

CICLOPROPILAMINAS COMO INHIBIDORES DE LSD1

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a inhibidores de enzimas, que modulan selectivamente la desmetilasa, y a usos para estos. Las modalidades particulares contemplan compuestos e indicaciones de enfermedades susceptibles de tratamiento mediante la modulación de la desmetilasa específica de lisina 1 (LSD1, por sus siglas en inglés).

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las modificaciones epigenéticas pueden tener un impacto sobre la variación genética pero, al desregularse, también pueden contribuir al desarrollo de diversas enfermedades (Portela, A. y M. Esteller, *Epigenetic modifications and human disease*. Nat Biotechnol, 2010. 28(10): p. 1057-68; Lund, A.H. y M. van Lohuizen, *Epigenetics and cancer*. Genes Dev, 2004. 18(19): p. 2315-35). Recientemente, estudios genómicos del cáncer en profundidad han descubierto que muchos genes reguladores epigenéticos a menudo mutan o su propia expresión es anormal en una variedad de cánceres (Dawson, M.A. y T. Kouzarides, *Cancer epigenetics: from mechanism to therapy*. Cell, 2012. 150(1): p. 12-27; Waldmann, T. y R. Schneider, *Targeting histone modifications--epigenetics in cancer*. Curr Opin Cell Biol, 2013. 25(2): p. 184-9; Shen, H. y P.W. Laird, *Interplay between the cancer genome and epigenome*. Cell, 2013. 153(1): p. 38-55). Esto implica que los reguladores epigenéticos funcionan como controladores del cáncer o permiten la tumorigénesis o el avance de la enfermedad. Por lo tanto, los reguladores epigenéticos desregulados son dianas terapéuticas atractivas.

Una enzima particular que está asociada con las enfermedades humanas es la desmetilasa específica de lisina 1 (LSD1), la primera histona desmetilasa descubierta (Shi, Y., et ál., *Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1*. Cell, 2004. 119(7): p. 941-53). Esta consta de tres dominios principales: el SWIRM N-terminal que funciona para dirigirse a nucleosomas, el dominio torre que participa en la interacción proteína-proteína, tal como el correpresor transcripcional, correpresor del factor de transcripción silenciador RE1 (CoREST, por sus siglas en inglés), y finalmente el dominio catalítico C-terminal cuya secuencia y estructura comparten homología con las monoamino oxidasas dependientes del dinucleótido de flavina adenina (FAD, por sus siglas en inglés) (es decir, MAO-A y MAO-B) (Forneris, F., et ál., *Structural basis of LSD1-CoREST selectivity in histone H3 recognition*. J Biol Chem, 2007.

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

Las marcas de histona metilada sobre H3K4 y H3K9 generalmente se asocian con la activación y la represión transcripcionales, respectivamente. Se ha informado que la LSD1, como parte de complejos correpresores (por ejemplo, CoREST), desmetila la H3K4 y reprime la transcripción, mientras que la LSD1 en el complejo receptor hormonal nuclear (por ejemplo, receptor androgénico), puede desmetilar la H3K9 para activar la expresión génica (Metzger, E., et ál., *LSD1 demethylates repressive histone marks to promote androgen-receptor-dependent transcription*. Nature, 2005. 437(7057): p. 436-9; Kahl, P., et ál., *Androgen receptor coactivators lysine-specific histone demethylase 1 and four and a half LIM domain protein 2 predict risk of prostate cancer recurrence*. Cancer Res, 2006. 66(23): p. 11341-7). Esto sugiere que la especificidad del sustrato de la LSD1 puede determinarse mediante los factores asociados, regulando así las expresiones génicas alternativas de una manera dependiente del contexto. Además de las proteínas histonas, la LSD1 puede desmetilar proteínas no histonas. Estas incluyen p53

