Alzheimer en un paciente que comprende administrar al paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la
5 Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización hay un método para tratar dolor abdominal asociado con síndrome del intestino irritable en un paciente que comprende administrar al paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este
10 documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización hay un método para tratar dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor causado por neuropatía periférica, dolor central, fibromialgia, migraña, crisis dolorosas vasooclusivas en la enfermedad de células falciformes, espasticidad o dolor asociado con esclerosis múltiple, dolor de pecho funcional, artritis reumatoide, artrosis o dispepsia funcional en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización hay un método para tratar dolor agudo en un paciente en necesidad del mismo, que comprende
15 administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización hay un método para tratar dolor inflamatorio en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia),
20 o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización hay un método para tratar dolor por cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra
25 realización hay un método para tratar dolor provocado por neuropatía periférica en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización hay un método para tratar dolor central en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra
30 realización hay un método para tratar dolor provocado por neuropatía periférica en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización hay un método para tratar dolor central en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra
35 realización hay un método para tratar dolor central en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización hay un método para tratar fibromialgia en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia),
40 o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización hay un método para tratar migraña en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra
45 realización hay un método para tratar crisis oclusivas dolorosas en la enfermedad de células falciformes en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización hay un método para tratar espasticidad o dolor asociado con esclerosis múltiple en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia),
50 o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización hay un método para tratar dolor de pecho funcional en un

- paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización hay un método para tratar artritis reumatoide en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización hay un método para tratar osteoartritis en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización hay un método para tratar dispepsia funcional en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En algunas realizaciones, se divulga en este documento un método para tratar Trastorno del Tic Motor Persistente en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, se divulga en este documento un método para tratar Trastorno del Tic Vocal Persistente en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otra realización hay un método para reducir la presión del ojo intraocular (IOP) en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización hay un método para tratar glaucoma en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En algunas realizaciones, se divulga en este documento un método para tratar trastorno de hiperactividad y déficit de atención (ADHD) en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, se divulga en este documento un método para tratar trastorno obsesivo- compulsivo (OCD) en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otra realización hay un método para tratar dermatitis atópica en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otra realización hay un método para tratar prurito en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otra realización hay un método para tratar síndrome de Down en un paciente en

necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En algunas realizaciones, se divulga en este documento un método para potenciar sinérgicamente la actividad de un analgésico opioide en un paciente que se va a tratar con un analgésico opioide, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, se divulga en este documento un método para reducir los efectos secundarios agudos asociados con un analgésico opioide en un paciente que se va a tratar con un analgésico opioide, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En otra realización hay un método para tratar distonía en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En algunas realizaciones, se divulga en este documento un método para tratar Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS) o síntomas relacionados con ALS en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En algunas realizaciones, se divulga en este documento un método para tratar agitación en el autismo en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En otra realización hay un método para tratar trastornos del sueño o disfunción de la vejiga asociada con esclerosis múltiple en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En algunas realizaciones, se divulga en este documento un método para tratar Enfermedad de Huntington en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En algunas realizaciones, se divulga en este documento un método de Enfermedad de Parkinson en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En algunas realizaciones, se divulga en este documento un método para mejorar el resultado funcional después de apoplejía en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- En algunas realizaciones, se divulga en este documento un método para tratar lesión cerebral traumática en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En algunas realizaciones, se divulga en este documento un método para tratar neuralgia trigeminal en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, se divulga en este documento un método para tratar neuralgia glossofaríngea en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), o (Ib) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado utilizado por uno o más de los métodos anteriores es uno de los compuestos genéricos, subgenéricos o específicos descritos en este documento, tal como un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib).
- Los compuestos divulgados se administran a pacientes (animales y humanos) que necesitan dicho tratamiento en dosificaciones que proporcionarán una eficacia farmacéutica óptima. Se apreciará que la dosis requerida para el uso en cualquier aplicación particular variará de un paciente a otro, no solo con el compuesto o la composición particular seleccionada, sino también con la ruta de administración, naturaleza de la afección que se trata, la edad y afección del paciente, medicación concurrente o dietas especiales seguidas por el paciente, y otros factores, siendo la dosificación apropiada a la discreción del médico asistente. Para tratar las afecciones y enfermedades clínicas señaladas anteriormente, un compuesto divulgado contemplado en este documento se administra por vía oral, subcutánea, tópica, parenteral, por inhalación en aerosol o por vía rectal en formulaciones de unidades de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas o intramusculares o técnicas de infusión.
- En el presente documento también se contemplan terapias de combinación, por ejemplo, la administración conjunta de un compuesto divulgado y un agente activo adicional, como parte de un régimen de tratamiento específico destinado a proporcionar el efecto beneficioso de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación incluye, pero no se limita a, la acción farmacocinética o farmacodinámica resultante de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación normalmente se lleva a cabo durante un período de tiempo definido (usualmente semanas, meses o años, dependiendo de la combinación seleccionada). La terapia de combinación pretende abarcar la administración de múltiples agentes terapéuticos de manera secuencial, es decir, en la que cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o por lo menos dos de los agentes terapéuticos, en una forma sustancialmente simultánea.
- La administración sustancialmente simultánea se realiza, por ejemplo, al administrar al sujeto una única formulación o composición (por ejemplo, un comprimido o cápsula que tiene una proporción fija de cada agente terapéutico o en múltiples formulaciones individuales (por ejemplo, cápsulas) para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico se efectúa por cualquier ruta apropiada que incluye, pero no se limita a, las rutas orales,

5 rutas intravenosas, rutas intramusculares y la absorción directa a través de los tejidos de las membranas mucosas. Los agentes terapéuticos se administran por la misma ruta o por diferentes rutas. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada se administra mediante inyección intravenosa mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación se administran por vía oral. Alternativamente, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos se administran por vía oral o todos los agentes terapéuticos se administran por inyección intravenosa.

10 La terapia de combinación también abarca la administración de los agentes terapéuticos como se describió anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias no farmacológicas. Cuando la terapia de combinación comprende adicionalmente un tratamiento no farmacológico, el tratamiento no farmacológico se realiza en cualquier momento adecuado siempre que se logre un efecto beneficioso de la acción conjunta de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, en casos apropiados, el efecto beneficioso
15 aún se logra cuando el tratamiento no farmacológico se retira temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, quizás por días o incluso semanas.

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

Por ejemplo, para el tratamiento del dolor contemplado, un compuesto descrito se coadministra con otro agente terapéutico para el dolor, como un opioide, un modulador del receptor de cannabinoides (CB-1 o CB-2), un inhibidor de COX-2, acetaminofeno, y/o un agente antiinflamatorio no esteroide. Las terapias adicionales ejemplo, por, para el
25 tratamiento del dolor que se coadministran, incluyen morfina, codeína, hidromorfona, hidrocodona, oximorfona, fentanilo, tramadol y levorfanol.

Otras terapias contempladas para la administración conjunta incluyen aspirina, naproxeno, ibuprofeno, salsalato, diflunisal, dexibuprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno, oxaprozina, loxoprofen, indometacin, tolmetina sulindac, etodolac, ketorolac, piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, celecoxib, parecoxib, rimonabant, y/o etoricoxib.
30

Los siguientes ejemplos se proporcionan solo ilustrativos de varias realizaciones y no se deben interpretar como limitantes de la invención de ninguna manera.
35

EJEMPLOS

Lista de abreviaturas

Como se utilizó anteriormente, y en toda la descripción de la invención, se entenderá que las siguientes abreviaturas, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes
40 significados:

ACN o MeCN	acetonitrilo
Bn	Bencilo
	-BOC o Boc carbamato de tert-butilo

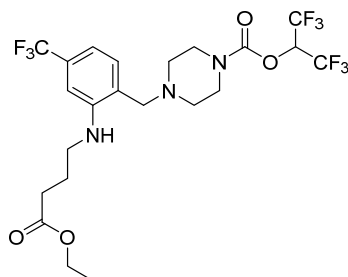
	CDI 1,1'-carbonildiimidazol
Cy	ciclohexilo
DCE	dicloroetano ($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$)
DCM	diclorometano (CH_2Cl_2)
DIPEA o DIEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimetilamino)piridina
DMF	dimetilformamida
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMSO	dimetilsulfóxido
equiv	equivalente(s)
Et	etilo
EtOH	etanol
EtOAc	acetato de etilo
HATU	hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridinio 3 óxido
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol
HPLC	cromatografía líquida de alto desempeño
LAH	hidruro de litio aluminio
LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
Me	metilo
MeOH	metanol
MS	espectroscopia de masas
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
RMN	resonancia magnética nuclear
PMB	<i>para</i> -metoxibencilo
rt	temperatura ambiente
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina

I. Síntesis Química

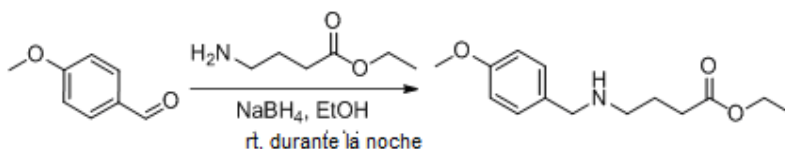
A menos que se indique lo contrario, se utilizaron los reactivos y solventes tal como se

recibieron de proveedores comerciales. Se utilizaron solventes anhidros y artículos de vidrio secados al horno para transformaciones sintéticas sensibles a humedad y/o al oxígeno. Los rendimientos no fueron optimizados. Los tiempos de reacción son aproximados y no fueron optimizados. La cromatografía en columna y la cromatografía en capa fina (TLC) se realizaron sobre gel de sílice, a menos que se indique lo contrario. Los espectros se dan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hertz. Para los espectros de protones, el pico de solvente se utilizó como el pico de referencia.

Ejemplo 1: 4-(2-((4-etoxi-4-oxobutil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ilo

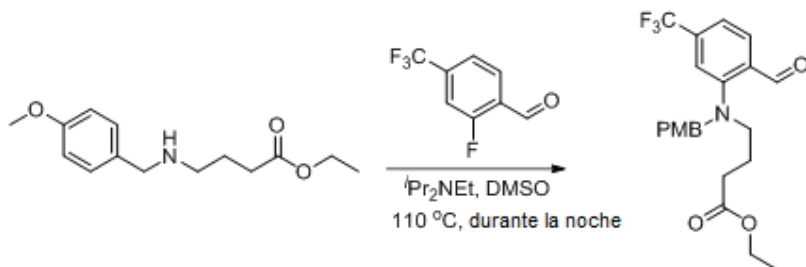


Etapa 1: Preparación de 4-((4-metoxibencil)amino)butanoato de etilo



Se cargó un matraz con 4-aminobutanoato de etilo (1.00 g, 7.62 mmol, 1.00 equiv), EtOH (15 mL), y 4-metoxibenzaldehído (1.04 mg, 7.62 mmol, 1.00 equiv). La solución resultante se agitó durante 5 h a 70°C. Se agregó borohidruro de sodio (176 mg, 4.65 mmol, 0.60 equiv) y la solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (3/17) para proporcionar 800 mg (42% de rendimiento) de 4-((4-metoxibencil)amino)butanoato de etilo como un aceite blanco. LCMS (ESI, m/z): 252 $[M+H]^+$.

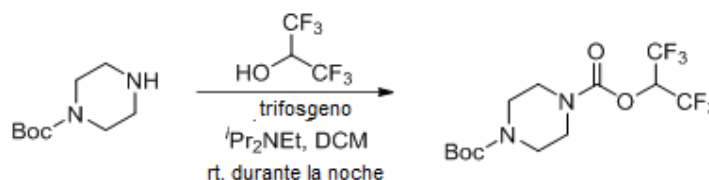
Etapa 2: Preparación de 4-((2-formil-5-(trifluorometil)fenil)(4-metoxibencil)amino)butanoato de etilo



Se cargó un matraz con 4-((4-metoxibencil)amino)butanoato de etilo (400 mg, 1.59 mmol, 1.00 equiv), 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (304 mg, 1.59 mmol, 1.00 equiv), DMSO (15 mL), y DIPEA (620 mg, 4.77 mmol, 3.00 equiv). La solución resultante se agitó

5 durante la noche a 110°C y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1/4) para proporcionar 110 mg (16% de rendimiento) de 4-((2-formil-5-(trifluorometil)fenil)(4-metoxibencil)amino)butanoato de etilo como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 424 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-(tert-butilo)

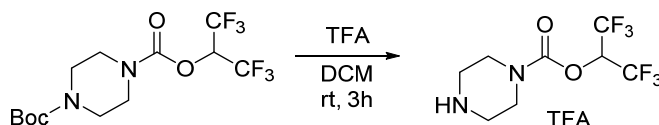


10

Se cargó un matraz con trifosgeno (7.98 g, 26.9 mmol, 0.50 equiv), DCM (150 mL), y HFIP (18.1 g, 108 mmol, 2.00 equiv) bajo nitrógeno. Se agregó DIPEA (20.8 g, 161 mmol, 3.00 equiv) a 0°C y la solución resultante se agitó durante 2 h a 0°C. Se agregó piperazina-1-carboxilato de tert-Butilo (10.0 g, 53.7 mmol, 1.00 equiv) y la solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (150 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 200 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (2 x 150 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1/4) para proporcionar 15.5 g (76% de rendimiento) de 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-(tert-butilo) como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 381 $[M+H]^+$.

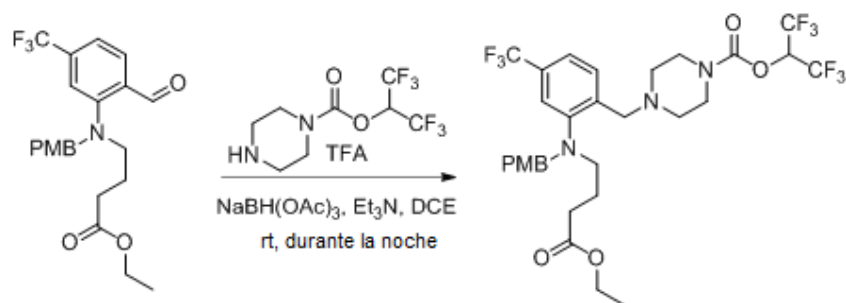
15

Etapa 4: Preparación de piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, sal de 2,2,2-trifluoroacetato



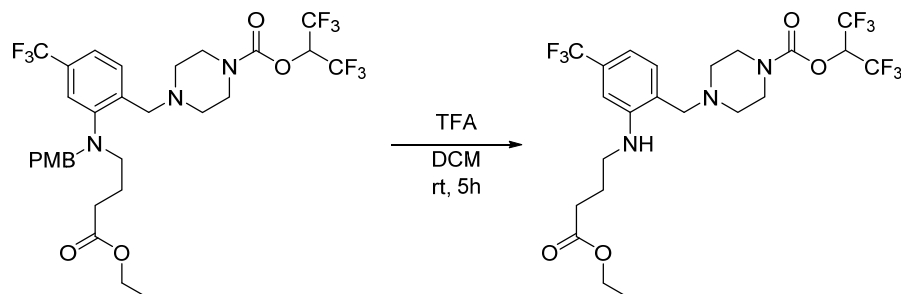
25 Se cargó un matraz con 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-(tert-butilo) (200 mg, 0.530 mmol, 1.00 equiv), DCM (10 mL), y TFA (2 mL). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se concentró para proporcionar 250 mg de piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, sal de 2,2,2-trifluoroacetato como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 281 $[M+H]^+$.

30 Etapa 5: Preparación de 4-(2-((4-etoxi-4-oxobutil)(4-metoxibencil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



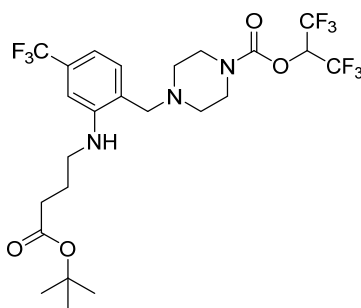
Se cargó un matraz con 4-((2-formil-5-(trifluorometil)fenil)(4-metoxibencil)amino)butanoato de etilo (110 mg, 0.260 mmol, 1.00 equiv), DCE (10 mL), TEA (79.0 mg, 0.780 mmol, 3.00 equiv), y piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, sal de 2,2,2-trifluoroacetato (73.0 mg, 0.260 mmol, 1.00 equiv). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (129 mg, 0.780 mmol, 3.00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con DCM/MeOH (96/4) para proporcionar 170 mg (95% de rendimiento) de 4-(2-((4-etoxi-4-oxobutil)(4-metoxibencil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 688 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Preparación de 4-(2-((4-etoxi-4-oxobutil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ilo

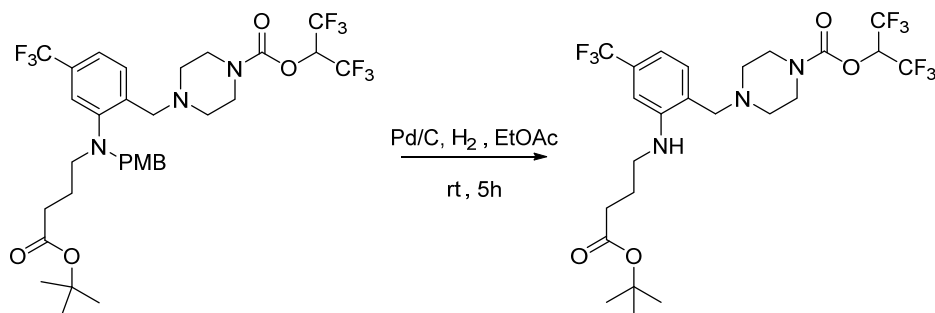


Se cargó un matraz con 4-(2-((4-etoxi-4-oxobutil)(4-metoxibencil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (170 mg, 0.250 mmol, 1.00 equiv), DCM (10 mL), y TFA (2 mL). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y concentró. El producto crudo (180 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 28.9 mg (21% de rendimiento) de 4-(2-((4-etoxi-4-oxobutil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo claro. ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 7.15 - 7.18 (m, 1H), 6.84 - 6.87 (m, 2H), 6.13 - 6.21 (m, 1H), 4.11 - 4.18 (m, 2H), 3.57 - 3.60 (m, 6H), 3.24 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.46 - 2.53 (m, 6H), 1.95 - 2.04 (m, 2H) 1.26 (t, J = 3 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 568 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2: 4-(2-((4-(tert-butoxi)-4-oxobutil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ilo

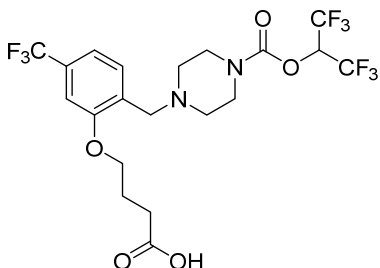


Etapas 1: Preparación de 4-(2-((4-(tert-butoxi)-4-oxobutyl)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ilo

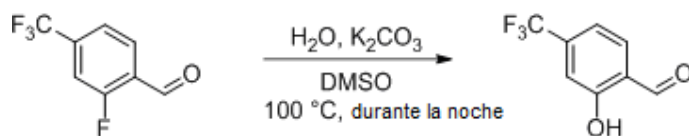


- 5 Se cargó un matraz con EtOAc (10 mL) y 4-(2-((4-(tert-butoxi)-4-oxobutyl)(4-metoxibencil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (200 mg, 0.280 mmol, 1.00 equiv, preparados como se describió en el Ejemplo 1, las Etapas 1-5 que utilizan 4-aminobutanoato de tert-butilo en la Etapa 1). Se introdujo hidrógeno y la solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente antes se filtraron los sólidos y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 64.6 mg (39% de rendimiento) de 4-(2-((4-(tert-butoxi)-4-oxobutyl)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.13 (br s, 1H), 5.73 - 5.76 (m, 1H), 3.56 (br s, 6H), 3.19 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 4H), 2.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.93 - 1.97 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). LCMS (ESI, *m/z*): 596 [M+H]⁺.

Ejemplo 3: ácido 4-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)butanoico

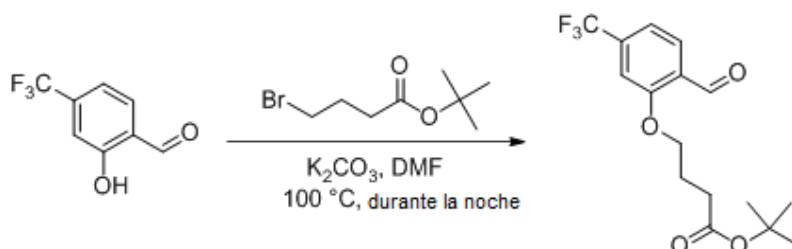


- 20 Etapas 1: Preparación de 2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzaldehído



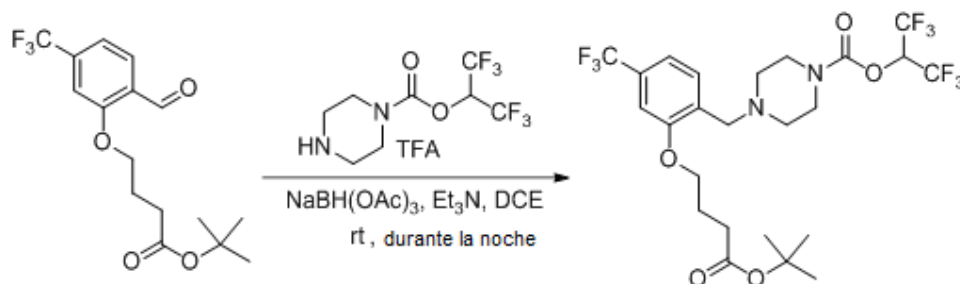
Se cargó un matraz con 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (1.00 g, 5.21 mmol, 1.00 equiv), agua (2 mL), DMSO (10 mL), y carbonato de potasio (2.16 g, 15.6 mmol, 3.00 equiv) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a 110°C y se inactivó con agua (50 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 80 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (2 x 50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1/19) para proporcionar 500 mg (51% de rendimiento) de 2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzaldehído como un aceite amarillo claro.