(Huang, J., et ál., *p53 is regulated by the lysine demethylase LSD1*. Nature, 2007. 449(7158): p. 105-8.), E2F (Kontaki, H. e I. Talianidis, *Lysine methylation regulates E2F1-induced cell death*. Mol Cell, 2010. 39(1): p. 152-60), STAT3 (Yang, J., et ál., *Reversible methylation of promoter-bound STAT3 by histone-modifying enzymes*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. 107(50): p. 21499-504), Tat (Sakane, N., et ál., *Activation of HIV transcription by the viral Tat protein requires a demethylation step mediated by lysine-specific demethylase 1 (LSD1/KDM1)*. PLoS Pathog, 2011. 7(8): p. e1002184) y la subunidad diana 1 de miosina fosfatasa (MYPT1, por sus siglas en inglés) (Cho, H.S., et ál., *Demethylation of RB regulator MYPT1 by histone demethylase LSD1 promotes cell cycle progression in cancer cells*. Cancer Res, 2011. 71(3): p. 655-60). Las listas de sustratos no histona están creciendo con los avances técnicos en los estudios de proteómica funcional. Estos sugieren roles oncogénicos adicionales de la LSD1 en la regulación de la remodelación de la cromatina. La LSD1 también se asocia con otros reguladores epigenéticos, tal como la ADN metiltransferasa 1 (DNMT1, por sus siglas en inglés) (Wang, J., et ál., *The lysine demethylase LSD1 (KDM1) is required for maintenance of global DNA methylation*. Nat Genet, 2009. 41(1): p. 125-9) y complejos de histona deacetilasas (HDAC, por sus siglas en inglés) (Hakimi, M.A., et ál., *A core-BRAF35 complex containing histone deacetylase mediates repression of neuronal-specific genes*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. 99(11): p. 7420-5; Lee, M.G., et ál., *Functional interplay between histone demethylase and deacetylase enzymes*. Mol Cell Biol, 2006. 26(17): p. 6395-402; You, A., et ál., *CoREST is an integral component of the CoREST- human histone deacetylase complex*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. 98(4): p. 1454-8). Estas asociaciones aumentan las actividades de la DNMT o las HDAC. Por lo tanto, los inhibidores de LSD1 pueden potenciar los efectos de los inhibidores de HDAC o DNMT. De hecho, los estudios preclínicos ya han demostrado dicho potencial (Singh, M.M., et ál., *Inhibition of LSD1 sensitizes glioblastoma cells to histone deacetylase inhibitors*. Neuro Oncol, 2011. 13(8): p. 894-903; Han, H., et ál., *Synergistic re-activation of epigenetically silenced genes by combinatorial inhibition of DNMTs and LSD1 in cancer cells*. PLoS One, 2013. 8(9): p. e75136).

Se ha informado que la LSD1 contribuye a una variedad de procesos biológicos, que incluyen la proliferación celular, la transición epitelial-mesenquimal (EMT, por sus siglas en inglés) y la biología de células madre (tanto células madre embrionarias como células madre cancerosas) o la autorrenovación y la transformación celular de células somáticas (Chen, Y., et ál., *Lysine-specific histone demethylase 1 (LSD1): A potential molecular target for tumor therapy*. Crit