Etapas 2: Preparación de 4-(2-formil-5-(trifluorometil)fenoxi)butanoato de tert-butilo



Se cargó un matraz con 2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzaldehído (300 mg, 1.58 mmol, 1.00 equiv), DMF (10 mL), carbonato de potasio (654 mg, 4.73 mmol, 3.00 equiv), y 4-bromobutanoato de tert-butilo (702 mg, 3.15 mmol, 2.00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1/10) para proporcionar 450 mg (86% de rendimiento) de 4-(2-formil-5-(trifluorometil)fenoxi)butanoato de tert-butilo como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.5 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.33 (m, 2H), 4.22 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.50 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.18 - 2.25 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

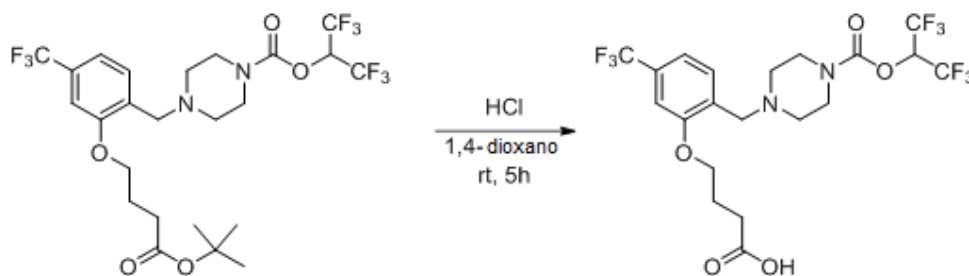
Etapas 3: Preparación de 4-(2-(4-(tert-butoxi)-4-oxobutoxi)-4-(trifluorometil)encil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



Se cargó un matraz con piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, sal de 2,2,2-trifluoroacetato (202 mg, 0.720 mmol, 1.20 equiv, preparados como se describió en el Ejemplo 1, las Etapas 3-4), DCE (10 mL), TEA (183 mg, 1.80 mmol, 3.00 equiv), y 4-(2-formil-5-(trifluorometil)fenoxi)butanoato de tert-butilo (200 mg, 0.600 mmol,

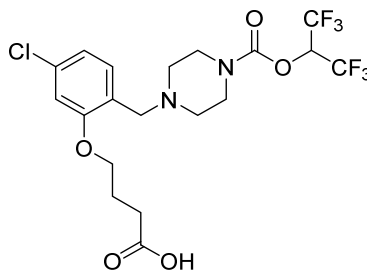
1.00 equiv). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (382 mg, 1.80 mmol, 3.00 equiv) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con DCM/MeOH (97/3) para proporcionar 230 mg (64% de rendimiento) de 4-(2-(4-(tert-butoxi)-4-oxobutoxi)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 597 [M+H]⁺.

- 10 Etapa 4: Preparación de ácido 4-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)butanoico



- Se cargó un matraz con 4-(2-(4-(tert-butoxi)-4-oxobutoxi)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (200 mg, 0.340 mmol, 1.00 equiv), 1,4-dioxano (10 mL), y ácido clorhídrico (3 mL). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y concentró. El producto crudo (400 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 46.4 mg (26% de rendimiento) de ácido 4-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)butanoico como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.24 (m, 2H), 6.10 - 6.18 (m, 1H), 4.11 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.56 - 3.62 (m, 4H), 2.58 - 2.61 (m, 4H), 2.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.08 - 2.17 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 541 [M+H]⁺.

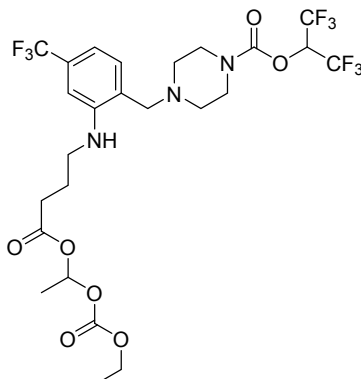
Ejemplo 4: ácido 4-(5-Cloro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)butanoico



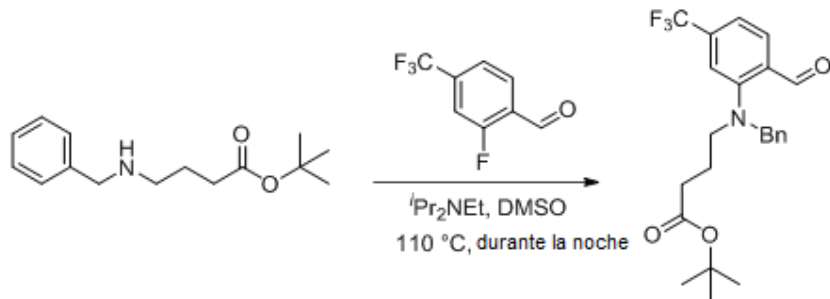
- Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento representativo del Ejemplo 3 utilizando 4-cloro-2-hidroxibenzaldehído comercialmente disponible en la Etapa 2 para proporcionar ácido 4-(5-Cloro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)butanoico como un sólido blancuzco. ¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92 - 6.96 (m, 1H), 6.10 - 6.19 (m, 1H), 4.07 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.63 (br s, 4H), 2.67 - 2.68 (m, 4H), 2.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.07 - 2.16 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 507 [M+H]⁺.

Ejemplo 5: 4-(2-((4-(1-((etoxicarbonil)oxi)etoxi)-4-oxobutil)amino)-4-

(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ilo



Etapa 1: Preparación de 4-(bencil(2-formil-5-(trifluorometil)fenil)amino)butanoato de tert-butilo

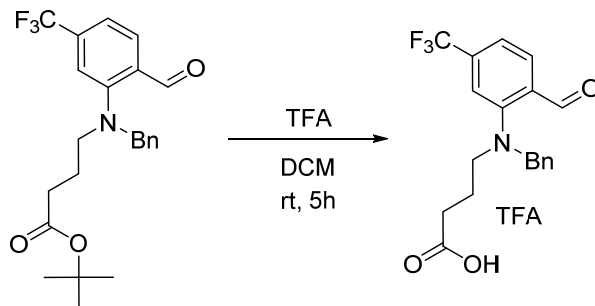


5

Se cargó un matraz con 4-(bencilamino)butanoato de tert-butilo (230 mg, 0.920 mmol, 1.00 equiv, preparados como se describió en el Ejemplo 1, Etapa 1 utilizando benzaldehído y 4-aminobutanoato de tert-butilo), 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (177 mg, 0.920 mmol, 1.00 equiv), DMSO (10 mL), y DIPEA (356 mg, 2.75 mmol, 3.00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 110 °C y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1/9) para proporcionar 135 mg (35% de rendimiento) de 4-(bencil(2-formil-5-(trifluorometil)fenil)amino)butanoato de tert-butilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 422 $[M+H]^+$.

15

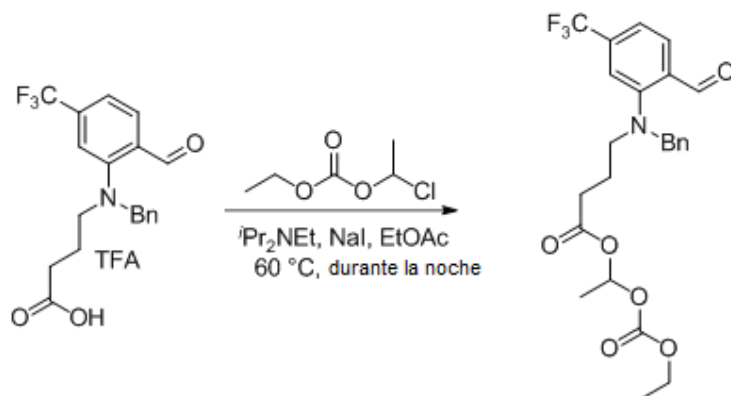
Etapa 2: Preparación de ácido 4-(bencil(2-formil-5-(trifluorometil)fenil)amino)butanoico, sal de 2,2,2-trifluoroacetato



20 Se cargó un matraz con 4-(bencil(2-formil-5-(trifluorometil)fenil)amino)butanoato de tert-

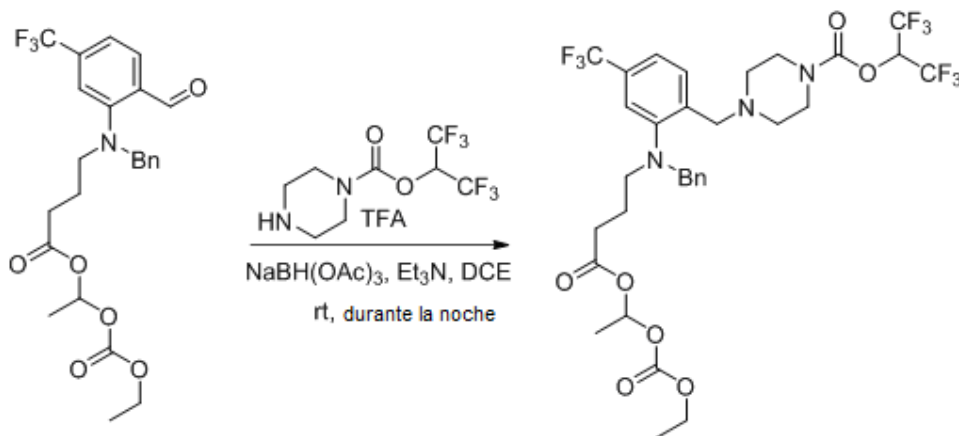
butilo (800 mg, 1.90 mmol, 1.00 equiv), DCM (2 mL), y TFA (10 mL). La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente y se concentró para proporcionar 830 mg (crudo) de ácido 4-(bencil(2-formil-5-(trifluorometil)fenil)amino)butanoico, sal de 2,2,2-trifluoroacetato como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 366 $[M+H]^+$.

- 5 Etapa 3: Preparación de 4-(bencil(2-formil-5-(trifluorometil)fenil)amino)butanoato de 1-((etoxicarbonil)oxi)etilo



- 10 Se cargó un matraz con ácido 4-(bencil(2-formil-5-(trifluorometil)fenil)amino)butanoico, sal de 2,2,2-trifluoroacetato (300 mg, 0.820 mmol, 1.00 equiv), EtOAc (10 mL), carbonato de 1-cloroetil etilo (138 mg, 0.900 mmol, 1.10 equiv), DIPEA (99.0 mg, 0.770 mmol, 1.20 equiv), y yoduro de sodio (49.0 mg, 0.328 mmol, 0.400 equiv) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60°C y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1/4) para proporcionar 330 mg (83% de rendimiento) de 4-(bencil(2-formil-5-(trifluorometil)fenil)amino)butanoato de 1-((etoxicarbonil)oxi)etilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 482 $[M+H]^+$.

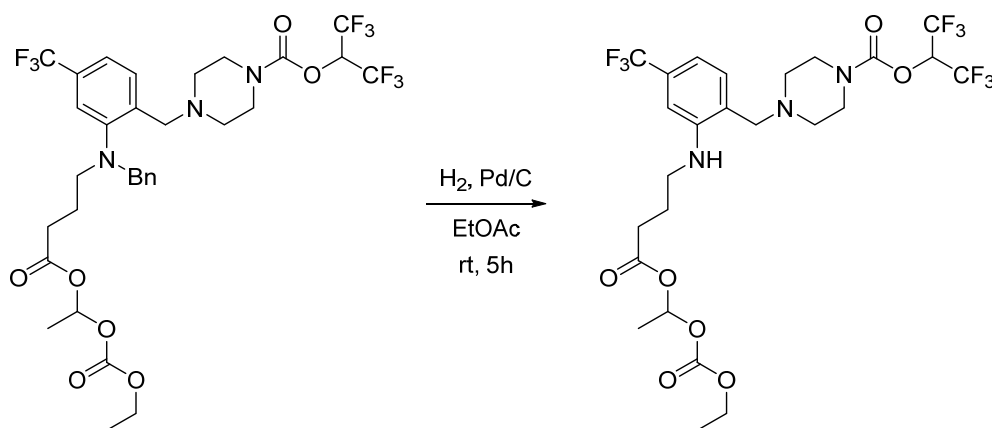
- 20 Etapa 4: Preparación de 4-(2-(bencil(4-(1-((etoxicarbonil)oxi)etoxi)-4-oxobutil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



- 25 Se cargó un matraz con 4-(bencil(2-formil-5-(trifluorometil)fenil)amino)butanoato de 1-((etoxicarbonil)oxi)etilo (250 mg, 0.520 mmol, 1.00 equiv), DCE (10 mL), y piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, sal de 2,2,2-trifluoroacetato (145 g, 0.520 mmol, 1.00 equiv, preparados como se describió en el Ejemplo 1, las Etapas 3-4).

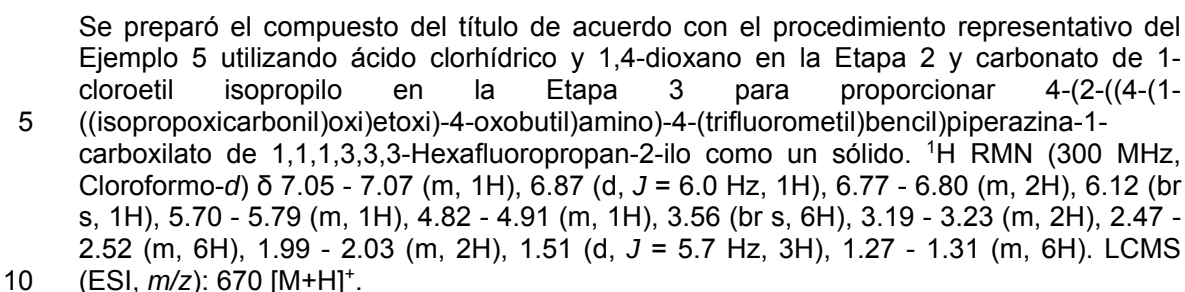
La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (330 mg, 1.56 mmol, 3.00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con DCM/MeOH (97/3) para proporcionar 320 mg (83% de rendimiento) de 4-(2-(bencil(4-(1-((etoxicarbonil)oxi)etoxi)-4-oxobutil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 746 $[M+H]^+$.

Etapas 5: Preparación de 4-(2-((4-(1-((etoxicarbonil)oxi)etoxi)-4-oxobutil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ilo

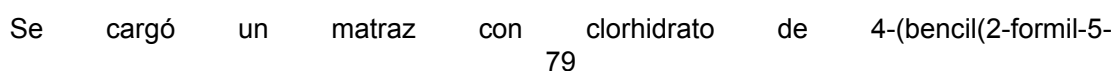


Se cargó un matraz con 4-(2-(bencil(4-(1-((etoxicarbonil)oxi)etoxi)-4-oxobutil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (320 mg, 0.430 mmol, 1.00 equiv), EtOAc (10 mL) y paladio sobre carbono (107 mg). Se introdujo hidrógeno en la mezcla de reacción. Después de 5 h a temperatura ambiente, los sólidos se eliminaron mediante filtración. El filtrado luego se concentró y purificó por HPLC preparativa para proporcionar 133.6 mg (47% de rendimiento) de 4-(2-((4-(1-((etoxicarbonil)oxi)etoxi)-4-oxobutil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ilo como un aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) δ 7.05 - 7.07 (m, 1H), 6.86 - 6.91 (m, 1H), 6.75 - 6.80 (m, 2H), 6.13 (br s, 1H), 5.70 - 5.79 (m, 1H), 4.15 - 4.25 (m, 2H), 3.55 (br s, 6H), 3.19 - 3.23 (m, 2H), 2.47 - 2.52 (m, 6H), 1.99 - 2.03 (m, 2H), 1.51 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 656 $[M+H]^+$.

Ejemplo 6: 4-(2-((4-(1-((isopropoxycarbonil)oxi)etoxi)-4-oxobutil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ilo

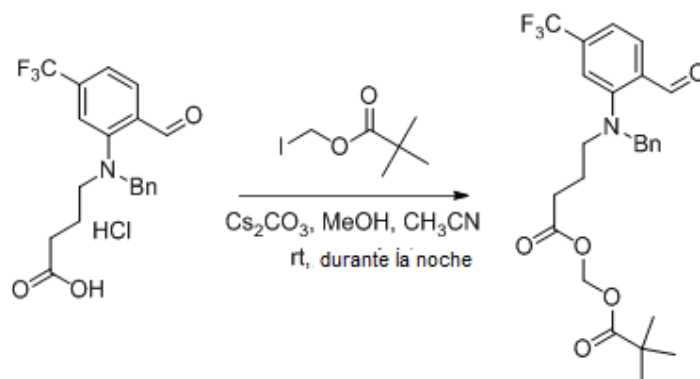
CC(C)(C)C(=O)OCOC(=O)CCNC(c1ccc(C(F)(F)F)cc1)N2CCN(CC2)C(=O)OC(C)(F)F

15 Etapa 1: Preparación de clorhidrato de ácido 4-(bencil(2-formil-5-(trifluorometil)fenil)amino)butanoico



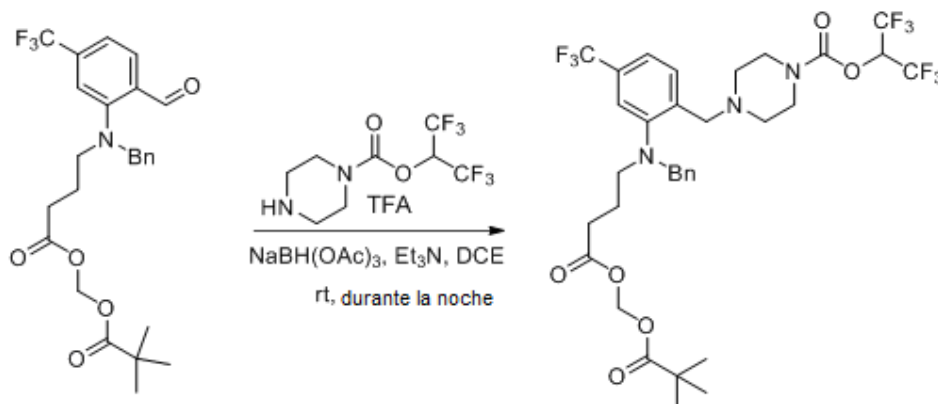
- (trifluorometil)fenil)amino)butanoato de tert-butilo (350 mg, 0.830 mmol, 1.00 equiv, preparados como se describió en el Ejemplo 5, Etapa 1), 1,4-dioxano (10 mL), y ácido clorhídrico (2 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró para proporcionar 360 mg (crudo) de clorhidrato de ácido 4-(bencil(2-formil-5-(trifluorometil)fenil)amino)butanoico como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 366 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 4-(bencil(2-formil-5-(trifluorometil)fenil)amino)butanoato 1-(pivaloiloxi)metilo



- Se cargó un matraz con clorhidrato de ácido 4-(bencil(2-formil-5-(trifluorometil)fenil)amino)butanoico (303 mg, 0.830 mmol, 1.00 equiv), MeOH (10 mL), y carbonato de cesio (270 mg, 0.830 mmol, 1.00 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y concentró. Se agregaron MeCN (10 mL) y pivalato de yodometilo (602 mg, 2.49 mmol, 3.00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron, y concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1/4) para proporcionar 300 mg (75% de rendimiento) de 4-(bencil(2-formil-5-(trifluorometil)fenil)amino)butanoato 1-(pivaloiloxi)metilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 480 $[M+H]^+$.

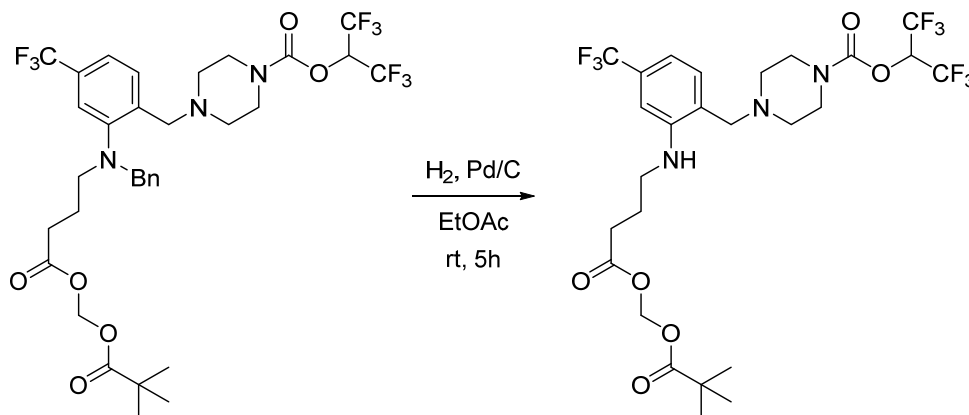
Etapa 3: Preparación de 4-(2-(bencil(4-oxo-4-((pivaloiloxi)metoxi)butil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



- Se cargó un matraz con 4-(bencil(2-formil-5-(trifluorometil)fenil)amino)butanoato 1-(pivaloiloxi)metilo (300 mg, 0.630 mmol, 1.00 equiv), DCE (10 mL), TEA (199 mg, 1.97

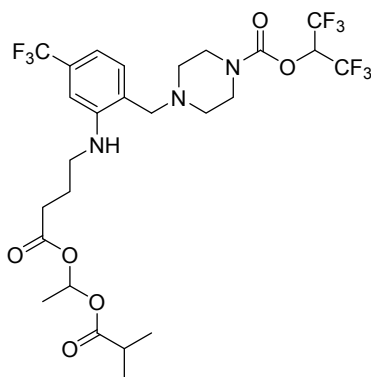
mmol, 3.00 equiv), y piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, sal de 2,2,2-trifluoroacetato (175 mg, 0.620 mmol, 1.00 equiv, preparados como se describió en el Ejemplo 1, las Etapas 3-4). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (398 mg, 1.97 mmol, 3.00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron, y concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con DCM/MeOH (96/4) para proporcionar 200 mg (43% de rendimiento) de 4-(2-(bencil(4-oxo-4-((pivaloiloxi)metoxi)butil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 744 $[M+H]^+$.

Etapas 4: Preparación de 4-(2-((4-oxo-4-((pivaloiloxi)metoxi)butil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

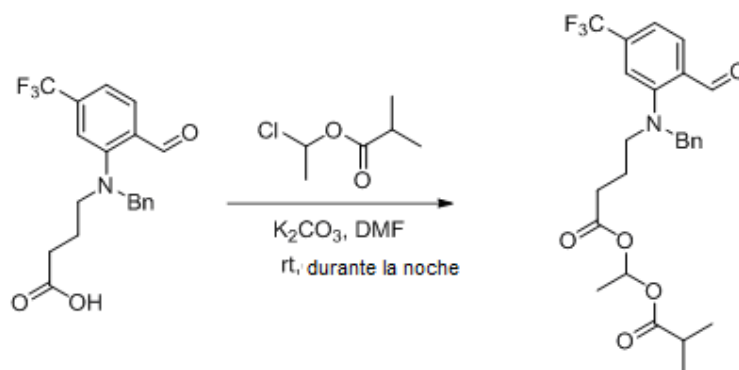


Se cargó un matraz con 4-(2-(bencil(4-oxo-4-((pivaloiloxi)metoxi)butil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (200 mg, 0.270 mmol, 1.00 equiv), EtOAc (10 mL), y paladio sobre carbono al 10% (67.0 mg). Se introdujo hidrógeno en la mezcla de reacción. Después de 5 h a temperatura ambiente, la reacción se filtró y el filtrado se concentró y purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 22.4 mg (13% de rendimiento) de 4-(2-((4-oxo-4-((pivaloiloxi)metoxi)butil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) δ 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.15 (br s, 1H), 5.73 - 5.77 (m, 3H), 3.55 (s, 6H), 3.20 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.45 - 2.54 (m, 6H), 1.99 - 2.03 (m, 2H), 1.19 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 654 $[M+H]^+$.