Rev Eukaryot Gene Expr, 2012. 22(1): p. 53-9; Sun, G., et ál., *Histone demethylase LSD1 regulates neural stem cell proliferation*. Mol Cell Biol, 2010. 30(8): p. 1997-2005; Adamo, A., M.J. Barrero y J.C. Izpisua Belmonte, *LSD1 and pluripotency: a new player in the network*. Cell Cycle, 2011. 10(19): p. 3215-6; Adamo, A., et ál., *LSD1 regulates the balance between self-renewal and differentiation in human embryonic stem cells*. Nat Cell Biol, 2011. 13(6): p. 652-9). En particular, las células madre cancerosas o las células iniciadoras del cáncer tienen algunas propiedades de células madre pluripotentes que contribuyen a la heterogeneidad de las células cancerosas. Esta característica puede volver a las células cancerosas más resistentes a las terapias convencionales, tales como quimioterapia o radioterapia, y que luego se desarrolle recurrencia después del tratamiento (Clevers, H., *The cancer stem cell: premises, promises and challenges*. Nat Med, 2011. 17(3): p. 313-9; Beck, B. y C. Blanpain, *Unravelling cancer stem cell potential*. Nat Rev Cancer, 2013. 13(10): p. 727-38). Se informó que la LSD1 mantiene un fenotipo de células madre cancerosas o iniciadoras de tumor indiferenciado en un espectro de cánceres (Zhang, X., et ál., *Pluripotent Stem Cell Protein Sox2 Confers Sensitivity to LSD1 Inhibition in Cancer Cells*. Cell Rep, 2013. 5(2): p. 445-57; Wang, J., et ál., *Novel histone demethylase LSD1 inhibitors selectively target cancer cells with pluripotent stem cell properties*. Cancer Res, 2011. 71(23): p. 7238-49). Las leucemias mieloides agudas (AML, por sus siglas en inglés) son un ejemplo de células neoplásicas que retienen parte de su potencial de células madre de leucemia (LSC, por sus siglas en inglés) o fenotipo tipo células madre menos diferenciado. El análisis de las células de AML, incluyendo arreglos de expresión génica e inmunoprecipitación de cromatina con secuenciación de nueva generación (ChIP-Seq, por sus siglas en inglés), reveló que la LSD1 puede regular un subconjunto de genes involucrados en múltiples programas oncogénicos para mantener las LSC (Harris, W.J., et ál., *The histone demethylase KDM1A sustains the oncogenic potential of MLL-AF9 leukemia stem cells*. Cancer Cell, 2012. 21(4): p. 473-87; Schenk, T., et ál., *Inhibition of the LSD1 (KDM1A) demethylase reactivates the all-trans-retinoic acid differentiation pathway in acute myeloid leukemia*. Nat Med, 2012. 18(4): p. 605-11). Estos hallazgos sugieren un potencial beneficio terapéutico de los inhibidores de LSD1 dirigidos a cánceres con propiedades de células madre, tales como las AML.

La sobreexpresión de LSD1 se observa con frecuencia en muchos tipos de cánceres, que incluyen cáncer de vejiga, carcinoma pulmonar no microcítico (NSCLC, por sus siglas en inglés), carcinomas de mama, cáncer de ovario, glioma, cáncer colorrectal, sarcoma, incluido el condrosarcoma, sarcoma de

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

carcinoma. Rom J Morphol Embryol, 2013. 54(3): p. 499-503.

Recientemente, se reportó la inducción de la expresión de CD86 mediante la inhibición de la actividad de LSD1 (Lynch, J.T., et ál., *CD86 expression as a surrogate cellular biomarker for pharmacological inhibition of the histone demethylase lysine-specific demethylase 1*. Anal Biochem, 2013. 442(1): p. 104-6).

La expresión de CD86 es un marcador de la maduración de las células dendríticas (DC, por sus siglas en inglés), que están involucradas en la respuesta inmunológica antitumoral. En particular, el CD86 funciona como un factor coestimulador para activar la proliferación de linfocitos T (Greaves, P. y J.G. Gribben, *The role of B7 family molecules in hematologic malignancy*. Blood, 2013. 121(5): p. 734-44; Chen, L. y D.B. Flies, *Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition*. Nat Rev Immunol, 2013. 13(4): p. 227-42).