Ejemplo 8: 4-(2-((4-(1-(isobutiriloxi)etoxi)-4-oxobutil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ilo

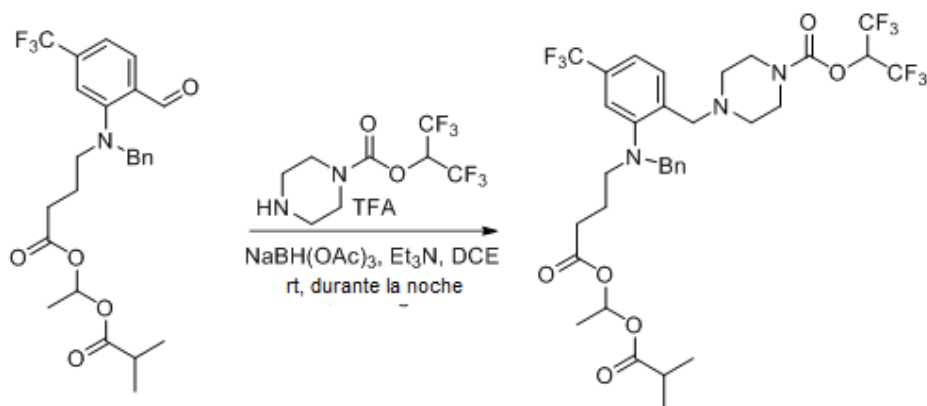


Etapa 1: Preparación de 4-(bencil(2-formil-5-(trifluorometil)fenil)amino)butanoato de 1-(isobutiriloxi)etilo



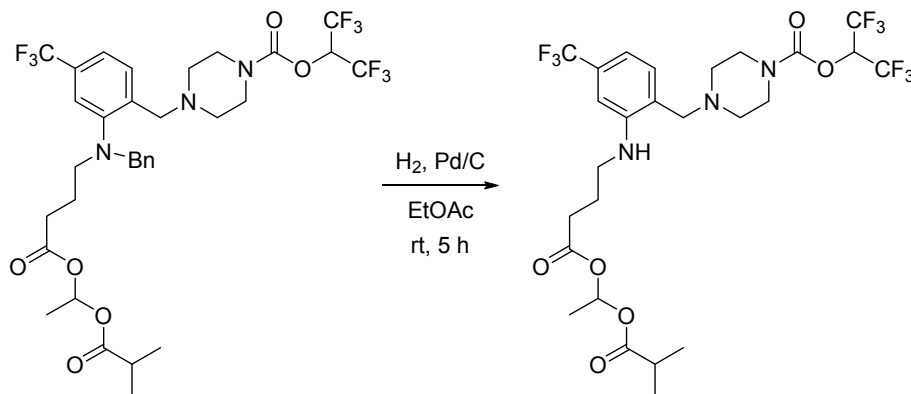
- 5 Se cargó un matraz con ácido 4-(bencil(2-formil-5-(trifluorometil)fenil)amino)butanoico (260 mg, 0.710 mmol, 1.00 equiv, preparados como se describió en el Ejemplo 7, Etapa 1), DMF (10 mL), isobutirato de 1-cloroetilo (215 mg, 1.43 mmol, 2.00 equiv), y carbonato de potasio (295 mg, 2.13 mmol, 3.00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se
- 10 extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1/9) para proporcionar 170 mg (50% de rendimiento) de 4-(bencil(2-formil-5-(trifluorometil)fenil)amino)butanoato de 1-(isobutiriloxi)etilo como un aceite amarillo.
- 15 LCMS (ESI, m/z): 480 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 4-(2-(bencil(4-(1-(isobutiriloxi)etoxi)-4-oxobutil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



Se cargó un matraz con 4-(bencil(2-formil-5-(trifluorometil)fenil)amino)butanoato de 1-(isobutiriloxi)etilo (170 mg, 0.350 mmol, 1.00 equiv), piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, sal de 2,2,2-trifluoroacetato (99.0 mg, 0.350 mmol, 1.00 equiv, preparados como se describió en el Ejemplo 1, las Etapas 3-4), DCE (10 mL), y TEA (108 mg, 1.07 mmol, 3.00 equiv). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (226 mg, 3.00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con DCM/MeOH (97/3) para proporcionar 200 mg (76% de rendimiento) de 4-(2-(bencil(4-(1-(isobutiriloxi)etoxi)-4-oxobutil)amino)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 744 $[M+H]^+$.

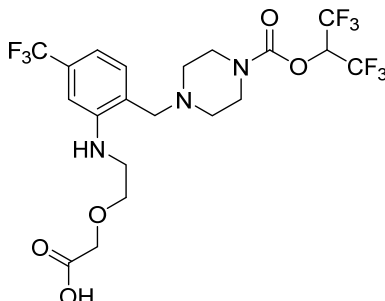
Etapas 3: Preparación de 4-(2-((4-(1-(isobutiriloxi)etoxi)-4-oxobutil)amino)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ilo



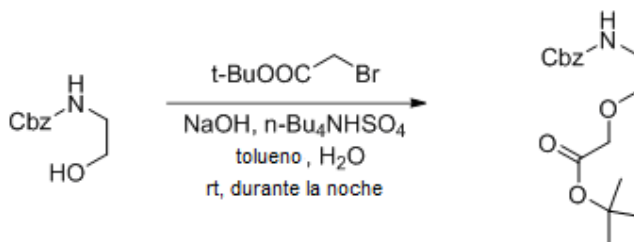
Se cargó un matraz con 4-(2-(bencil(4-(1-(isobutiriloxi)etoxi)-4-oxobutil)amino)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (200 mg, 0.270 mmol, 1.00 equiv), EtOAc (10 mL), y paladio sobre carbono (100 mg). Se introdujo hidrógeno en la reacción y la mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró. El producto crudo (180 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 59.9 mg (34% de rendimiento) de 4-(2-((4-(1-(isobutiriloxi)etoxi)-4-oxobutil)amino)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo claro. ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.84 -

6.89 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.13 (br s, 1H), 5.71 - 5.79 (m, 1H), 3.54 (br s, 6H), 3.20 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.44 - 2.60 (m, 7H), 1.94 - 2.04 (m, 2H), 1.46 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H), 1.13 - 1.16 (m, 6H). LCMS (ESI, m/z): 654 $[M+H]^+$.

5 Ejemplo 9: ácido 2-(2-((2-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)amino)etoxi)acético



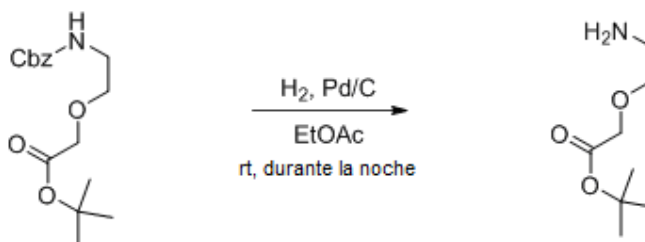
Etapla 1: Preparación de 2-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)etoxi)acetato de tert-butilo



10 Se cargó un matraz con 2-bromoacetato de tert-butilo (6.00 g, 30.8 mmol, 1.00 equiv), tolueno (180 mL), (2-hidroxietil)carbamato de bencilo (12.0 g, 61.5 mmol, 2.00 equiv), hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (5.22 g, 15.40 mmol, 0.50 equiv), y solución acuosa de hidróxido de sodio al 30% (90 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (80 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución

15 salina (2 x 80 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1/3) para proporcionar 3.70 g (39% de rendimiento) de 2-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)etoxi)acetato de tert-butilo como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 332 $[M+Na]^+$.

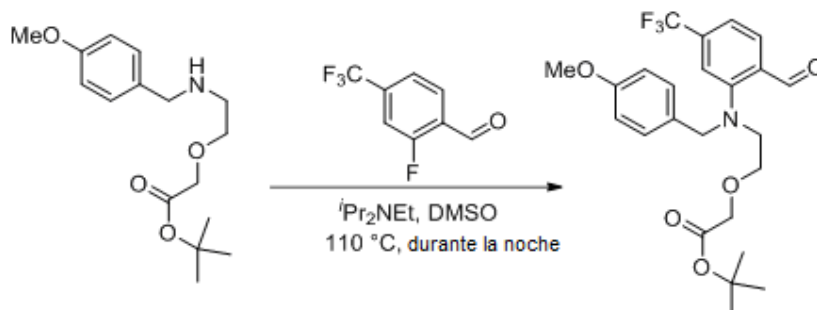
20 Etapla 2: Preparación de 2-(2-aminoetoxi)acetato de tert-butilo



25 Se cargó un matraz con 2-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)etoxi)acetato de tert-butilo (3.80 g, 12.3 mmol, 1.00 equiv), EtOAc (40 mL), y paladio sobre carbono (2.00 g). Se introdujo hidrógeno y la solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo vacío para proporcionar 1.80 g (84% de rendimiento) de 2-(2-aminoetoxi)acetato de tert-butilo como un aceite incoloro.

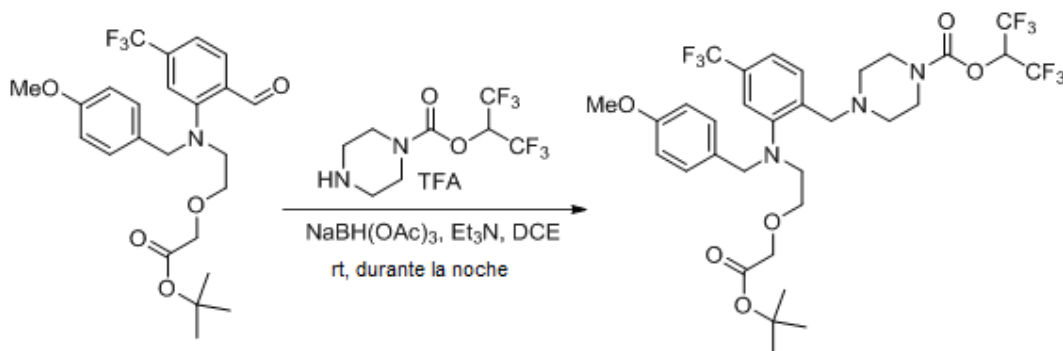
LCMS (ESI, m/z): 176 $[M+H]^+$.

Etapas 3: Preparación de 2-(2-((2-formil-5-(trifluorometil)fenil)(4-metoxibencil)amino)etoxi)acetato de tert-butilo



- 5 Se cargó un matraz con 2-(2-((4-metoxibencil)amino)etoxi)acetato de tert-butilo (300 mg, 1.02 mmol, 1.00 equiv, preparados como se describió en el Ejemplo 1, Etapa 1 utilizando 2-(2-aminoetoxi)acetato de tert-butilo), DMSO (10 mL), 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (235 mg, 1.22 mmol, 1.20 equiv), y DIPEA (395 mg, 3.06 mmol, 3.00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 110 °C y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para proporcionar 160 mg (34% de rendimiento) de 2-(2-((2-formil-5-(trifluorometil)fenil)(4-metoxibencil)amino)etoxi)acetato de tert-butilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 468 $[M+H]^+$.

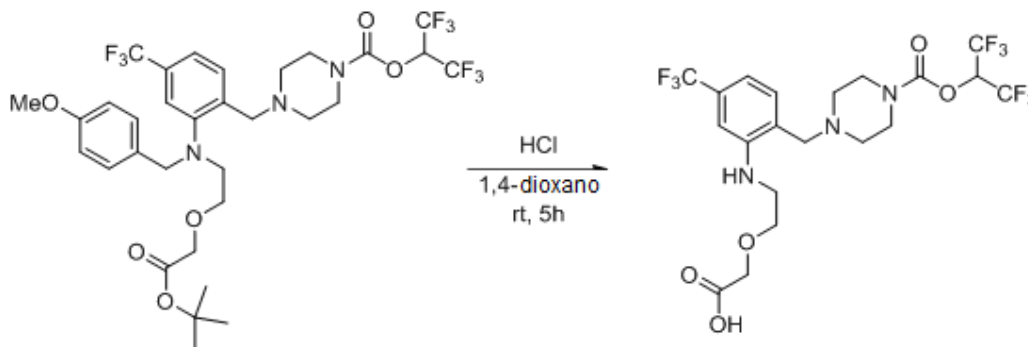
Etapas 4: Preparación de 4-(2-((2-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetoxi)etil)(4-metoxibencil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



- 20 Se cargó un matraz con piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, sal de 2,2,2-trifluoroacetato (115 mg, 0.410 mmol, 1.20 equiv, preparados como se describió en el Ejemplo 1, las Etapas 3-4), DCE (10 mL), TEA (104 mg, 1.03 mmol, 3.00 equiv), y 2-(2-((2-formil-5-(trifluorometil)fenil)(4-metoxibencil)amino)etoxi)acetato de tert-butilo (160 mg, 0.340 mmol, 1.00 equiv). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (218 mg, 1.03 mmol, 3.00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con DCM/MeOH (97/3) para proporcionar 160 mg (64% de

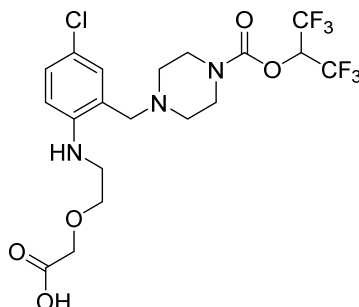
rendimiento) de 4-(2-((2-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetoxi)etil)(4-metoxibencil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 732 $[M+H]^+$.

5 Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)amino)etoxi)acético



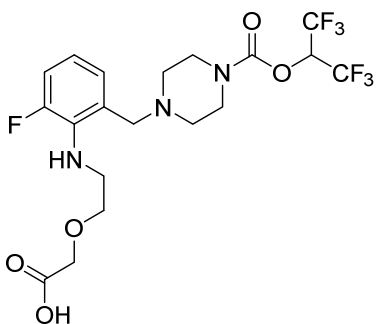
10 Se cargó un matraz con 4-(2-((2-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetoxi)etil)(4-metoxibencil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (160 mg, 0.220 mmol, 1.00 equiv), 1,4-dioxano (10 mL), y ácido clorhídrico (3 mL). La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente y se concentró. El producto crudo (300 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 17.0 mg (14%) de ácido 2-(2-((2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)amino)etoxi)acético como un sólido blancuzco. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 - 6.88 (m, 2H), 6.09 - 6.18 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.82 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.60 (br s, 6H), 3.35 - 3.36 (m, 2H), 2.45 - 2.51 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 556 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10: ácido 2-(2-((4-Cloro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)amino)etoxi)acético



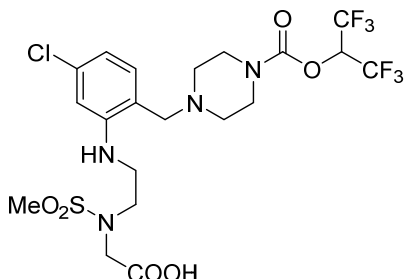
20 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento representativo del Ejemplo 9 utilizando 5-cloro-2-fluorobenzaldehído en la Etapa 3 para proporcionar ácido 2-(2-((4-Cloro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)amino)etoxi)acético como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.12 - 7.14 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.11 - 6.17 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.82 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.54 - 3.66 (m, 6H), 3.29 - 3.32 (m, 2H), 2.46 - 2.48 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 522 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11: ácido 2-(2-((2-Fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)amino)etoxi)acético



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento representativo del Ejemplo 9 utilizando 2,3-difluorobenzaldehído en la Etapa 3 para proporcionar ácido 2-(2-((2-Fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)amino)etoxi)acético como un aceite amarillo claro. ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 6.86 - 6.99 (m, 2H), 6.69 - 6.78 (m, 1H), 6.08 - 6.18 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.62 - 3.65 (m, 4H), 3.56 (br s, 4H), 3.45 - 3.46 (m, 2H), 2.46 (br s, 4H). LCMS (ESI, m/z): 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 12: *N*-(2-((5-Cloro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)amino)etil)-*N*-(metilsulfonyl)glicina

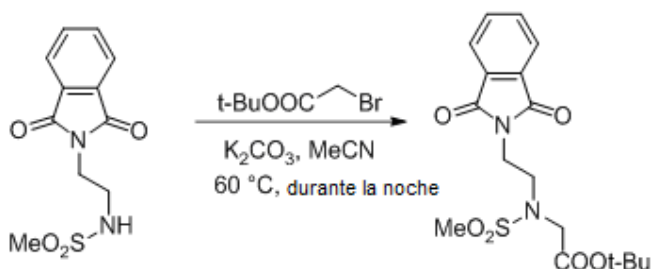


Etapa 1: Preparación de *N*-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil)metanosulfonamida



Se cargó un matraz con 2-(2-aminoetil)isoindolina-1,3-diona (2.00 g, 10.5 mmol, 1.00 equiv), DCM (20 mL), TEA (2.12 g, 21.0 mmol, 2.00 equiv), y cloruro de metanosulfonylo (1.44 g, 12.6 mmol, 1.20 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (80 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (2 x 80 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 800 mg (crudo) de *N*-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil)metanosulfonamida como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: Preparación de *N*-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil)-*N*-(metilsulfonyl)glicinato de tert-butilo



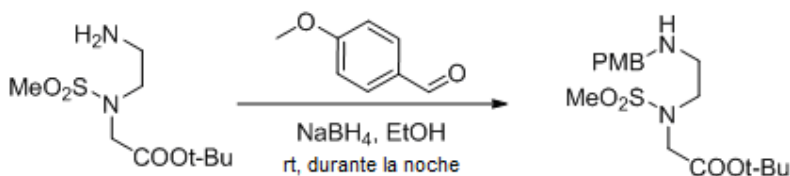
Se cargó un matraz con *N*-(2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)etil)metanosulfonamida (750 mg, 2.80 mmol, 1.00 equiv), MeCN (10 mL), carbonato de potasio (1.16 g, 8.40 mmol, 3.00 equiv), y 2-bromoacetato de *tert*-butilo (652 mg, 3.36 mmol, 1.20 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 60°C. Los sólidos se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con DCM/MeOH (3/97) para proporcionar 700 mg (65% de rendimiento) de *N*-(2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)etil)-*N*-(metilsulfonil)glicinato de *tert*-butilo como un sólido blancuzco. LCMS (ESI, *m/z*): 383 [M+H]⁺.

10 Etapa 3: Preparación de *N*-(2-aminoetil)-*N*-(metilsulfonil)glicinato de *tert*-butilo



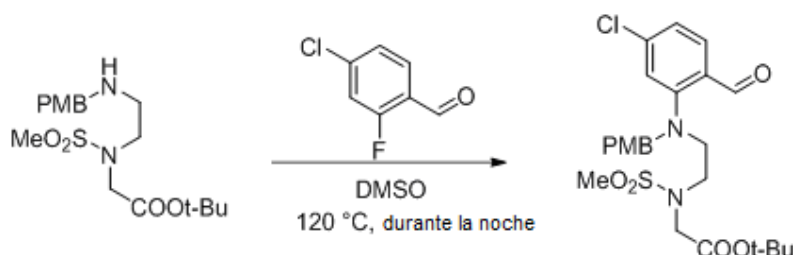
Se cargó un matraz con *N*-(2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)etil)-*N*-(metilsulfonil)glicinato de *tert*-butilo (500 mg, 1.31 mmol, 1.00 equiv), EtOH (10 mL), y hidrato de hidrazina (328 mg, 6.55 mmol, 5.00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C y se concentró para proporcionar 300 mg (crudo) de *N*-(2-aminoetil)-*N*-(metilsulfonil)glicinato de *tert*-butilo como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI, *m/z*): 253 [M+H]⁺.

Etapa 4: Preparación de *tert*-butil *N*-(2-((4-metoxibencil)amino)etil)-*N*-(metilsulfonil)glicinato



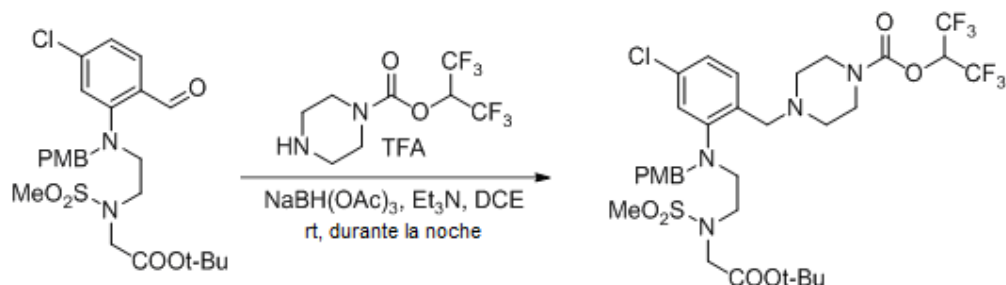
Se cargó un matraz con *N*-(2-aminoetil)-*N*-(metilsulfonil)glicinato de *tert*-butilo (300 mg, 1.19 mmol, 1.00 equiv), EtOH (10 mL), y 4-metoxibenzaldehído (162 mg, 1.19 mmol, 1.00 equiv). La solución resultante se agitó durante 5 h a 60°C. Se agregó borohidruro de sodio (27.0 mg, 0.714 mmol, 0.60 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con DCM/MeOH (96/4) para proporcionar 240 mg (54% de rendimiento) de *tert*-butil *N*-(2-((4-metoxibencil)amino)etil)-*N*-(metilsulfonil)glicinato como un aceite amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 373 [M+H]⁺.

Etap 5: Preparación de N-(2-((5-cloro-2-formilfenil)(4-metoxibencil)amino)etil)-N-(metilsulfonil)glicinato de tert-butilo



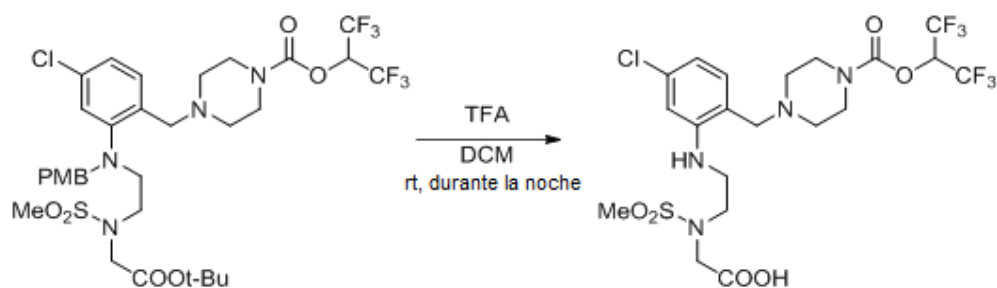
Se cargó un matraz con *tert*-butil N-(2-((4-metoxibencil)amino)etil)-N-(metilsulfonil)glicinato (200 mg, 0.540 mmol, 1.00 equiv), DMSO (10 mL), y 4-cloro-2-fluorobenzaldehído (128 mg, 0.810 mmol, 1.50 equiv) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a 120°C y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1/4) para proporcionar 80.0 mg (29% de rendimiento) de N-(2-((5-cloro-2-formilfenil)(4-metoxibencil)amino)etil)-N-(metilsulfonil)glicinato de tert-butilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 511 [M+H]⁺.

Etap 6: Preparación de 4-(2-((2-(N-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)metilsulfonamido)etil)(4-metoxibencil)amino)-4-clorobencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



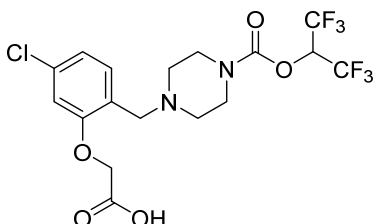
Se cargó un matraz con piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, sal de 2,2,2-trifluoroacetato (53.0 mg, 0.190 mmol, 1.20 equiv, preparados como se describió en el Ejemplo 1, las Etapas 3-4), DCE (10 mL), TEA (48.0 mg, 0.470 mmol, 3.00 equiv), y N-(2-((5-cloro-2-formilfenil)(4-metoxibencil)amino)etil)-N-(metilsulfonil)glicinato de tert-butilo (80.0 mg, 0.160 mmol, 1.00 equiv). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (100 mg, 0.470 mmol, 3.00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con DCM/MeOH (96/4) para proporcionar 100 mg (82% de rendimiento) de 4-(2-((2-(N-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)metilsulfonamido)etil)(4-metoxibencil)amino)-4-clorobencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 775 [M+H]⁺.

Etap 7: Preparación de N-(2-((5-cloro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)amino)etil)-N-(metilsulfonil)glicina

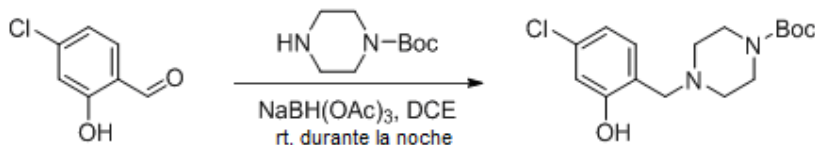


Se cargó un matraz con 4-(2-((2-(N-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetil)metilsulfonamido)etil)(4-metoxibencil)amino)-4-clorobencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (100 mg, 0.130 mmol, 1.00 equiv), DCM (10 mL), y TFA (5 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 6.4 mg (8% de rendimiento) de N-(2-((5-cloro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)amino)etil)-N-(metilsulfonil)glicina como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 6.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.57- 6.58 (m, 1H), 6.17 - 6.15 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.60 - 3.64 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.25 - 3.30 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.46 - 2.48 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 599 [M+H]⁺.

Ejemplo 13: ácido 2-(5-Cloro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)acético

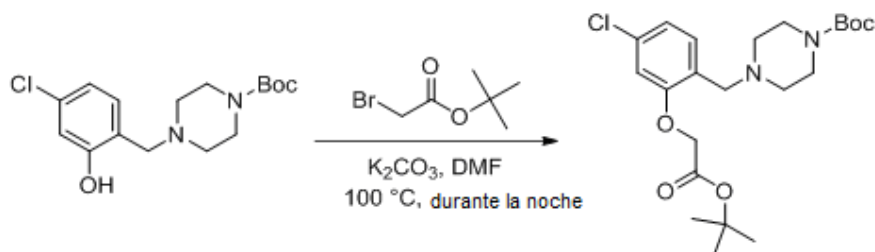


15 Etapa 1: Preparación de 4-(4-cloro-2-hidroxibencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



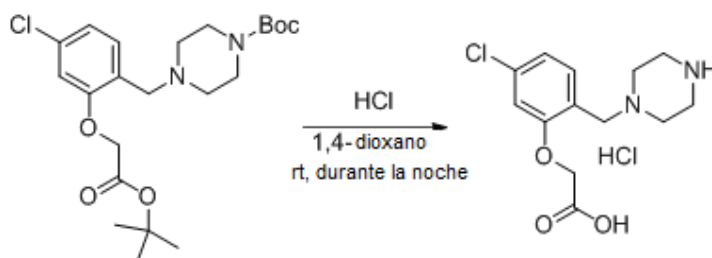
Se cargó un matraz con 4-cloro-2-hidroxibenzaldehído (1.00 g, 6.39 mmol, 1.00 equiv), DCE (15 mL), y piperazina-1-carboxilato de tert-Butilo (1.43 g, 7.67 mmol, 1.20 equiv). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se agregó luego triacetoxiborohidruro de sodio (4.08 g, 19.2 mmol, 3.00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con DCM/MeOH (95/5) para proporcionar 1.20 g (57% de rendimiento) de 4-(4-cloro-2-hidroxibencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 327 [M+H]⁺.

Etapa 2: Preparación de 4-(2-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetoxi)-4-clorobencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



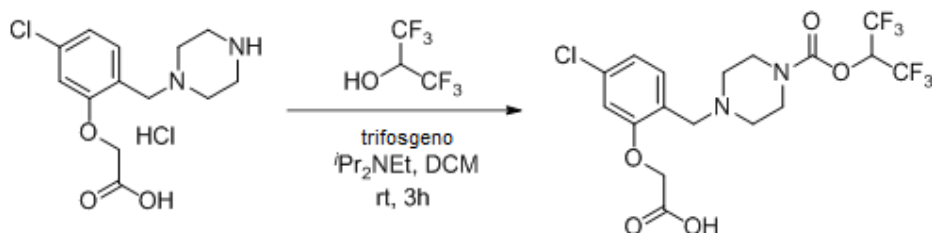
- Se cargó un matraz con 4-(4-cloro-2-hidroxibencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (300 mg, 0.920 mmol, 1.00 equiv), DMF (10 mL), 2-bromoacetato de tert-butilo (215 mg, 1.10 mmol, 1.20 equiv), y carbonato de potasio (381 mg, 2.76 mmol, 3.00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con DCM/MeOH (97/3) para proporcionar 200 mg (49% de rendimiento) de 4-(2-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetoxi)-4-clorobencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 441 $[M+H]^+$.

Etap 3: Preparación de clorhidrato de ácido 2-(5-cloro-2-(piperazin-1-ilmetil)fenoxi)acético



- Se cargó un matraz con 4-(2-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetoxi)-4-clorobencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0.450 mmol, 1.00 equiv), 1,4-dioxano (10 mL), y ácido clorhídrico (3 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró para proporcionar 300 mg (crudo) de clorhidrato de ácido 2-(5-cloro-2-(piperazin-1-ilmetil)fenoxi)acético como un semisólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 285 $[M+H]^+$.

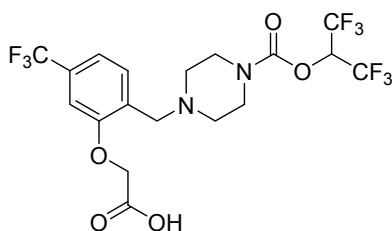
Etap 4: Preparación de ácido 2-(5-Cloro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)acético



- Se cargó un matraz con trifosgeno (94.0 mg, 0.315 mmol, 0.70 equiv), DCM (10 mL), y HFIP (152 mg, 0.900 mmol, 2.00 equiv) bajo nitrógeno. Se agregó DIPEA (175 mg, 1.35 mmol, 3.00 equiv) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se agregó clorhidrato de ácido 2-(5-cloro-2-(piperazin-1-ilmetil)fenoxi)acético (128 mg, 0.450 mmol, 1.00 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y

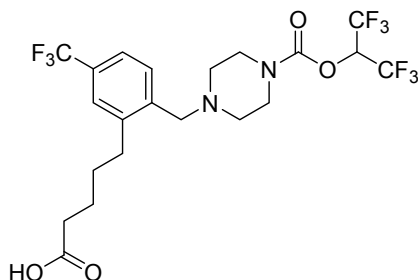
se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo (300 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 145.3 mg (68% de rendimiento) de ácido 2-(5-Cloro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)acético como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.07 - 7.10 (m, 1H), 6.17 - 6.30 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.86 (br s, 4H), 3.19 (br s, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 479 [M+H]⁺.

Ejemplo 14: ácido 2-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)acético

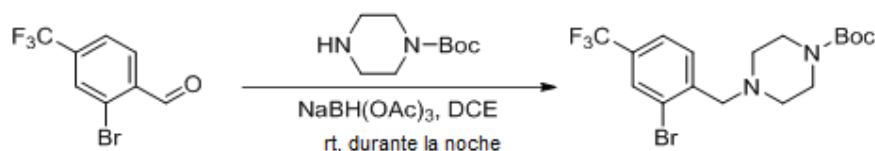


Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento representativo del Ejemplo 13 utilizando 2-hidroxí-4-(trifluorometil)benzaldehído, preparado como se describió en la Etapa 1 de Ejemplo 3, en la Etapa 1 para proporcionar ácido 2-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)acético como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.15 - 6.28 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.26 (br s, 2H), 3.83 (br s, 4H), 3.83 (br s, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 513 [M+H]⁺.

Ejemplo 15: ácido 5-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)pentanoico



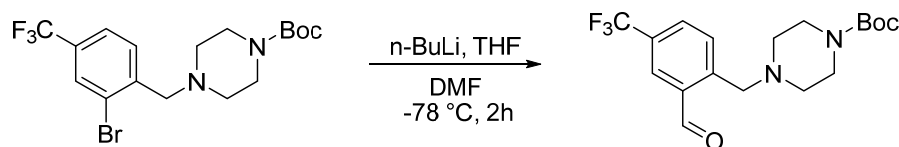
Etapa 1: Preparación de 4-(2-bromo-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



Se cargó un matraz con 2-bromo-4-(trifluorometil)benzaldehído (1.00 g, 3.95 mmol, 1.00 equiv), DCE (15 mL), y piperazina-1-carboxilato de tert-Butilo (813 mg, 4.35 mmol, 1.10 equiv). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (2.52 g, 11.9 mmol, 3.00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron,

lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con DCM/MeOH (98/2) para proporcionar 1.50 g (90% de rendimiento) de 4-(2-bromo-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 423 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 4-(2-formil-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



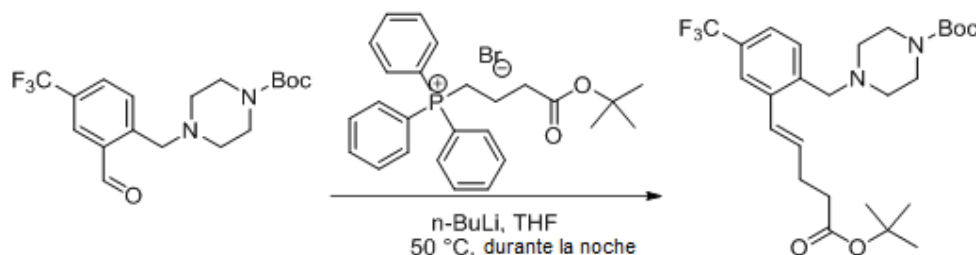
Se cargó un matraz con 4-(2-bromo-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (2.00 g, 4.73 mmol, 1.00 equiv) y THF (15 mL) bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió a -78°C , y se agregó n-butililitio (2.5 M en hexano, 2.30 mL, 5.68 mmol, 1.20 equiv) en forma de gotas durante 20 min. Después de 1 h a -78°C , se agregó DMF (1.73 g, 23.7 mmol, 5.00 equiv). La mezcla se agitó durante 1 h a -78°C y se concentró para proporcionar 1.20 g (68% de rendimiento) de 4-(2-formil-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo como un aceite rojo. LCMS (ESI, m/z): 373 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de bromuro de (4-(tert-butoxi)-4-oxobutil)trifenilfosfonio



Se cargó un matraz con 4-bromobutanoato de tert-butilo (500 mg, 2.24 mmol, 1.00 equiv), MeCN (15 mL), trifenilfosfina (590 mg, 2.25 mmol, 1.00 equiv), y bicarbonato de sodio (378 mg, 4.50 mmol, 2.00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 85°C y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se trituró éter de dietilo para proporcionar 650 mg (60% de rendimiento) de bromuro de (4-(tert-butoxi)-4-oxobutil)trifenilfosfonio como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 405 $[M-Br]^+$.

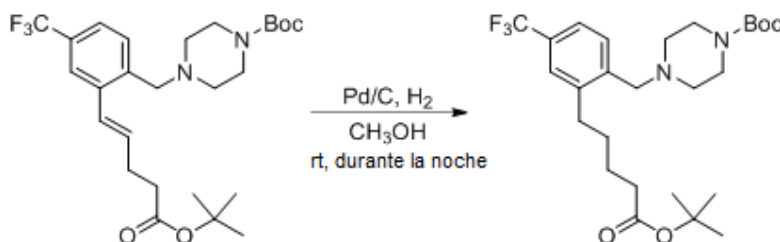
Etapa 4: Preparación de (E)-4-(2-(5-(tert-butoxi)-5-oxopent-1-en-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



Se cargó un matraz con bromuro de (4-(tert-butoxi)-4-oxobutil)trifenilfosfonio (650 mg, 1.34 mmol, 1.00 equiv) y THF (15 mL) bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió a -78°C y se agregó n-butililitio (2.5 M en hexano, 0.540 mL, 1.34 mmol, 1.00 equiv) en forma de gotas

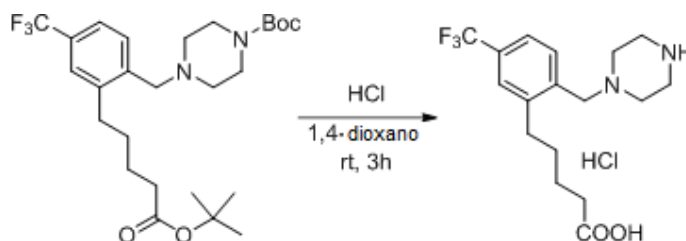
durante 10 min. La mezcla se agitó durante 30 min a -78°C y se agregó 4-(2-formil-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (500 mg, 1.34 mmol, 1.00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con DCM/MeOH (95/5) para proporcionar 210 mg (31% de rendimiento) de (E)-4-(2-(5-(tert-butoxi)-5-oxopent-1-en-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 499 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

- 10 Etapa 5: Preparación de 4-(2-(5-(tert-butoxi)-5-oxopentil)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



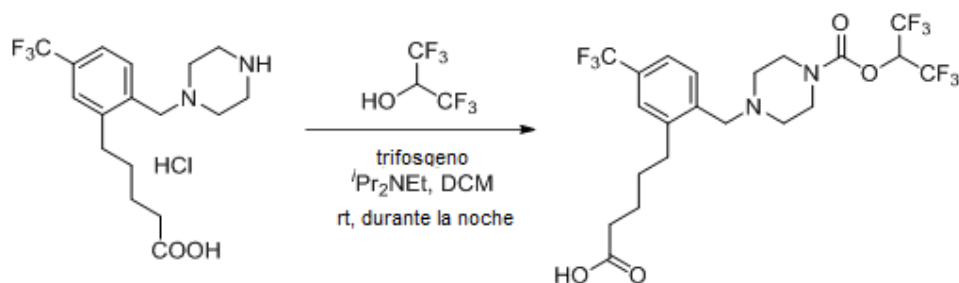
- 15 Se cargó un matraz con (E)-4-(2-(5-(tert-butoxi)-5-oxopent-1-en-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (150 mg, 0.300 mmol, 1.00 equiv), MeOH (10 mL), y paladio sobre carbono (100 mg). Se introdujo hidrógeno en la reacción y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y los sólidos se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró para proporcionar 100 mg (crudo) de 4-(2-(5-(tert-butoxi)-5-oxopentil)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 501 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

- 20 Etapa 6: Preparación de clorhidrato de ácido 5-(2-(piperazin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil)pentanoico



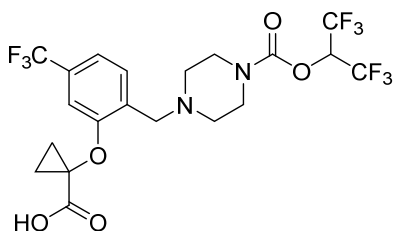
- 25 Se cargó un matraz con 4-(2-(5-(tert-butoxi)-5-oxopentil)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 0.220 mmol, 1.00 equiv), 1,4-dioxano (10 mL), y ácido clorhídrico (2 mL). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se concentró para proporcionar 150 mg (crudo) de clorhidrato de ácido 5-(2-(piperazin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil)pentanoico como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 345 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

- 30 Etapa 7: Preparación de ácido 5-(2-(((4-((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)pentanoico

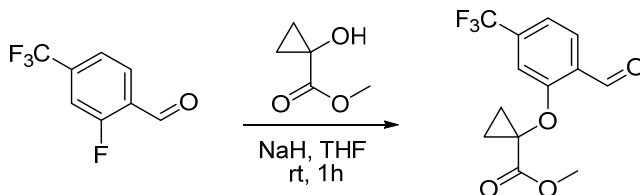


- Se cargó un matraz con trifosgeno (39.0 mg, 0.130 mmol, 0.70 equiv), DCM (10 mL), y HFIP (64.0 mg, 0.380 mmol, 2.00 equiv) bajo nitrógeno. Se agregó DIPEA (73.0 mg, 0.560 mmol, 3.00 equiv) a 0°C y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente.
- 5 Se agregó clorhidrato de ácido 5-(2-(piperazin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil)pentanoico (65.0 mg, 0.190 mmol, 1.00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto
- 10 crudo (300 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 21.5 mg (21% de rendimiento) de ácido 5-(2-(((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)pentanoico como un aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 7.41 - 7.50 (m, 3H), 6.07 - 6.19 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.47 - 3.58 (m, 4H), 2.79 - 2.84 (m, 2H), 2.47 - 2.49 (m, 4H), 2.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.64 - 1.75 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 539 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 15

Ejemplo 16: ácido 1-(2-(((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxílico



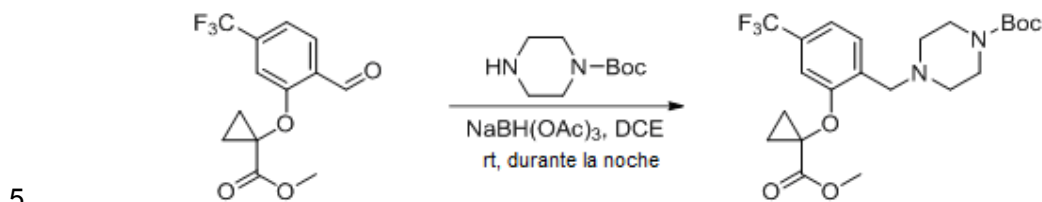
- Etapa 1: Preparación de 1-(2-formil-5-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxilato de metilo
- 20



- Se cargó un matraz con 1-hidroxiciclopropano-1-carboxilato de metilo (362 mg, 3.12 mmol, 1.50 equiv) y THF (10 mL). Se agregó hidruro de sodio (125 mg, 3.12 mmol, 1.50 equiv, 60% en aceite mineral) a 0°C. La mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente antes se agregó 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (400 mg, 2.08 mmol, 1.00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre
- 25 una columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1/10) para proporcionar 180 mg
- 30

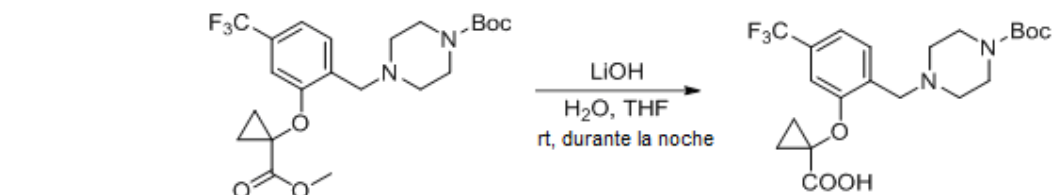
(29% de rendimiento) de 1-(2-formil-5-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxilato de metilo como un aceite amarillo claro.

Etapas 2: Preparación de 4-(2-(1-(metoxicarbonil)ciclopropoxi)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



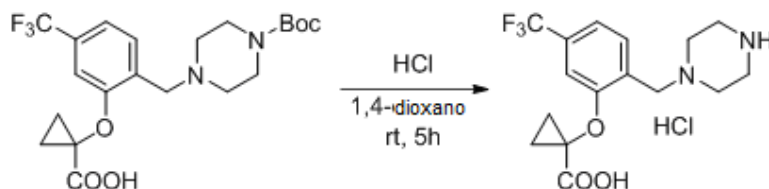
Se cargó un matraz con 1-(2-formil-5-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (200 mg, 0.690 mmol, 1.00 equiv), DCE (10 mL), y piperazina-1-carboxilato de tert-Butilo (155 mg, 0.828 mmol, 1.20 equiv). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (441 mg, 2.07 mmol, 3.00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con DCM/MeOH (97/3) para proporcionar 250 mg (79% de rendimiento) de 4-(2-(1-(metoxicarbonil)ciclopropoxi)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo como un aceite incoloro. LCMS (ESI, m/z): 459 $[M+H]^+$.

Etapas 3: Preparación de ácido 1-(2-((4-(tert-butoxycarbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxílico



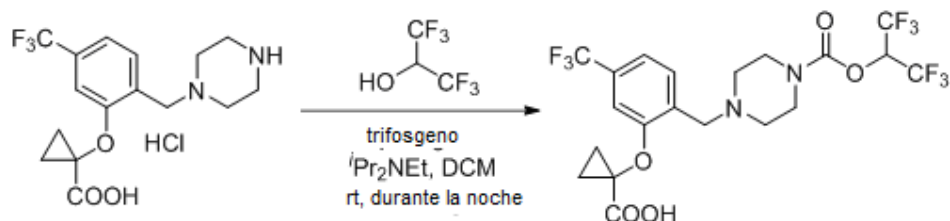
Se cargó un matraz con 4-(2-(1-(metoxicarbonil)ciclopropoxi)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0.440 mmol, 1.00 equiv), THF (5 mL), agua (5 mL), y hidróxido de litio (157 mg, 6.56 mmol, 15.0 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego el valor de pH de la solución se ajustó a 5 con ácido clorhídrico (1 mol/L). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 190 mg (crudo) de ácido 1-(2-((4-(tert-butoxycarbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxílico como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 445 $[M+H]^+$.