Además de cumplir una función en el cáncer, la actividad de LSD1 también se ha asociado con la patogénesis viral. Particularmente, la actividad de LSD1 parece estar vinculada a las replications virales y a las expresiones de genes virales. Por ejemplo, la LSD1 funciona como un coactivador para inducir la expresión génica a partir de los genes inmediatos tempranos virales de varios tipos de virus del herpes, incluyendo virus del herpes simple (HSV, por sus siglas en inglés), virus varicela-zóster (VZV, por sus siglas en inglés) y herpesvirus humano β citomegalovirus (Liang, Y., et ál., *Targeting the JMJD2 histone demethylases to epigenetically control herpesvirus infection and reactivation from latency*. Sci Transl Med, 2013. 5(167): p. 167ra5; Liang, Y., et ál., *Inhibition of the histone demethylase LSD1 blocks alpha-herpesvirus lytic replication and reactivation from latency*. Nat Med, 2009. 15(11): p. 1312-7). En este entorno, un inhibidor de LSD1 mostró actividad antiviral mediante el bloqueo de la replicación viral y la alteración de la expresión génica asociada con el virus.

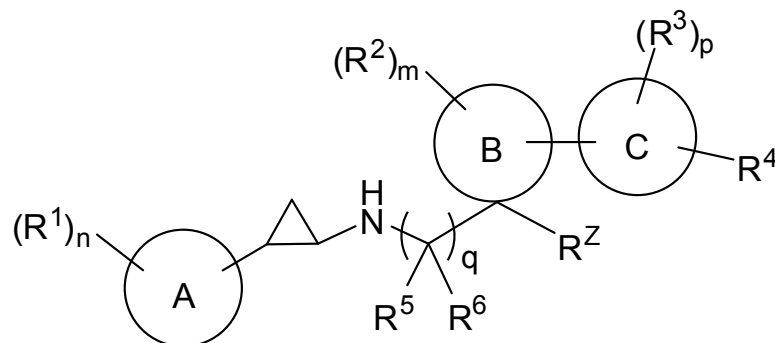
Los estudios recientes también han demostrado que la inhibición de LSD1 mediante agotamiento genético o bien intervención farmacológica aumentó la expresión de genes de globina fetal en células eritroides (Shi, L., et ál., *Lysine-specific demethylase 1 is a therapeutic target for fetal hemoglobin induction*. Nat Med, 2013. 19(3): p. 291-4; Xu, J., et ál., *Corepressor-dependent silencing of fetal hemoglobin expression by BCL11A*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013. 110(16): p. 6518-23). La inducción del gen de globina fetal sería potencialmente beneficiosa en términos terapéuticos para la enfermedad de β -globinopatías, incluyendo β -talasemia y anemia de células falciformes, donde la producción de β -globina normal, un componente de la hemoglobina adulta, se ve disminuida (Sankaran, V.G. y S.H. Orkin, *The switch from fetal to adult hemoglobin*. Cold Spring Harb

Perspect Med, 2013. 3(1): p. a011643; Bauer, D.E., S.C. Kamran y S.H. Orkin, *Reawakening fetal hemoglobin: prospects for new therapies for the beta-globin disorders*. Blood, 2012. 120(15): p. 2945-53). Adicionalmente, la inhibición de LSD1 puede potenciar otras terapias utilizadas clínicamente, tales como hidroxiurea o azacitidina. Estos agentes pueden actuar, al menos en parte, aumentando la expresión de genes de γ -globina a través de diferentes mecanismos.

En resumen, la LSD1 contribuye al desarrollo tumoral mediante la alteración de las marcas epigenéticas en las proteínas histonas y no histonas. Los datos recabados han confirmado que el agotamiento genético o bien la intervención farmacológica de LSD1 normaliza las expresiones génicas alteradas, induciendo así programas de diferenciación en tipos de células maduras, disminuyendo la proliferación celular y promoviendo la apoptosis en las células cancerosas. Por lo tanto, los inhibidores de LSD1 solos o en combinación con fármacos terapéuticos establecidos serían eficaces para el tratamiento de las enfermedades asociadas con la actividad de LSD1.

COMPENDIO DE LA INVENCION

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



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde las variables constitutivas se definen en este documento.

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

La presente invención está dirigida además a un método para inhibir la LSD1 que comprende poner en contacto la LSD1 con un compuesto de la fórmula I.