30 Etapas 4: Preparación de clorhidrato de ácido 1-(2-(piperazin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxílico



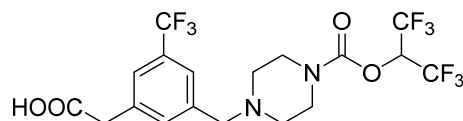
Se cargó un matraz con ácido 1-(2-((4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxílico (190 mg, 0.430 mmol, 1.00 equiv), 1,4-dioxano (10 mL), y ácido clorhídrico (3 mL). La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente y se concentró para proporcionar 140 mg (crudo) de clorhidrato de ácido 1-(2-(piperazin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxílico como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 345 $[M+H]^+$.

Etapas 5: Preparación de ácido 1-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxílico



Se cargó un matraz con trifosgeno (85.0 mg, 0.290 mmol, 0.70 equiv), DCM (10 mL), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (137 mg, 0.820 mmol, 2.00 equiv) bajo nitrógeno. Se agregó DIPEA (158 mg, 1.22 mmol, 3.00 equiv) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se agregó clorhidrato de ácido 1-(2-(piperazin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxílico (140 mg, 0.410 mmol, 1.00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo (300 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 84.9 mg (39% de rendimiento) de ácido 1-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxílico como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.10 - 6.19 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.65 - 3.66 (m, 4H), 2.78 (br s, 4H), 1.50 - 1.54 (m, 2H), 1.16 - 1.20 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 539 $[M+H]^+$.

Ejemplo 17: ácido 2-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)acético



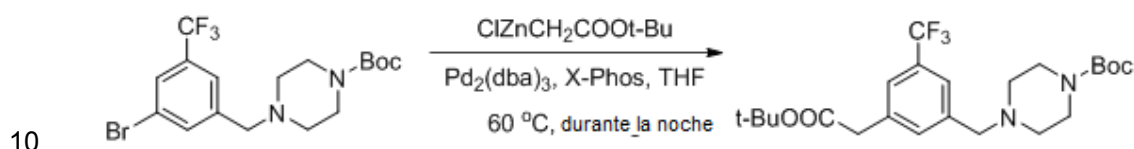
Etapas 1: Síntesis de 4-(3-bromo-5-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



Se cargó un matraz con 3-bromo-5-(trifluorometil)benzaldehído (2.53 g, 10.0 mmol, 1.00 equiv), piperazina-1-carboxilato de tert-Butilo (2.23 g, 12.0 mmol, 1.20 equiv), DCE (25 mL), y trietilamina (3.03 g, 29.9 mmol, 3.00 equiv). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (6.36 g, 30.0 mmol, 3.00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura

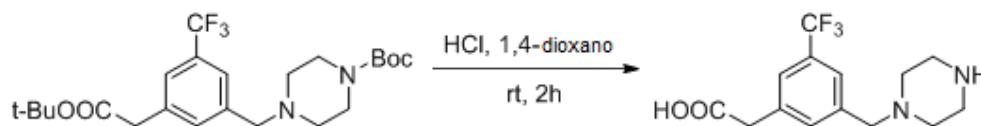
ambiente y se inactivó con agua (25 mL), como se describe en el Ejemplo 1, Etapa 5. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 1.90 g (45% de rendimiento) de 4-(3-bromo-5-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo. LCMS (ESI, m/z): 423 $[M+H]^+$. Etapa 2: Síntesis de 4-(3-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetil)-5-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

Etapa 2: Síntesis de tert-butil 4-(3-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetil)-5-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato



Se cargó un matraz con 4-(3-bromo-5-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (2.00 g, 4.73 mmol, 1.00 equiv), cloruro de (2-tert-butoxi-2-oxoetil)zinc(II) (28.4 mL, 14.2 mmol, 3.00 equiv, 0.5 M en éter de dietilo), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (433 mg, 0.473 mmol, 0.10 equiv), 2-(díciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (451 mg, 0.946 mmol, 0.20 equiv), y THF (30 mL) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a 60°C y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 30 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (2 x 10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 1.00 g (46% de rendimiento) de 4-(3-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetil)-5-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo. LCMS (ESI, m/z): 459 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Síntesis de ácido 2-(3-(piperazin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil)acético



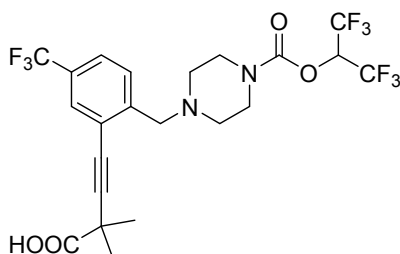
Se cargó un matraz con 4-(3-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetil)-5-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0.436 mmol, 1.00 equiv), 1,4-dioxano (4 mL), y cloruro de hidrógeno concentrado (1 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida, como se describe en el Ejemplo 3, Etapa 4 para proporcionar 180 mg (crudo) de ácido 2-(3-(piperazin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil)acético. LCMS (ESI, m/z): 303 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Síntesis de ácido 2-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)acético

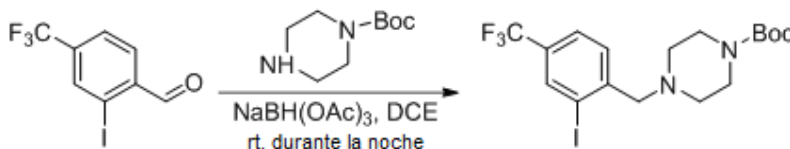


Se cargó un matraz con trifosgeno (63.9 mg, 0.215 mmol, 0.50 equiv), DCM (5 mL), y 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (145 mg, 0.861 mmol, 2.00 equiv). Se agregó DIPEA (222 mg, 1.72 mmol, 4.00 equiv) en forma de gotas a 0°C, y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se agregó ácido 2-(3-(piperazin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil)acético (130 mg, 0.430 mmol, 1.00 equiv) y la solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente antes de detener con solución de bicarbonato de sodio saturada (20 mL), como se describe en el Ejemplo 1, Etapa 1. El producto crudo (200 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 54.9 mg (26% de rendimiento) de ácido 2-(3-(((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)acético. ¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.58 - 7.53 (m, 3H), 6.18 - 6.08 (m, 1H), 3.72 (br s, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 6H), 2.52 - 2.51 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 497 [M+H]⁺.

Ejemplo 18: ácido 4-(2-(((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilbut-3-inoico

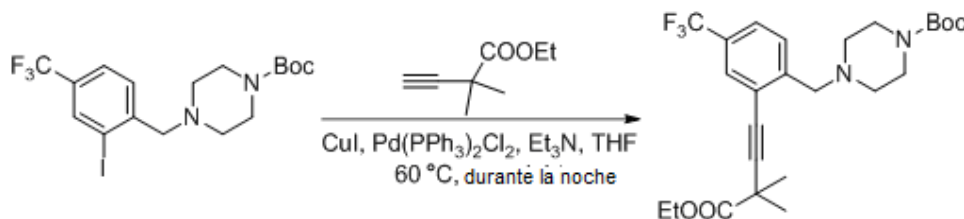


Etapa 1: Síntesis de 4-(2-iodo-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



Se cargó un matraz con 2-yodo-4-(trifluorometil)benzaldehído (1.00 g, 3.33 mmol, 1.00 equiv), piperazina-1-carboxilato de tert-Butilo (0.744 g, 3.99 mmol, 1.20 equiv), y DCE (15 mL). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (2.12 g, 10.0 mmol, 3.00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (20 mL), como se describe en el Ejemplo 15, Etapa 1. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 1.39 g (89% de rendimiento) de 4-(2-yodo-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo. LCMS (ESI, *m/z*): 471 [M+H]⁺.

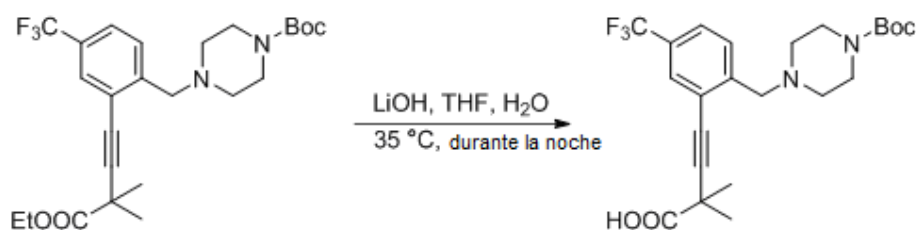
Etapa 2: Síntesis de 4-(2-(4-etoxi-3,3-dimetil-4-oxobut-1-in-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



Se cargó un matraz con 4-(2-yodo-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (400 mg, 0.851 mmol, 1.00 equiv), 2,2-dimetilbut-3-inoato de etilo (238 mg, 1.70

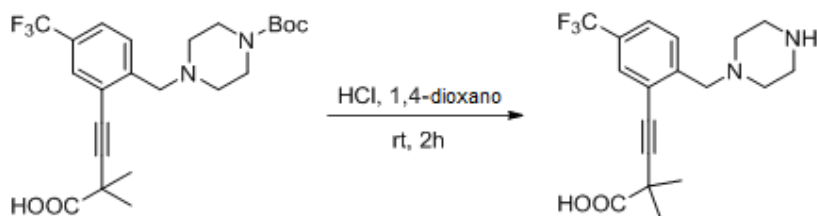
mmol, 2.00 equiv), cloruro bis(trifenilfosfina)paladio(II) (59.6 mg, 0.0851 mmol, 0.10 equiv), yoduro de cobre (I) (32.3 mg, 0.170 mmol, 0.20 equiv), trietilamina (258 mg, 2.55 mmol, 3.00 equiv), y THF (10 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60°C y se inactivó con agua (15 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 20 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (1 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 320 mg (78% de rendimiento) de 4-(2-(4-etoxi-3,3-dimetil-4-oxobut-1-in-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo. LCMS (ESI, *m/z*): 483 [M+H]⁺.

Etapas 3: Síntesis de ácido 4-(2-((4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilbut-3-inoico



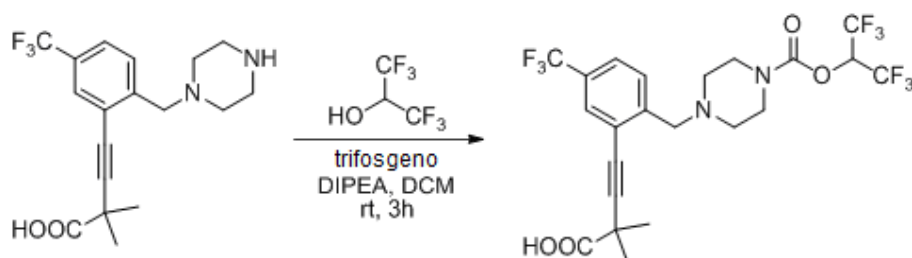
Se cargó un matraz con 4-(2-(4-etoxi-3,3-dimetil-4-oxobut-1-in-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (320 mg, 0.660 mmol, 1.00 equiv), THF (10 mL), hidróxido de litio (313 mg, 13.1 mmol, 20.00 equiv), y agua (2 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 35°C y se inactivó con agua (10 mL). El valor del pH de la solución se ajustó a 6 con ácido clorhídrico (1 M), como se describe en el Ejemplo 16, Etapa 3 para proporcionar 280 mg (93% de rendimiento) de ácido 4-(2-((4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilbut-3-inoico. LCMS (ESI, *m/z*): 455 [M+H]⁺.

Etapas 4: Síntesis de ácido 2,2-dimetil-4-(2-(piperazin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil)but-3-inoico



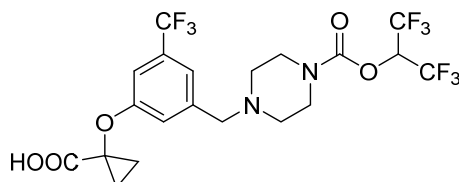
Se cargó un matraz con ácido 4-(2-((4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilbut-3-inoico (280 mg, 0.620 mmol, 1.00 equiv), 1,4-dioxano (10 mL), y ácido clorhídrico concentrado (2 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 300 mg (crudo) de ácido 2,2-dimetil-4-(2-(piperazin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil)but-3-inoico como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 355 [M+H]⁺.

Etapas 5: Síntesis de ácido 4-(2-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilbut-3-inoico



Se cargó un matraz con trifosgeno (117 mg, 0.390 mmol, 0.70 equiv), DCM (10 mL). Se agregó 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (190 mg, 1.13 mmol, 2.00 equiv) a 0°C. Se agregó N,N-DIPEA (292 mg, 2.26 mmol, 4.00 equiv) a 0°C. La mezcla se agitó durante 2 h a 0°C. Se agregó ácido 2,2-dimetil-4-(2-(piperazin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil)but-3-inoico (200 mg, 0.560 mmol, 1.00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se inactivó con agua (10 mL), como se describe en el Ejemplo 1, Etapa 1. El producto crudo (400 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 21.1 mg (7% de rendimiento) de ácido 4-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilbut-3-inoico. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.69 - 7.68 (m, 2H), 7.63 - 7.61 (m, 1H), 6.19 - 6.13 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.63 - 3.60 (m, 4H), 2.63 - 2.59 (m, 4H), 1.60 (s, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 549 [M+H]⁺.

Ejemplo 19: ácido 1-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxílico

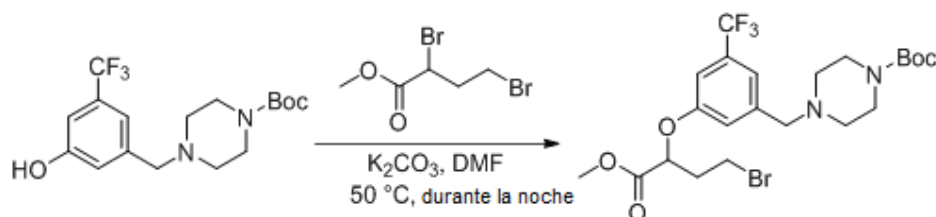


Etapa 1: Síntesis de 4-(3-hidroxi-5-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



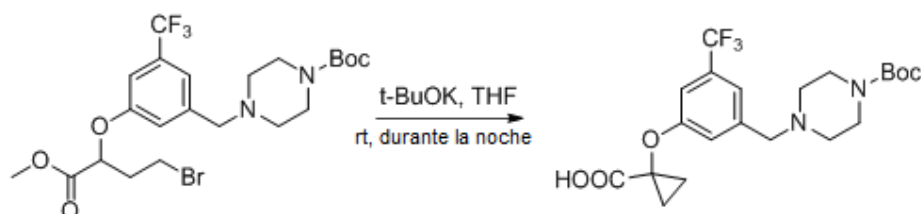
Se cargó un matraz con 3-bromo-5-(trifluorometil)fenol (400 mg, 1.66 mmol, 1.00 equiv), acetato de paladio (18.6 mg, 0.0830 mmol, 0.05 equiv), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (79.2 mg, 0.166 mmol, 0.10 equiv), carbonato de cesio (1.62 g, 4.98 mmol, 3.00 equiv), (4-[(tert-butoxi)carbonil]piperazin-1-ilmetil)trifluoroboranuida de potasio (765 mg, 2.50 mmol, 1.50 equiv), dioxano (10 mL), y agua (2 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80°C y se inactivó con agua (10 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 20 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (1 x 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 580 mg (97% de rendimiento) de 4-(3-hidroxi-5-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo. LCMS (ESI, *m/z*): 361 [M+H]⁺.

Etapa 2: Síntesis de 4-(3-((4-bromo-1-metoxi-1-oxobutan-2-il)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



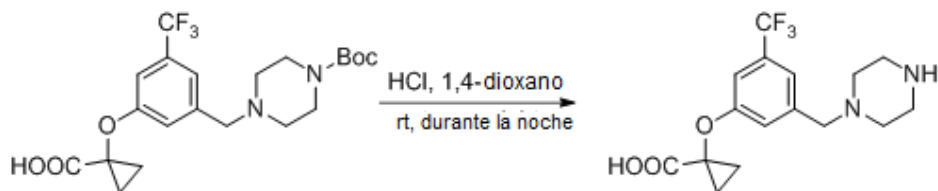
- 5 Se cargó un matraz con 4-(3-hidroxi-5-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (500 mg, 1.39 mmol, 1.00 equiv), 4-bromo-2-oxobutanoato de metilo (723 mg, 2.78 mmol, 2.00 equiv), carbonato de potasio (384 mg, 2.78 mmol, 2.00 equiv), y DMF (10 mL) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C y se inactivó con agua (10 mL), como se describe en el Ejemplo 3, Etapa 4. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 500 mg (67% de rendimiento) de 4-(3-((4-bromo-1-metoxi-1-oxobutan-2-il)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo. LCMS (ESI, m/z): 539 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Síntesis de ácido 1-(3-((4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxílico



- 15 Se cargó un matraz con 4-(3-((4-bromo-1-metoxi-1-oxobutan-2-il)oxi)-5-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (500 mg, 0.930 mmol, 1.00 equiv), tert-butoxido de potasio (208 mg, 1.86 mmol, 2.00 equiv), y THF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (10 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 30 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (1 x 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 150 mg (36% de rendimiento) de ácido 1-(3-((4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxílico. LCMS (ESI, m/z): 445 $[M+H]^+$.

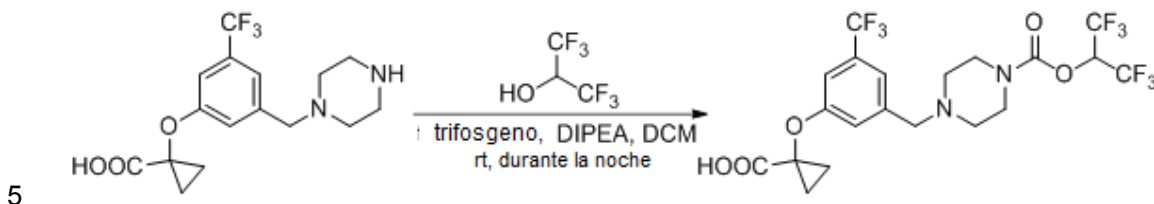
- 25 Etapa 4: Síntesis de ácido 1-(3-(piperazin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxílico



- 30 Se cargó un matraz con ácido 1-(3-((4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxílico (100 mg, 0.220 mmol, 1.00 equiv), ácido clorhídrico concentrado (1 mL), y 1,4-dioxano (4 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para

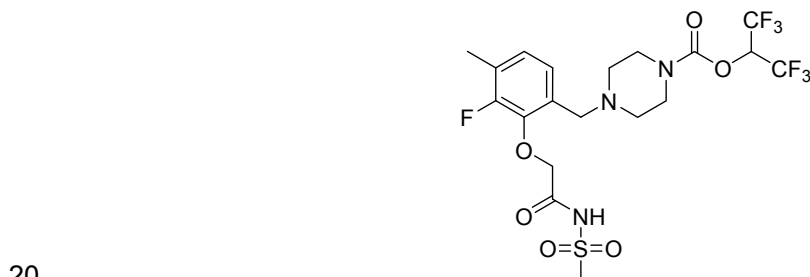
proporcionar 110 mg (crudo) de ácido 1-(3-(piperazin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxílico. LCMS (ESI, m/z): 345 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Síntesis de ácido 1-(3-(((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxílico

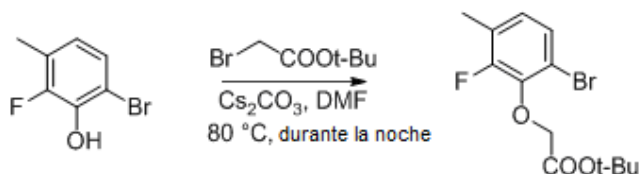


Se cargó un matraz con trifosgeno (42.2 mg, 0.142 mmol, 0.70 equiv), y DCM (5 mL). Se agregó 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ol (68.2 mg, 0.406 mmol, 2.00 equiv) a 0°C seguido por DIPEA (105 mg, 0.812 mmol, 4.00 equiv). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente antes de la adición de ácido 1-(3-(piperazin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxílico (70.0 mg, 0.203 mmol, 1.00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (10 mL), como se describe en el Ejemplo 1, Etapa 1. El producto crudo (400 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 7.40 mg (7% de rendimiento) de ácido 1-(3-(((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxílico. ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 7.26 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.19 - 6.10 (m, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 6H), 2.55 (br s, 4H), 1.65 - 1.61 (m, 2H), 1.33 - 1.28 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 539 $[M+H]^+$.

Ejemplo 20: 4-(3-fluoro-4-metil-2-(2-(metilsulfonamido)-2-oxoetoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



Etapa 1: Síntesis de 2-(6-bromo-2-fluoro-3-metilfenoxi)acetato de tert-butilo



Se cargó un matraz con 6-bromo-2-fluoro-3-metilfenol (1.00 g, 4.90 mmol, 1.00 equiv), DMF (10 mL), carbonato de cesio (4.79 g, 14.7 mmol, 3.00 equiv), y 2-bromoacetato de tert-butilo (1.43 g, 7.35 mmol, 1.50 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80°C y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 0.950 g (61% de rendimiento) de 2-(6-bromo-2-fluoro-3-metilfenoxi)acetato de tert-butilo. LCMS (ESI, m/z): 319 $[M+H]^+$.

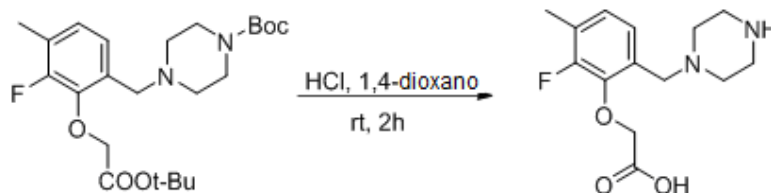
Etapa 2. Síntesis de 4-(2-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetoxi)-3-fluoro-4-metilbencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



5 Se cargó un matraz con 2-(6-bromo-2-fluoro-3-metilfenoxi)acetato de tert-butilo (900 mg, 2.82 mmol, 1.00 equiv), 1,4-dioxano (10 mL), agua (2 mL), ((4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)trifluoroborato de potasio (1004 mg, 3.38 mmol, 1.20 equiv), acetato de paladio (21.0 mg, 0.0850 mmol, 0.03 equiv), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (81.0 mg, 0.170 mmol, 0.06 equiv), y carbonato de cesio (2770 mg, 8.50 mmol, 3.00 equiv) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó durante la

10 noche a 80°C y se inactivó con agua (30 mL), como se describe en el Ejemplo 19, Etapa 1. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 1.00 g (81% de rendimiento) de 4-(2-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetoxi)-3-fluoro-4-metilbencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo. LCMS (ESI, m/z): 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

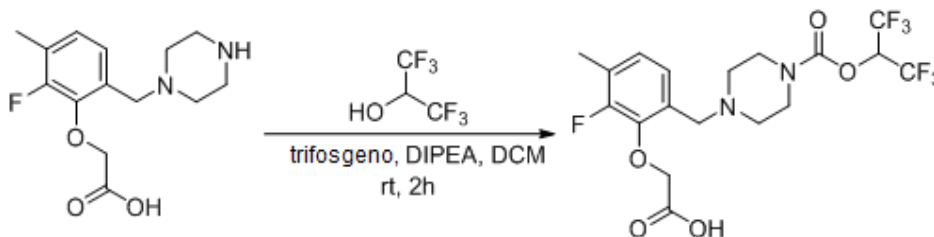
Etapa 3: Síntesis de ácido 2-(2-fluoro-3-metil-6-(piperazin-1-ilmetil)fenoxi)acético



15 Se cargó un matraz con 4-(2-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetoxi)-3-fluoro-4-metilbencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (650 mg, 1.48 mmol, 1.00 equiv), 1,4-dioxano (10 mL), y ácido clorhídrico concentrado (2 mL) como se describe en el Ejemplo 3, Etapa 4. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró bajo presión

20 reducida para proporcionar 417 mg (cuantitativo) de ácido 2-(2-fluoro-3-metil-6-(piperazin-1-ilmetil)fenoxi)acético. LCMS (ESI, m/z): 283 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4: Síntesis de ácido 2-(2-fluoro-6-(((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-3-metilfenoxi)acético

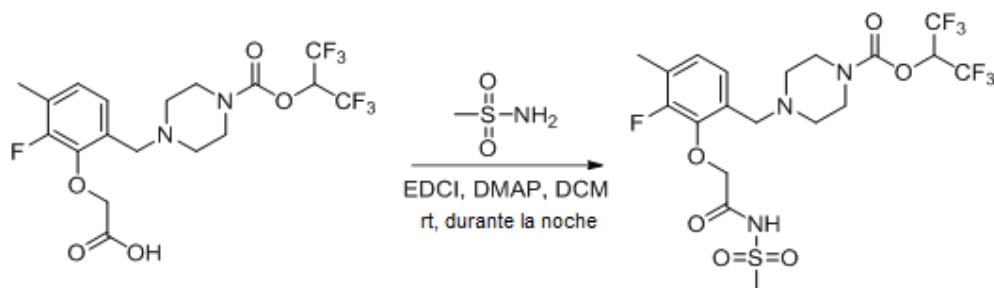


25 Se cargó un matraz con trifosgeno (220 mg, 0.740 mmol, 0.50 equiv), DCM (10 mL), y 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (497 mg, 2.96 mmol, 2.00 equiv), se agregó DIPEA (573 mg, 4.43 mmol, 3.00 equiv) a 0°C . La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de la adición de ácido 2-(2-fluoro-3-metil-6-(piperazin-1-ilmetil)fenoxi)acético (417 mg, 1.48 mmol, 1.00 equiv). La solución resultante se agitó

30 durante 2 h a temperatura ambiente y se inactivó con solución de NaHCO_3 saturada (30 mL) bajo nitrógeno, como se describe en el Ejemplo 1, Etapa 1. El producto crudo (300

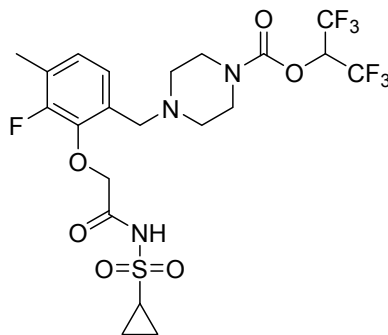
mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 400 mg (57% de rendimiento) de ácido 2-(2-fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-3-metilfenoxi)acético. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 6.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.79 - 5.73 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.82 (br s, 4H), 3.73 (s, 2H), 2.78 (br s, 4H), 2.31 (s, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 477 [M+H]⁺.

Etapas 5: Síntesis de 4-(3-fluoro-4-metil-2-(2-(metilsulfonamido)-2-oxoetoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

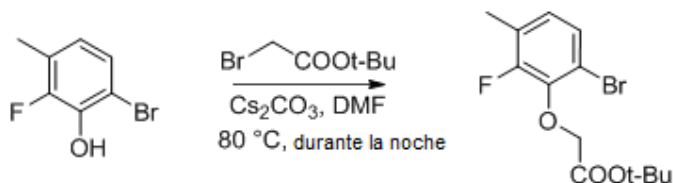


Se cargó un matraz con ácido 2-(2-fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-3-metilfenoxi)acético (300 mg, 0.630 mmol, 1.00 equiv), DCM (10 mL), DMAP (230 mg, 1.89 mmol, 3.00 equiv), metanosulfonamida (180 mg, 1.89 mmol, 3.00 equiv), y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (242 mg, 1.26 mmol, 2.00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo (400 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 17.3 mg (5% de rendimiento) de 4-(3-fluoro-4-metil-2-(2-(metilsulfonamido)-2-oxoetoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. ¹H RMN (300MHz, Cloroformo-*d*) δ 6.95 - 6.85 (m, 2H), 5.75 - 5.71 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.76 - 3.72 (m, 6H), 3.31 (s, 3H), 2.75 (br s, 4H), 2.29 (s, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 554 [M+H]⁺.

Ejemplo 21: 4-(2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-2-oxoetoxi)-3-fluoro-4-metilbencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



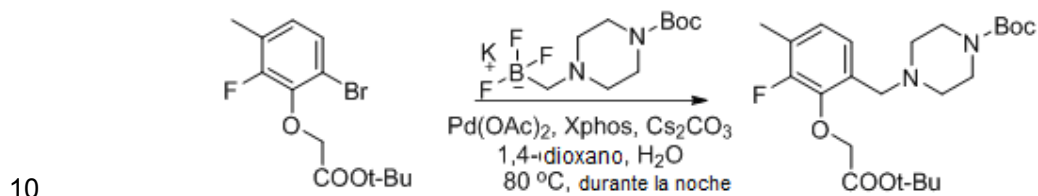
Etapa 1: Síntesis de 2-(6-bromo-2-fluoro-3-metilfenoxi)acetato de tert-butilo



Se cargó un matraz con 6-bromo-2-fluoro-3-metilfenol (1.00 g, 4.90 mmol, 1.00 equiv), DMF (10 mL), carbonato de cesio (4.79 g, 14.7 mmol, 3.00 equiv), y 2-bromoacetato de tert-butilo (1.43 g, 7.35 mmol, 1.50 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 80°C y se inactivó con agua (30 mL), como se describe en el Ejemplo 3, Etapa 4.

5 El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 0.950 g (61% de rendimiento) de 2-(6-bromo-2-fluoro-3-metilfenoxi)acetato de tert-butilo. LCMS (ESI, m/z): 319 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Síntesis de 4-(2-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetoxi)-3-fluoro-4-metilbencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

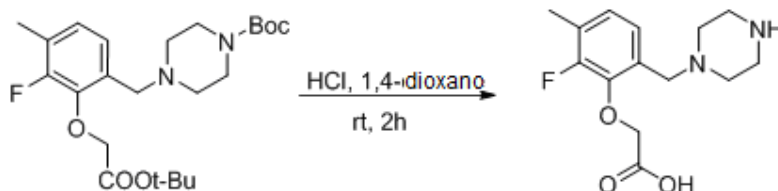


Se cargó un matraz con 2-(6-bromo-2-fluoro-3-metilfenoxi)acetato de tert-butilo (900 mg, 2.82 mmol, 1.00 equiv), 1,4-dioxano (10 mL), agua (2 mL), ((4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)trifluoroborato de potasio (1004 mg, 3.38 mmol, 1.20 equiv), acetato de paladio (21.0 mg, 0.0850 mmol, 0.03 equiv), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (81.0 mg, 0.170 mmol, 0.06 equiv), y carbonato de cesio (2770 mg, 8.50 mmol, 3.00 equiv) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a 80°C y se inactivó con agua (30 mL), como se describe en el Ejemplo 19, Etapa 1. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 1.00 g (81% de rendimiento) de 4-(2-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetoxi)-3-fluoro-4-metilbencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo. LCMS (ESI, m/z): 439 $[M+H]^+$.

15

20

Etapa 3: Síntesis de ácido 2-(2-fluoro-3-metil-6-(piperazin-1-ilmetil)fenoxi)acético

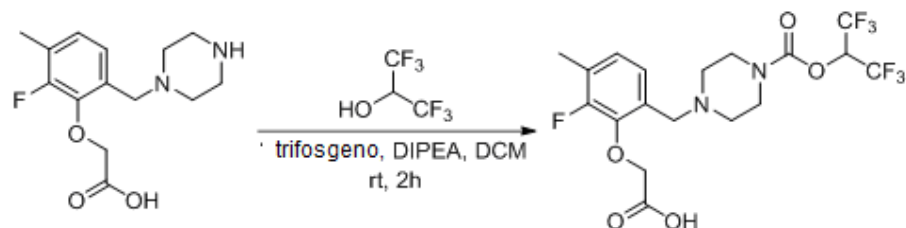


Se cargó un matraz con 4-(2-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetoxi)-3-fluoro-4-metilbencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (650 mg, 1.48 mmol, 1.00 equiv), 1,4-dioxano (10 mL), y ácido clorhídrico concentrado (2 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida como se describe en el Ejemplo 3, Etapa 4 para proporcionar 417 mg (cuantitativo) de ácido 2-(2-fluoro-3-metil-6-(piperazin-1-ilmetil)fenoxi)acético. LCMS (ESI, m/z): 283 $[M+H]^+$

25

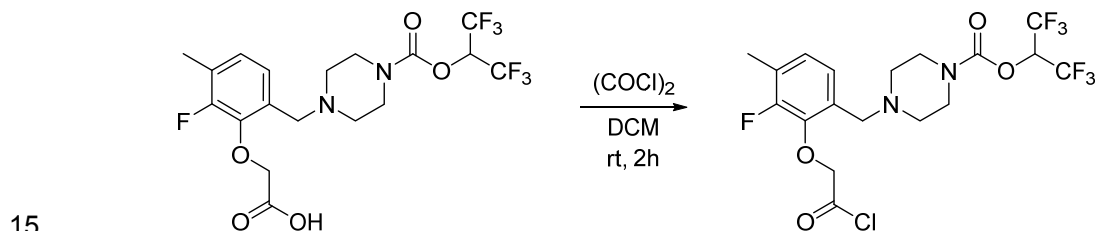
Etapa 4: Síntesis de ácido 2-(2-fluoro-6-(((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-3-metilfenoxi)acético

30



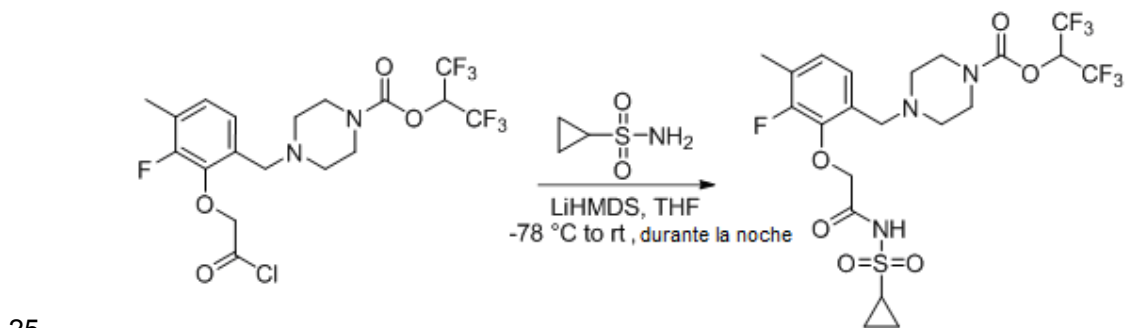
Se cargó un matraz con trifosgeno (220 mg, 0.740 mmol, 0.50 equiv), DCM (10 mL), y 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (497 mg, 2.96 mmol, 2.00 equiv). Se agregó DIPEA (573 mg, 4.43 mmol, 3.00 equiv) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de la adición de ácido 2-(2-fluoro-3-metil-6-(piperazin-1-ilmetil)fenoxi)acético (417 mg, 1.48 mmol, 1.00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se inactivó con solución de NaHCO₃ saturada (30 mL) bajo nitrógeno, como se describe en el Ejemplo 1, Etapa 1. El producto crudo (300 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 400 mg (57% de rendimiento) de ácido 2-(2-fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-3-metilfenoxi)acético. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 6.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.79 - 5.73 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.82 (br s, 4H), 3.73 (s, 2H), 2.78 (br s, 4H), 2.31 (s, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 477 [M+H]⁺.

Etapa 5: Síntesis de 4-(2-(2-cloro-2-oxoetoxi)-3-fluoro-4-metilbencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



Se cargó un matraz con ácido 2-(2-fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-3-metilfenoxi)acético (300 mg, 0.630 mmol, 1.00 equiv), y se agregó DCM (10 mL). Se agregó dicloruro de oxalilo (234 mg, 1.86 mmol, 3.00 equiv) a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 311 mg (crudo) de 4-(2-(2-cloro-2-oxoetoxi)-3-fluoro-4-metilbencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo.

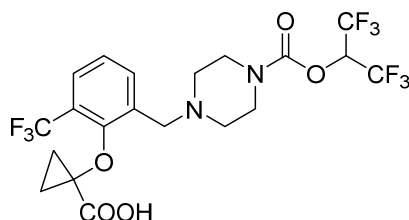
Etapa 6: Síntesis de 4-(2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-2-oxoetoxi)-3-fluoro-4-metilbencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



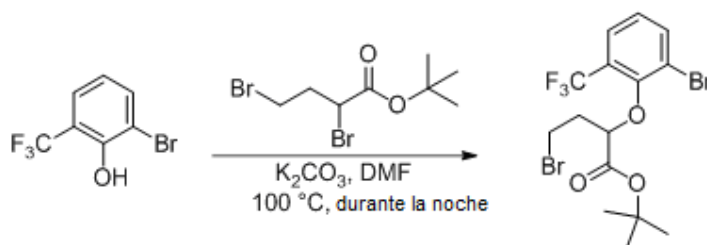
Se cargó un matraz con ciclopropanosulfonamida (229 mg, 1.89 mmol, 3.00 equiv), y THF (10 mL) bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió a -78°C y se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (2.52 mL, 2.52 mmol, 4.00 equiv, 1M en tetrahidrofurano en forma de gotas a -78°C. La mezcla se agitó durante 30 min a -78°C antes de la adición en forma de gotas de 4-(2-(2-cloro-2-oxoetoxi)-3-fluoro-4-metilbencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (311 mg, 0.630 mmol, 1.00 equiv) durante 10 min a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con solución de NH₄Cl saturada (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se

secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo (200 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 77.6 mg (21% de rendimiento) de 4-(2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-2-oxoetoxi)-3-fluoro-4-metilbencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. ¹H RMN (300MHz, Cloroformo-*d*) δ 6.94 - 6.84 (m, 2H), 5.78 - 5.69 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.61 (br s, 6H), 3.02 - 2.96 (m, 1H), 2.56 - 2.55 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.39 - 1.38 (m, 2H), 1.17 - 1.10 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 580 [M+H]⁺.

Ejemplo 22: ácido 1-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-6-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxílico

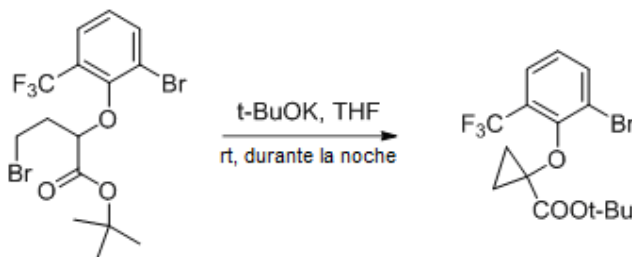


Etapla 1: Síntesis de 4-bromo-2-(2-bromo-6-(trifluorometil)fenoxi)butanoato de tert-butilo



Se cargó un matraz de fondo redondo con 2-bromo-6-(trifluorometil)fenol (0.500 g, 2.07 mmol, 1.00 equiv), 2,4-dibromobutanoato de tert-butilo (1.25 g, 4.14 mmol, 2.00 equiv), carbonato de potasio (0.857 g, 6.21 mmol, 3.00 equiv) y DMF (15 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100°C y se inactivó con agua (10 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc(3 x 20 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 0.200 g (21% de rendimiento) de 4-bromo-2-(2-bromo-6-(trifluorometil)fenoxi)butanoato de tert-butilo. LCMS (ESI, *m/z*): 461 [M+H]⁺.

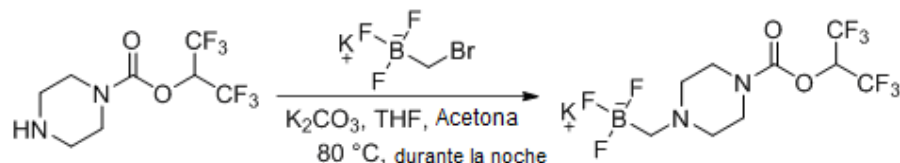
Etapla 2: Síntesis de 1-(2-bromo-6-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxilato de tert-butilo



Se cargó un matraz de fondo redondo con 4-bromo-2-(2-bromo-6-(trifluorometil)fenoxi)butanoato de tert-butilo (1.50 g, 3.26 mmol, 1.00 equiv), tert-butoxido de potasio (0.730 g, 6.52 mmol, 2.00 equiv) y THF (20 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30

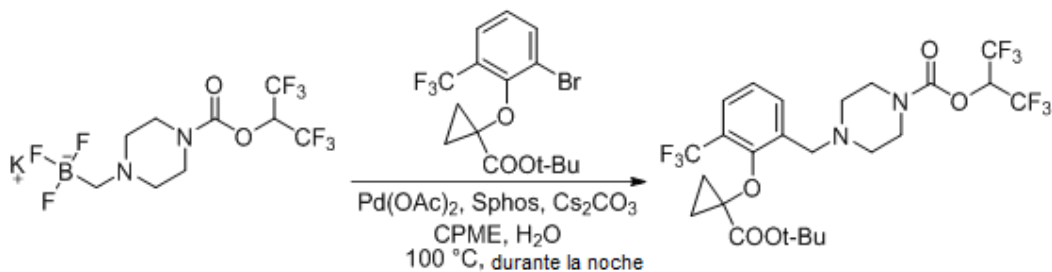
mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (40 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 0.600 g (49% de rendimiento) de 1-(2-bromo-6-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxilato de tert-butilo. LCMS (ESI, *m/z*): 381 [M+H]⁺.

Etapas 3: Síntesis de trifluoro((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)borato de potasio



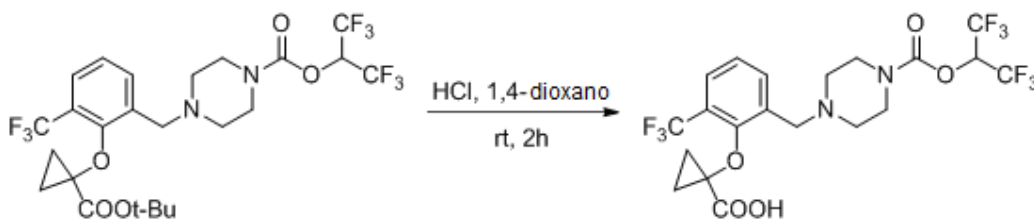
- Se cargó un matraz de fondo redondo con piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (7.30 g, 26.1 mmol, 1.00 equiv, Ejemplo 1, Etapa 2), (bromometil)trifluoroboranuida de potasio (5.30 g, 26.1 mmol, 1.00 equiv) y THF (120 mL) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante la noche a 80°C y se concentró bajo presión reducida. Se agregaron carbonato de potasio (3.56 g, 26.1 mmol, 1.00 equiv) y acetona (150 mL), y la solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente antes de dilución con acetona (400 mL). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 10.1 g (97% de rendimiento) de trifluoro((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)borato de potasio. ¹H RMN (300MHz, Cloroformo-*d*) δ 6.56 - 6.45 (m, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 4H), 2.28 - 2.22 (m, 4H), 1.28 - 1.22 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 361 [M-K]⁻.

Etapas 4: Síntesis de 4-(2-(1-(tert-butoxicarbonil)ciclopropoxi)-3-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



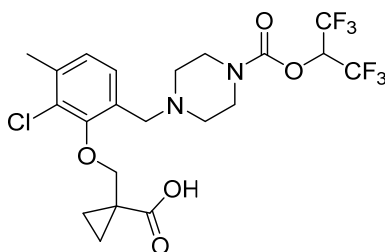
- Se cargó un matraz de fondo redondo con 1-(2-bromo-6-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxilato de tert-butilo (500 mg, 1.31 mmol, 1.00 equiv), trifluoro((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)borato de potasio (632 mg, 1.58 mmol, 1.20 equiv), acetato de paladio (20.2 mg, 0.0660 mmol, 0.05 equiv), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (54.3 mg, 0.132 mmol, 0.10 equiv), carbonato de cesio (1.28 g, 3.93 mmol, 3.00 equiv), éter de ciclopentil metilo (10 mL), y agua (2 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100°C y se inactivó con agua (10 mL). La solución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 90.0 mg (12% de rendimiento) de 4-(2-(1-(tert-butoxicarbonil)ciclopropoxi)-3-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. LCMS (ESI, *m/z*): 595 [M+H]⁺.

Etapa 5: Síntesis de ácido 1-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-6-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxílico



Se cargó un matraz de fondo redondo con 4-(2-(1-(tert-butoxicarbonil)ciclopropoxi)-3-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (90.0 mg, 0.150 mmol, 1.00 equiv), 1,4-dioxano (5 mL), y ácido clorhídrico concentrado (2 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en solución de NaHCO₃ saturada (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo (78 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para producir 4.7 mg (6% de rendimiento) de ácido 1-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-6-(trifluorometil)fenoxi)ciclopropano-1-carboxílico. ¹H RMN (400MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.31 - 6.11 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.61 - 3.50 (m, 4H), 2.62 - 2.45 (m, 4H), 1.38 (br s, 2H), 0.98 - 0.94 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 539 [M+H]⁺.

Ejemplo 23: ácido 1-((2-Cloro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-3-metilfenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico



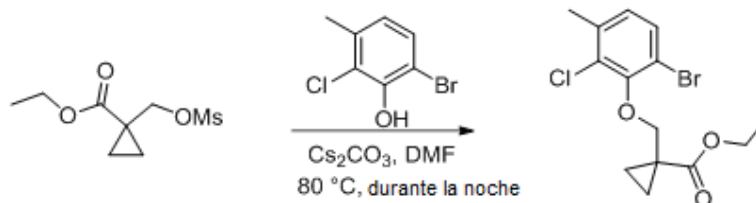
Etapa 1: Síntesis de 1-(((metilsulfonil)oxi)metil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo



Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 mL con 1-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (1.91 g, 13.3 mmol, 1.00 equiv), TEA (4.03 g, 39.9 mmol, 3.00 equiv), y DCM (40 mL). Se agregó cloruro de metanosulfonilo (2.27 g, 20.0 mmol, 1.50 equiv) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de detener con NH₄Cl saturado (30 mL). La solución resultante se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ saturado (30 mL) y solución salina (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 2.83 g (crudo) de 1-(((metilsulfonil)oxi)metil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo.

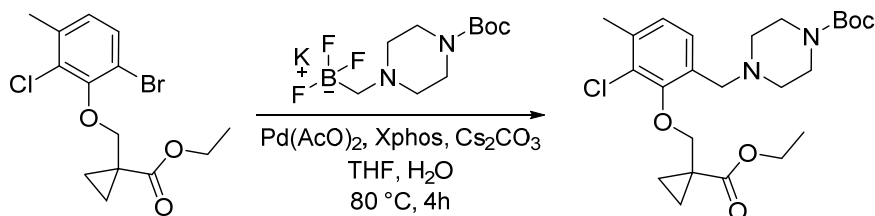
Etapa 2: Síntesis de 1-((6-bromo-2-cloro-3-metilfenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxilato de

etilo



5

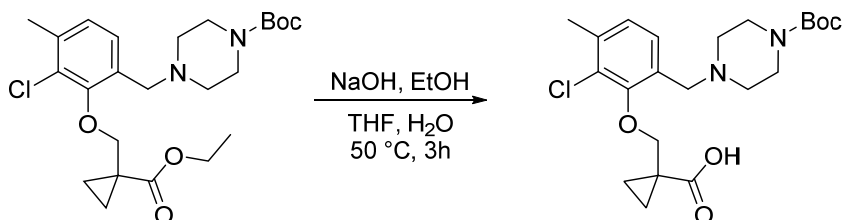
Etapa 3: Síntesis de 4-(3-cloro-2-((1-(etoxicarbonil)ciclopropil)metoxi)-4-metilbencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



15

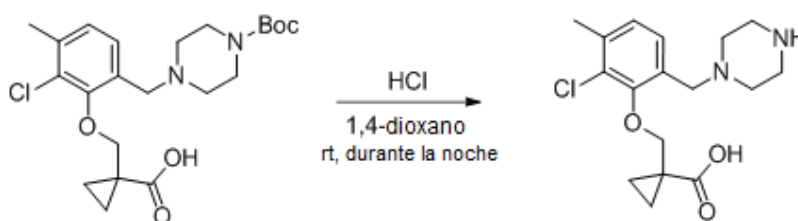
20

30



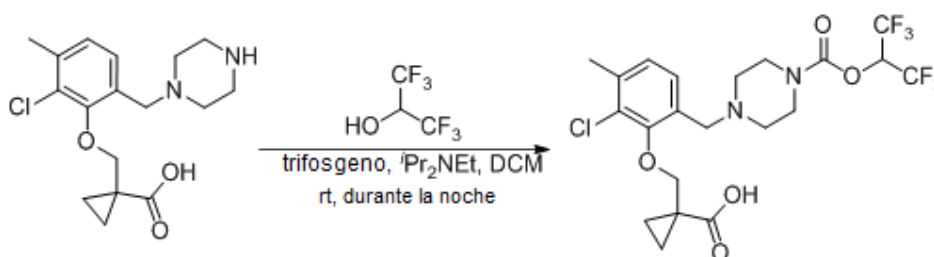
Se cargó un matraz de fondo redondo con 4-(3-cloro-2-((1-(etoxicarbonil)ciclopropil)metoxi)-4-metilbencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (700 mg, 1.50 mmol, 1.00 equiv), tetrahidrofurano (3 mL), etanol (3 mL), agua (5 mL), e hidróxido de sodio (600 mg, 15.0 mmol, 10.0 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 50°C. El valor del pH de la solución se ajustó a 5 con ácido clorhídrico (1 mol/L). La solución resultante se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 610 mg (93% de rendimiento) de ácido 1-((6-((4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-2-cloro-3-metilfenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico. LCMS (ESI, *m/z*): 439 [M+H]⁺.

Etapa 5: Síntesis de ácido 1-((2-cloro-3-metil-6-(piperazin-1-ilmetil)fenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico



Se cargó un matraz de fondo redondo con ácido 1-((6-((4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-2-cloro-3-metilfenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico (630 mg, 1.44 mmol, 1.00 equiv), 1,4-dioxano (10 mL), y ácido clorhídrico concentrado (3 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 600 mg (crudo) de ácido 1-((2-cloro-3-metil-6-(piperazin-1-ilmetil)fenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico. LCMS (ESI, *m/z*): 339 [M+H]⁺.

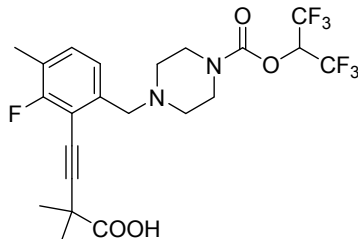
Etapa 6: Síntesis de ácido 1-((2-Cloro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-3-metilfenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico



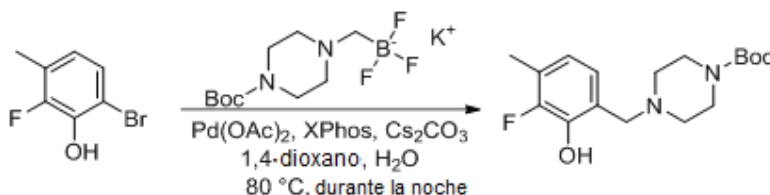
Se cargó un matraz de fondo redondo con trifosgeno (270 mg, 0.910 mmol, 0.70 equiv), diclorometano (10 mL), y 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (437 mg, 2.60 mmol, 2.00 equiv). Se agregó N,N-Diisopropiletilamina (503 mg, 3.90 mmol, 3.00 equiv) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de la adición de ácido 1-((2-cloro-3-metil-6-(piperazin-1-ilmetil)fenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico (440 mg, 1.30 mmol, 1.00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con NaHCO₃ saturado (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo (200 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 155 mg (22% de rendimiento) de ácido 1-((2-cloro-3-metil-6-(piperazin-1-ilmetil)fenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico. ¹H RMN (300MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.18 - 6.09 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.63 - 3.54 (m, 4H), 2.69 - 2.68 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.32 - 1.28 (m, 2H), 1.11 - 1.08 (m, 2H).

LCMS (ESI, m/z): 533 $[M+H]^+$.

Ejemplo 24: ácido 4-(2-Fluoro-6-(((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-3-metilfenil)-2,2-dimetilbut-3-inoico

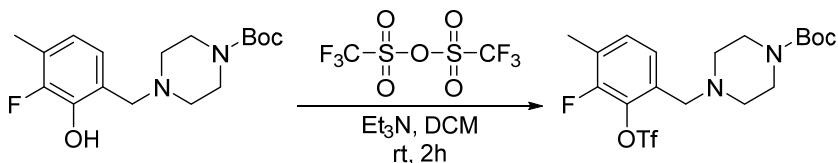


- 5 Etapa 1: Síntesis de 4-(3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



- Se cargó un matraz de fondo redondo con 6-bromo-2-fluoro-3-metilfenol (2.00 g, 9.75 mmol, 1.00 equiv), 4-[(tert-butoxi)carbonil]piperazin-1-ilmetil)trifluoroboranuida de potasio (3.90 g, 12.7 mmol, 1.30 equiv), acetato de paladio (0.439 g, 1.96 mmol, 0.20 equiv), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (1.87 g, 3.93 mmol, 0.40 equiv, Xphos), carbonato de cesio (9.59 g, 29.4 mmol, 3.00 equiv), 1,4-dioxano (20 mL), y agua (4 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80°C y se inactivó con agua (20 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc(3 x 30 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (1 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 2.20 g (70% de rendimiento) de 4-(3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo. LCMS (ESI, m/z): 325 $[M+H]^+$.

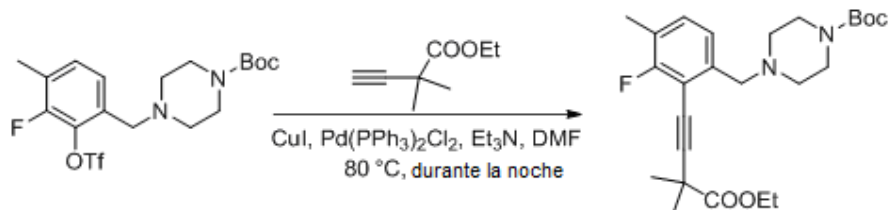
- 20 Etapa 2: Síntesis de 4-(3-fluoro-4-metil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



- Se cargó un matraz de fondo redondo con 4-(3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (2.00 g, 6.17 mmol, 1.00 equiv), TEA (1.87 g, 18.5 mmol, 3.00 equiv), y DCM (40 mL). Se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (2.61 g, 9.25 mmol, 1.50 equiv) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente antes de detener con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 50 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (1 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 1.80 g (64% de rendimiento) de 4-(3-fluoro-4-metil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo. LCMS (ESI, m/z):

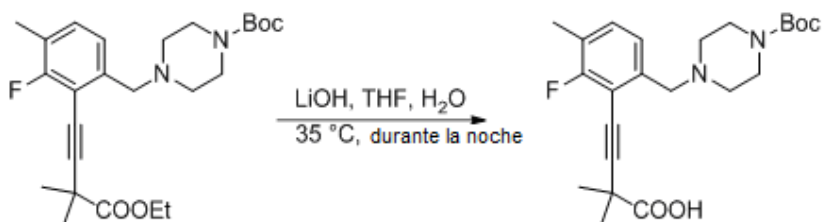
457 [M+H]⁺.

Etapa 3: Síntesis de 4-(2-(4-etoxi-3,3-dimetil-4-oxobut-1-in-1-il)-3-fluoro-4-metilbencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

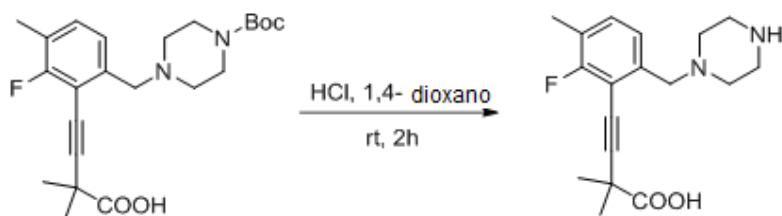


- 5 Se cargó un matraz de fondo redondo con 4-(3-fluoro-4-metil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (850 mg, 1.86 mmol, 1.00 equiv), 2,2-dimetilbut-3-inoato de etilo (522 mg, 3.72 mmol, 2.00 equiv), yoduro de cobre (I) (70.8 mg, 0.370 mmol, 0.20 equiv), cloruro bis(trifenilfosfina)paladio(II) (130 mg, 0.190 mmol, 0.10 equiv), TEA (565 mg, 5.58 mmol, 3.00 equiv), y DMF (10 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80°C y se inactivó con agua (20 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc(3 x 30 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (1 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 100 mg (12% de rendimiento) de 4-(2-(4-etoxi-3,3-dimetil-4-oxobut-1-in-1-il)-3-fluoro-4-metilbencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo. LCMS (ESI, *m/z*): 447 [M+H]⁺.

Etapa 4: Síntesis de ácido 4-(6-((4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-2-fluoro-3-metilfenil)-2,2-dimetilbut-3-inoico

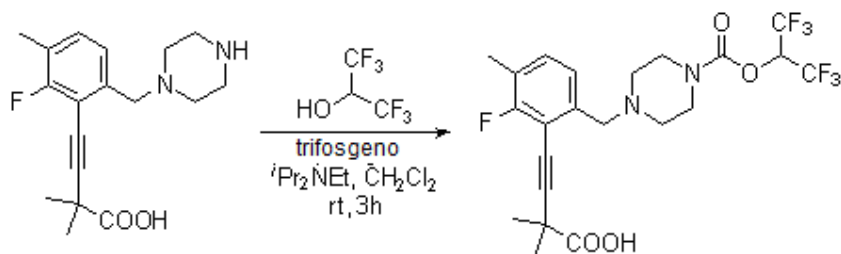


- 20 Se cargó un matraz de fondo redondo con 4-(2-(4-etoxi-3,3-dimetil-4-oxobut-1-in-1-il)-3-fluoro-4-metilbencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 0.224 mmol, 1.00 equiv), hidróxido de litio (322 mg, 13.4 mmol, 60.00 equiv), tetrahidrofurano (5 mL), y agua (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 35°C y se inactivó con agua (10 mL), antes del ajuste del valor del pH a pH 6 con ácido clorhídrico (1M). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 15 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (1 x 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 90.0 mg (96% de rendimiento) de ácido 4-(6-((4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-2-fluoro-3-metilfenil)-2,2-dimetilbut-3-inoico. LCMS (ESI, *m/z*): 419 [M+H]⁺.
- 25
- 30 Etapa 5: Síntesis de ácido 4-(2-fluoro-3-metil-6-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-2,2-dimetilbut-3-inoico



Se cargó un matraz de fondo redondo con ácido 4-(6-((4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-il)metil)-2-fluoro-3-metilfenil)-2,2-dimetilbut-3-inoico (90.0 mg, 0.220 mmol, 1.00 equiv), 1,4-dioxano (8 mL), y ácido clorhídrico concentrado (1 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 100 mg (crudo) de ácido 4-(2-fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-3-metilfenil)-2,2-dimetilbut-3-inoico. LCMS (ESI, m/z): 319 $[M+H]^+$.

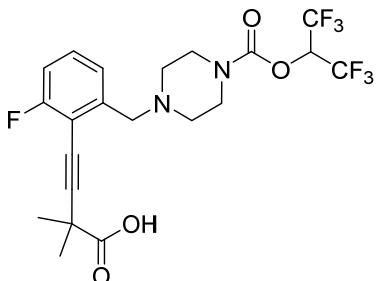
Etapa 6: Síntesis de ácido 4-(2-Fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-3-metilfenil)-2,2-dimetilbut-3-inoico



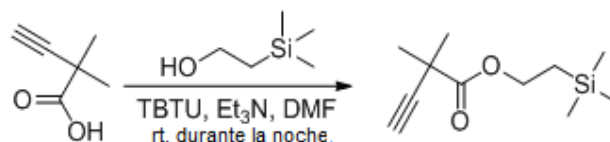
10

Se cargó un matraz de fondo redondo con trifosgeno (42.5 mg, 0.143 mmol, 0.70 equiv) y DCM (10 mL). Se agregaron 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ol (85.8 mg, 0.510 mmol, 2.50 equiv) y DIPEA (105 mg, 0.816 mmol, 4.00 equiv) secuencialmente a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de la adición de ácido 4-(2-fluoro-3-metil-6-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-2,2-dimetilbut-3-inoico (65.0 mg, 0.204 mmol, 1.00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se inactivó con agua (10 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 15 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (1 x 40 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo (200 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para producir 34.2 mg (33% de rendimiento) de ácido 4-(2-Fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-3-metilfenil)-2,2-dimetilbut-3-inoico. ¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.23 - 7.13 (m, 2H), 6.20 - 6.11 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.63 - 3.60 (m, 4H), 2.68 - 2.67 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.58 (s, 6H). LCMS (ESI, m/z): 513 $[M+H]^+$.

25 Ejemplo 25: ácido 4-(2-Fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-2,2-dimetilbut-3-inoico

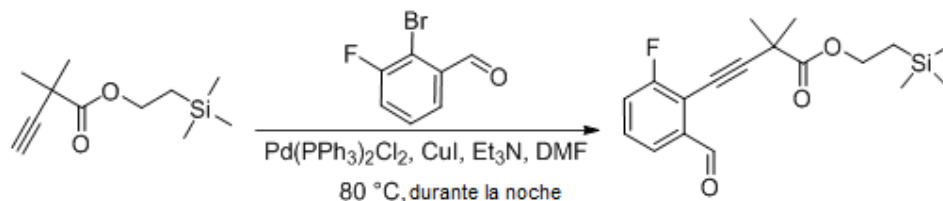


Etapa 1: Síntesis de 2,2-dimetilbut-3-inoato de 2-(trimetilsilil)etilo



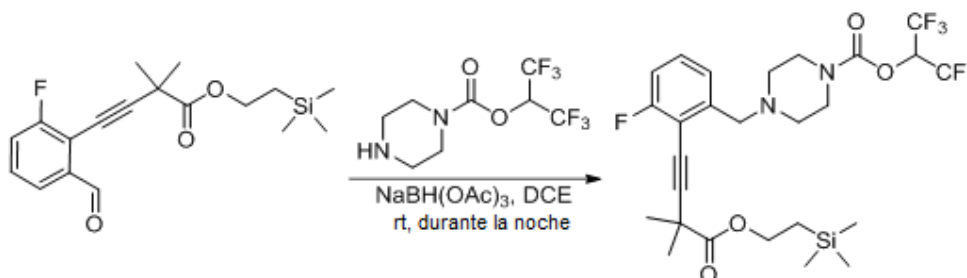
Se cargó un matraz de fondo redondo con ácido 2,2-dimetilbut-3-inoico (1.00 g, 8.93 mmol, 1.00 equiv), 2-(trimetilsilil)etan-1-ol (1.05 g, 8.93 mmol, 1.00 equiv),
 5 tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (3.72 g, 11.6 mmol, 1.30 equiv), TEA (1.81 g, 17.9 mmol, 2.00 equiv), y DMF (10 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con éter de etilo (30 mL), y la solución resultante se lavó con agua (1 x 30 mL) y solución salina (1 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 1.30 g (69% de rendimiento) de 2,2-dimetilbut-3-inoato de 2-(trimetilsilil)etilo como aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4.28 - 4.22 (m, 2H), 2.27 (s, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.08 - 1.02 (m, 2H), 0.07 (s, 9H).

Etapa 2: Síntesis de 4-(2-fluoro-6-formilfenil)-2,2-dimetilbut-3-inoato de 2-(trimetilsilil)etilo



Se cargó un matraz de fondo redondo con 2-bromo-3-fluorobenzaldehído (300 mg, 1.49 mmol, 1.00 equiv), 2,2-dimetilbut-3-inoato de 2-(trimetilsilil)etilo (475 mg, 2.24 mmol, 1.50 equiv), cloruro bis(trifenilfosfina)paladio(II) (52.3 mg, 0.0745 mmol, 0.05 equiv), yoduro de cobre (I) (28.3 mg, 0.149 mmol, 0.10 equiv), TEA (451 mg, 4.46 mmol, 3.00 equiv), y DMF (10 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80 °C y luego se inactivó con agua (10 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 15 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (1 x 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 340 mg (72% de rendimiento) de 4-(2-fluoro-6-formilfenil)-2,2-dimetilbut-3-inoato de 2-(trimetilsilil)etilo. LCMS (ESI, *m/z*): 357 [M+Na]⁺.

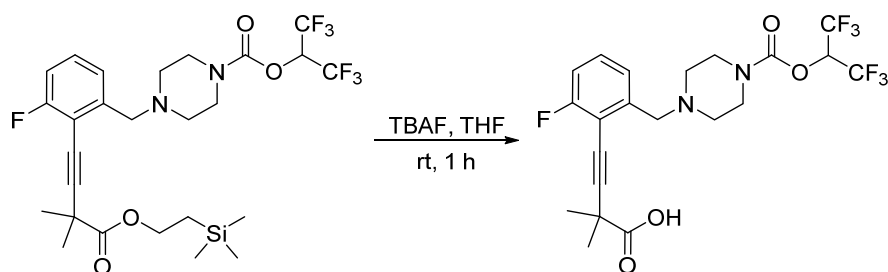
Etapa 3: Síntesis de 4-(2-(3,3-dimetil-4-oxo-4-(2-(trimetilsilil)etoxi)but-1-in-1-il)-3-fluorobencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



Se cargó un matraz de fondo redondo con 4-(2-fluoro-6-formilfenil)-2,2-dimetilbut-3-inoato de 2-(trimetilsilil)etilo (334 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv), piperazina-1-carboxilato de

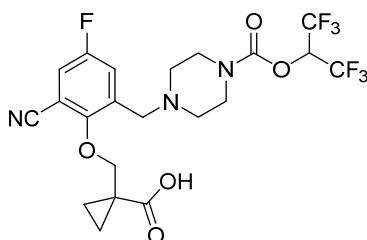
1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (364 mg, 1.30 mmol, 1.30 equiv), y DCE (15 mL). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (848 mg, 4.00 mmol, 4.00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se inactivó con agua (10 mL). La
 5 mezcla se extrajo con DCM (3 x 15 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (1 x 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 350 mg (59% de rendimiento) de 4-(2-(3,3-dimetil-4-oxo-4-(2-(trimetilsilil)etoxi)but-1-in-1-il)-3-fluorobencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. LCMS (ESI, *m/z*): 599 [M+H]⁺.

Etapa 4: Síntesis de ácido 4-(2-Fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-2,2-dimetilbut-3-inoico

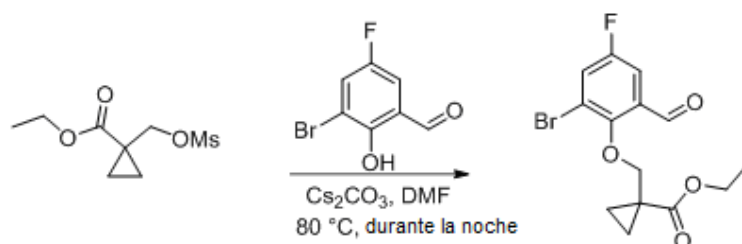


Se cargó un matraz de fondo redondo con 4-(2-(3,3-dimetil-4-oxo-4-(2-(trimetilsilil)etoxi)but-1-in-1-il)-3-fluorobencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (350 mg, 0.584 mmol, 1.00 equiv), fluoruro de tetrabutilamonio (0.9 mL, 1M en tetrahidrofurano, 0.900 mmol, 1.50 equiv), y THF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se inactivó con agua (10 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 15 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (1 x 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo (280 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para producir 107.6 mg (37% de rendimiento) de ácido 4-(2-Fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-2,2-dimetilbut-3-inoico. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 6.17 - 6.10 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.62 - 3.57 (m, 4H), 2.62 (br s, 4H), 1.56 (s, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 499 [M+H]⁺.

Ejemplo 26: ácido 1-((2-Ciano-4-fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico

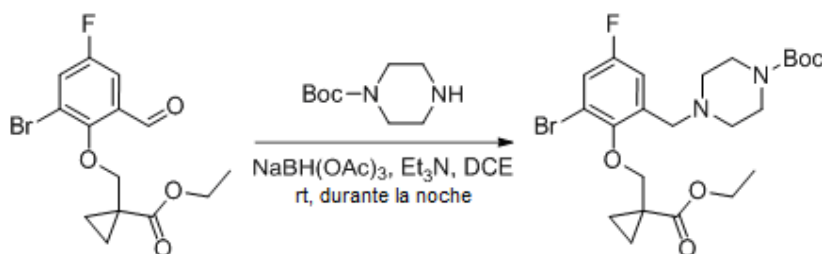


Etapa 1: Síntesis de 1-((2-bromo-4-fluoro-6-formilfenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo



Se cargó un matraz de fondo redondo con 3-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (1.00 g, 4.59 mmol, 1.00 equiv), 1-[(metanosulfonyloxi)metil]ciclopropano-1-carboxilato de etilo (1.53 g, 6.88 mmol, 1.50 equiv), carbonato de cesio (4.49 g, 13.8 mmol, 3.00 equiv), y DMF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80°C y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 0.600 g (38% de rendimiento) de 1-(2-bromo-4-fluoro-6-formilfenoximetil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo. LCMS (ESI, *m/z*): 345 [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis de 4-(3-bromo-2-((1-(etoxicarbonil)ciclopropil)metoxi)-5-fluorobencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



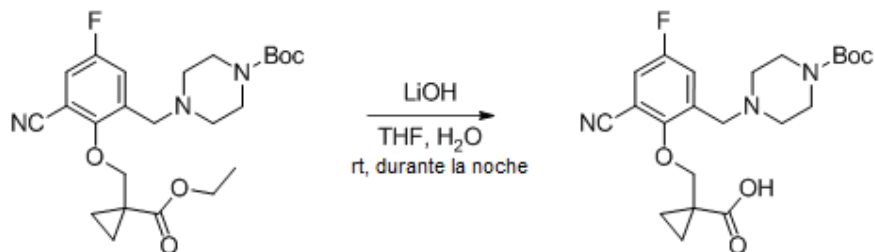
Se cargó un matraz de fondo redondo con 1-(2-bromo-4-fluoro-6-formilfenoximetil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (600 mg, 1.74 mmol, 1.00 equiv), TEA (527 mg, 5.22 mmol, 3.00 equiv), piperazina-1-carboxilato de tert-Butilo (390 mg, 2.09 mmol, 1.20 equiv), y DCE (10 mL). La solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (1110 mg, 5.22 mmol, 3.00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 540 mg (60% de rendimiento) de 4-(3-bromo-2-((1-(etoxicarbonil)ciclopropil)metoxi)-5-fluorobencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo. LCMS (ESI, *m/z*): 515 [M+H]⁺.

Etapas 3: Síntesis de 4-(3-ciano-2-((1-(etoxicarbonil)ciclopropil)metoxi)-5-fluorobencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



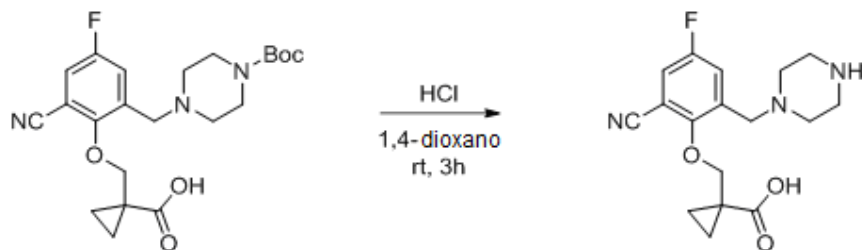
Se cargó un matraz de fondo redondo con 4-(3-bromo-2-((1-(etoxicarbonil)ciclopropil)metoxi)-5-fluorobencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (240 mg, 0.470 mmol, 1.00 equiv), cianuro de zinc (108 mg, 0.940 mmol, 2.00 equiv), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (58.0 mg, 0.0500 mmol, 0.10 equiv), y DMF (10 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 120°C y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 125 mg (58% de rendimiento) de 4-(3-ciano-2-((1-(etoxicarbonil)ciclopropil)metoxi)-5-fluorobencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo. LCMS (ESI, *m/z*): 462 [M+H]⁺.

Etapa 4: Síntesis de ácido 1-((2-((4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-6-ciano-4-fluorofenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico



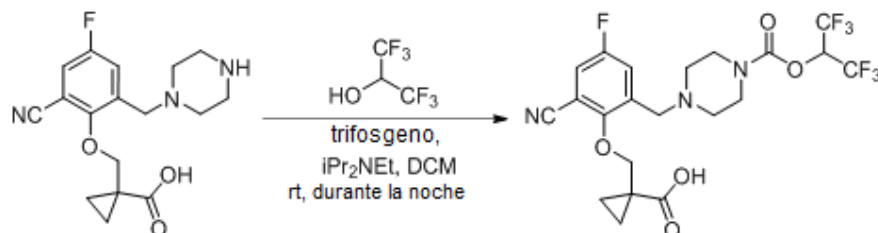
Se cargó un matraz de fondo redondo con 4-(3-ciano-2-((1-(etoxicarbonil)ciclopropil)metoxi)-5-fluorobencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (125 mg, 0.270 mmol, 1.00 equiv), hidróxido de litio (130 mg, 5.43 mmol, 20.0 equiv), THF (5 mL), y agua (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El valor del pH de la solución se ajustó a 5 con ácido clorhídrico (1 mol/L). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 110 mg (94% de rendimiento) de ácido 1-((2-((4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-6-ciano-4-fluorofenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico. LCMS (ESI, *m/z*): 434 [M+H]⁺.

Etapa 5: Síntesis de ácido 1-((2-ciano-4-fluoro-6-(piperazin-1-ilmetil)fenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico



Se cargó un matraz de fondo redondo con ácido 1-((2-((4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-6-ciano-4-fluorofenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico (160 mg, 0.370 mmol, 1.00 equiv), ácido clorhídrico concentrado (2 mL), y 1,4-dioxano (8 mL). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 123 mg (cuantitativo) de ácido 1-((2-ciano-4-fluoro-6-(piperazin-1-ilmetil)fenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico. LCMS (ESI, m/z): 334 $[M+H]^+$.

Etapas 6: Síntesis de ácido 1-((2-Ciano-4-fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico

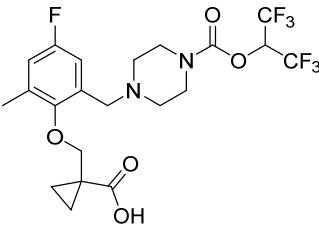
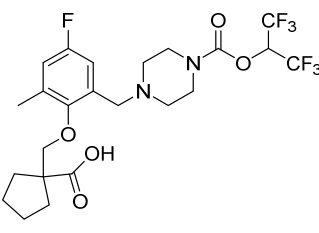
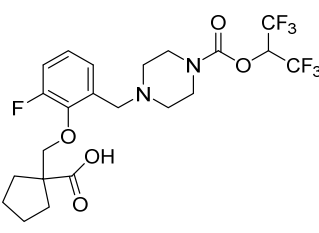
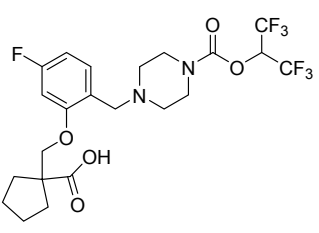
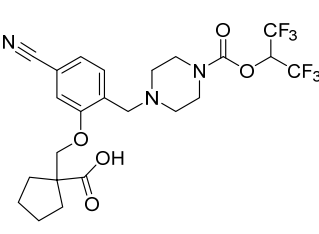
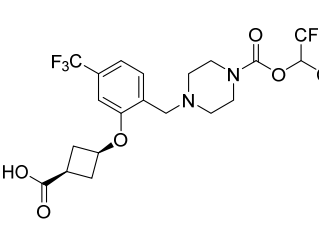


- Se cargó un matraz de fondo redondo con trifosgeno (77.0 mg, 0.260 mmol, 0.700 equiv), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (124 mg, 0.740 mmol, 2.00 equiv), y DCM (5 mL). Se agregó N,N-Diisopropiletilamina (143 mg, 1.11 mmol, 3.00 equiv) a 0°C y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de la adición de ácido 1-((2-ciano-4-fluoro-6-(piperazin-1-ilmetil)fenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico (123 mg, 0.370 mmol, 1.00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo (250 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para producir 39.9 mg (21% de rendimiento) de ácido 1-((2-Ciano-4-fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 5.81 - 5.73 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.61 - 3.60 (m, 4H), 2.56 - 2.53 (m, 4H), 1.57 - 1.54 (m, 2H), 1.32 - 1.29 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 528 $[M+H]^+$.
- Ejemplos 27-56: Se prepararon los Ejemplos 27-56 mediante procedimientos similares como se describe en los Ejemplos 1-26.

Ej	Nombre	Estructura	RMN (¹ H RMN, 300 MHz o 400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>)	MS $[M+H]^+$
27	ácido 1-((2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico		(Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7.53 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 2H), 6.16 - 6.10 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.65 - 3.62 (m, 4H), 2.70 - 2.67 (m, 4H), 1.33 - 1.30 (m, 2H), 1.05 - 1.02 (m, 2H)	553.4

28	ácido 1-((3-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico		(Metanol- d_4) δ 7.22 - 7.13 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.17 - 6.09 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.58 - 3.55 (m, 6H), 2.49 - 2.48 (m, 4H), 1.34 - 1.25 (m, 2H), 1.07 - 1.03 (m, 2H)	553.5
29	ácido 1-((2-fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-3-metilfenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico		(Metanol- d_4) δ 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.21 - 6.10 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.68 (br s, 4H), 2.75 - 2.67 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.25 - 1.22 (m, 2H), 0.94 - 0.92 (m, 2H)	517.1
30	ácido 1-((2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-6-(trifluorometil)fenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico		(Metanol- d_4) δ 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.19 - 6.11 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.61 (br s, 4H), 2.63 (br s, 4H), 1.35 - 1.32 (m, 2H), 1.14 - 1.04 (m, 2H)	553.2
31	4-(3-fluoro-4-metil-2-((1-((metilsulfonil)carbamoil)ciclopropil)metoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo		6.97-6.91 (μ , 2H), 5.80-5.70 (μ , 1H), 4.11 (σ , 2H), 3.49 ($\beta\sigma$ 6H), 3.34 (σ , 3H), 2.48 (δ , ϑ = 5.0 Hz, 4H), 2.28 (σ , 3H), 1.54-1.50 (μ , 2H) 1.01-0.97 μ , 2H)	594.2
32	ácido 1-((2-fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-3-metilfenoxi)metil)ciclo pentano-1-carboxílico		(Metanol- d_4) δ 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.20 - 6.10 (m, 1H), 4.16 (s 2H), 3.68 (s, 2H), 3.60 (br s, 4H), 2.61 - 2.59 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.20 - 2.16 (m, 2H), 1.82 - 1.75 (br s, 6H)	544.9

33	ácido 1-((2,3-difluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico		δ 7.02 - 6.96 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 1H), 5.76 - 5.66 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.59 (br s, 4H), 2.59 (br s, 4H), 1.46 - 1.42 (m, 2H), 1.09 - 1.01 (m, 2H)	520.8
34	ácido 1-((4,5-difluoro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico		(Metanol- d_4) δ 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.21 - 6.12 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.69 (br s, 4H), 2.72 - 2.68 (m, 4H), 1.36 - 1.32 (m, 2H), 1.06 - 1.02 (m, 2H)	521.1
35	ácido 1-((5-ciano-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico		δ 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.80 - 5.70 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.61 - 3.56 (m, 6H), 2.51 (br s, 4H), 1.47 (br s, 2H), 1.12 (br s, 2H)	510.1
36	ácido 1-((2-ciano-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico		(Metanol- d_4) δ 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.20 - 6.11 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.62 (br s, 4H), 2.63 - 2.62 (m, 4H), 1.40 - 1.36 (m, 2H), 1.21 - 1.17 (m, 2H)	510.2
37	ácido 1-((2,3-difluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)metil)clopentano-1-carboxílico		δ 6.97 - 6.93 (m, 1H), 6.92 - 6.80 (m, 1H), 5.76 - 5.65 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.55 (br s, 4H), 2.52 (br s, 4H), 2.20 - 2.18 (m, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 6H)	549.1
38	ácido 1-((3-fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-2-metilfenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico		δ 7.10 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.76 - 5.68 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.77 (br s, 4H), 2.64 - 2.62 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.50 - 1.44 (m, 2H), 1.09 - 1.06 (m, 2H)	517

39	ácido 1-((4-fluoro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-6-metilfenoxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico		δ 6.92 - 6.84 (m, 2H), 5.77 - 5.71 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.91 (br s, 2H), 3.61 (br s, 4H), 2.60 (br s, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.46 (br s, 2H), 1.07 (br s, 2H)	517.1
40	ácido 1-((4-fluoro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-6-metilfenoxi)metil)ciclo pentano-1-carboxílico		δ 6.93 - 6.90 (m, 1H), 6.84 - 6.82 (m, 1H), 5.79 - 5.72 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.59 - 3.58 (m, 4H), 2.54 - 2.47 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.26 - 2.23 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 6H)	545.2
41	ácido 1-((2-fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)metil)ciclopentano-1-carboxílico		δ 7.10 - 6.97 (m, 3H), 5.78 - 5.63 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.60 - 3.58 (m, 4H), 2.59 - 2.56 (m, 4H), 2.23 - 2.21 (m, 2H), 1.80 - 1.73 (m, 6H)	531.2
42	ácido 1-((5-fluoro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)metil)ciclopentano-1-carboxílico		δ 7.16 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 - 6.64 (m, 2H), 5.78 - 5.71 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.66 - 3.61 (m, 6H), 2.61 (br s, 4H), 2.29 - 2.23 (m, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 6H)	531.2
43	ácido 1-((5-ciano-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)metil)ciclopentano-1-carboxílico		δ 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.76 - 5.69 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.56 - 3.49 (m, 6H), 2.48 - 2.47 (m, 4H), 2.24 - 2.22 (m, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 6H)	538.2
44	ácido (1s,3s)-3-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)ciclobutano-1-carboxílico		(Metanol- d_4) δ 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.19 - 6.09 (m, 1H), 4.78 - 4.74 (m, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 6H), 2.90 - 2.73 (m, 3H), 2.56 - 2.52 (m, 4H), 2.39 - 2.30 (m, 2H)	553.4

45	ácido (1S,3R)-3-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)c iclopentano-1-carboxílico		(Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7.58 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 2H), 6.21 - 6.17 (m, 1H), 5.08 - 5.06 (m, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 2H), 3.73 (br s, 4H), 3.98 (br s, 5H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 4H)	567.2
46	ácido (1R,3R)-3-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)c iclopentano-1-carboxílico		(Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7.66 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 2H), 6.26 - 6.18 (m, 1H), 5.12 - 5.11 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.78 (br s, 4H), 3.17 - 3.07 (m, 5H), 2.29 - 2.13 (m, 4H), 1.99 - 1.92 (m, 2H)	567.2
47	ácido (1r,3r)-3-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenoxi)c iclobutano-1-carboxílico		(Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7.59 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.19 - 6.11 (m, 1H), 5.03 - 4.95 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.61 - 3.55 (m, 4H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 2H), 2.60 - 2.44 (m, 6H)	553.2
48	ácido 4-(3-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilbut-3-inoico		(Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7.64 - 7.57 (m, 3H), 6.17 - 6.08 (m, 1H), 3.62 - 3.52 (m, 6H), 2.49 (br s, 4H), 1.55 (s, 6H)	549.4
49	ácido 2-(2-cloro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-3-metilfenoxi)acético		(Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7.21 - 7.12 (m, 2H), 6.28 - 6.20 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.90 (br s, 4H), 3.22 (br s, 4H), 2.43 (s, 3H)	493.1
50	4-(3-cloro-4-metil-2-(2-(metilsulfonamido)-2-oxoetoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo		δ 7.07 - 7.01 (m, 2H), 5.77 - 5.69 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.56 - 3.49 (m, 6H), 3.37 (s, 3H), 2.49 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 4H), 2.39 (s, 3H)	570.1

51	4-(3-cloro-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-2-oxoetoxi)-4-metilbencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo		δ 7.07 - 7.02 (m, 2H), 5.77 - 5.69 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.53 - 3.49 (m, 6H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 7H), 1.48 - 1.45 (m, 2H), 1.21 - 1.14 (m, 2H)	595.9
52	4-(4-cloro-2-(2-(metilsulfonamido)-2-oxoetoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo		δ 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.76 - 5.72 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.69 - 3.67 (m, 6H), 3.24 (s, 3H), 2.68 - 2.66 (m, 5H)	556.4
53	4-(3-cloro-4-metil-2-((1-(metilsulfonil)carbamoil)ciclopropil)metoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo		δ 7.12 - 7.05 (m, 2H), 5.78 - 5.70 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.56 - 3.53 (m, 6H), 3.34 (s, 3H), 2.50 - 2.47 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.56 - 1.52 (m, 2H), 1.07 - 1.03 (m, 2H)	609.9
54	ácido 2-(2-fluoro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-3-metilfenoxi)acético		δ 6.91 - 6.82 (m, 2H), 5.79 - 5.73 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.82 - 3.73 (m, 6H), 2.78 (br s, 4H), 2.31 (s, 3H)	477.4
55	4-(2-((1-(metilsulfonil)carbamoil)ciclopropil)metoxi)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo		δ 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.79 - 5.71 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.64 - 3.55 (m, 6H), 3.31 (s, 3H), 2.45 - 2.45 (m, 4H), 1.58 - 1.54 (m, 2H), 1.05 - 1.01 (m, 2H)	630.1
56	ácido 4-(2-cloro-6-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-2,2-dimetilbut-3-inoico		(Metanol- d_4) δ 7.40 - 7.37 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 6.17 - 6.11 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.63 - 3.58 (m, 4H), 2.65 - 2.61 (m, 4H), 1.57 (s, 6H)	515.2

II. Evaluación biológica

Los compuestos se probaron para evaluar su actividad de MAGL y de serina hidrolasa utilizando los siguientes ensayos *in vitro* e *in vivo*.

Perfil de proteínas basado en la actividad competitiva *in vitro* (humano)

- 5 Se preincubaron proteomas (corteza prefrontal humana o fracciones de la membrana celular) (50 μ L, 1.0-2.0 mg/ml de concentración de proteína total) con concentraciones variables de inhibidores a 37°C. Después de 30 minutos, se agregó FP-Rh o JW912 (1.0 μ L, 50 μ M en DMSO) y la mezcla se incubó durante otros 30 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones se inactivaron con tampón de carga de SDS (15 μ L - 4X) y se
- 10 ejecutaron en SDS-PAGE. Tras la obtención de imágenes del gel, se determinó la actividad de serina hidrolasa al medir la intensidad de las bandas de gel correspondientes a MAGL utilizando el software ImageJ 1.49k. Los datos de IC₅₀ de este ensayo se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2

Ejemplo	MAGL Humano (IC ₅₀)	Ejemplo	MAGL Humano (IC ₅₀)
1	***	29	***
2	***	30	***
3	***	31	***
4	***	32	***
5	***	33	***
6	***	34	***
7	***	35	***
8	***	36	***
9	***	37	***
10	***	38	***
11	***	39	***
12	***	40	***
13	***	41	***
14	***	42	***
15	***	43	***
16	***	44	***
17	***	45	***
18	***	46	***
19	***	47	***

20	***	48	***
21	***	49	***
22	***	50	***
23	***	51	***
24	***	52	***
25	***	53	***
26	***	54	**
27	***	55	***
28	***	56	***

*** IC₅₀ es menor de o igual a 100 nM; ** IC₅₀ es mayor de 100 nM y menor de 1 µM;

* IC₅₀ es mayor de o igual a 1 µM y menor o igual a 10 µM.

Perfil de proteínas basado en la actividad competitiva in vitro (ratón)

- 5 Se preincubaron proteomas (fracción de membrana de cerebro de ratón o lisados celulares) (50 µL, 1.0 mg/mL de concentración de proteína total) con concentraciones variables de inhibidores a 37°C. Después de 30 min, se agregó FP-Rh (1.0 µL, 50 µM en DMSO) y la mezcla se incubó durante otros 30 min a 37°C. Las reacciones se inactivaron con tampón de carga de SDS (50 µL - 4X) y se ejecutaron en SDS-PAGE. Luego de la formación de imágenes del gel, se determinó la actividad de la serina hidrolasa al medir la
- 10 intensidad de las bandas de gel correspondientes a MAGL utilizando el software ImageJ 1.49k.

Preparación de proteomas cerebrales de ratones a partir de ratones tratados con inhibidores

- 15 Los inhibidores se administraron a C57Bl/6J de tipo silvestre mediante sonda oral en un vehículo de polietilenglicol. Cada animal se sacrificó 4 h después de la administración y los proteomas cerebrales se prepararon y analizaron de acuerdo con métodos previamente establecidos (Véase Niphakis, M.J., et al. (2011) ACS Chem. Neurosci. and Long, J.Z., et al. Nat. Chem. Biol. 5: 37-44). Los datos de porcentaje de inhibición se muestran en la Tabla 3.

20 TABLA 3

Ejemplo	MGLL % de inhibición en 5 mg/kg (Ratón)	Ejemplo	MGLL % de inhibición en 5 mg/kg (Ratón)
1	NT	29	###
2	NT	30	#
3	###	31	#
4	NT	32	###
5	NT	33	NT

6	NT	34	NT
7	NT	35	NT
8	NT	36	#
9	NT	37	NT
10	NT	38	###
11	NT	39	###
12	##	40	###
13	#	41	NT
14	#	42	###
15	NT	43	NT
16	#	44	NT
17	NT	45	NT
18	NT	46	NT
19	NT	47	NT
20	NT	48	NT
21	#	49	#
22	#	50	#
23	###	51	#
24	NT	52	#
25	NT	53	#
26	#	54	NT
27	###	55	NT
28	NT	56	NT

% de inhibición: ### es $\geq 75\%$; ## está entre 25 y 75%; # es $\leq 25\%$; NT no está probado