La presente invención está dirigida adicionalmente a un método para tratar una enfermedad mediada por LSD1 en un paciente, que comprende administrarle al

mediante el anillo C1, y donde los sustituyentes del anillo C R^3 y R^4 están sustituidos en uno o ambos de C1 y C2;

donde el anillo C está sustituido en cualquier átomo formador de anillos del anillo B excepto el átomo formador de anillos del anillo B al que está enlazado R^Z ;

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

cada R^2 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , CN, OR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, donde dicho alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

donde cada R^2 está sustituido en cualquier átomo formador de anillos del anillo B excepto el átomo formador de anillos del anillo B al que está enlazado R^Z ;

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

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

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

cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y -(alquilo C₁₋₄)-OR^{a5};

R^Z es H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4},

NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, donde cada uno de dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

o cualquier R^c y R^d junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo

de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o cualquier R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o cualquier R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o cualquier R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo

heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

cada R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

cada R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} y R^{d5} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} y alquinilo C_{2-4} , donde dicho alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} y alquinilo C_{2-4} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ; y

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

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1, 2 o 3;

p es 0, 1, 2, 3; y

q es 0, 1 o 2.

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

En algunas modalidades, el anillo B es un heterocicloalquilo de 4-10 miembros

que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, donde dicho anillo B comprende al menos un átomo N formador de anillos.

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

En algunas modalidades, el anillo B es un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros que comprende carbono y 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, donde dicho anillo B comprende al menos un átomo N formador de anillos.

En algunas modalidades, el anillo B es azetidina o piperidina.

En algunas modalidades, el anillo B es azetidina.

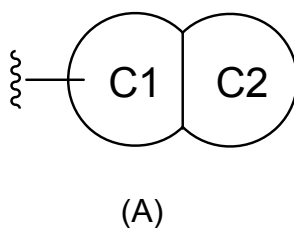
En algunas modalidades, el anillo B es piperidina.

En algunas modalidades, el anillo C está enlazado a un átomo N formador de anillos del anillo B.

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

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

En algunas modalidades, el anillo C es (1) cicloalquilo C_{3-7} monocíclico, (2) heterocicloalquilo de 4-7 miembros monocíclico que tiene carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o (3) un resto bicíclico fusionado que tiene la fórmula (A):

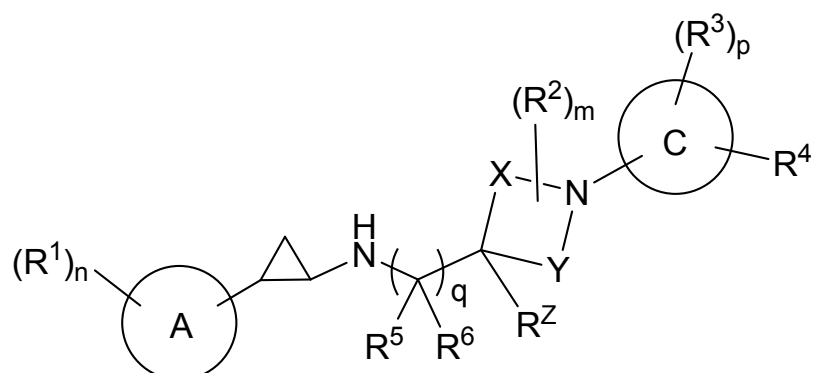


donde:

el anillo C1 es cicloalquilo C_{5-6} o heterocicloalquilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

el anillo C2 es (1) fenilo, (2) cicloalquilo C_{5-6} , (3) heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o (4) heterocicloalquilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

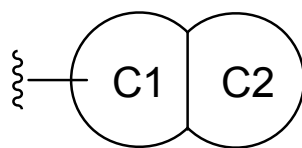
En algunas modalidades, los compuestos de la invención incluyen un compuesto de la fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

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

el anillo C es (1) cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico, (2) heterocicloalquilo de 4-7 miembros monocíclico que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o (3) un resto bicíclico fusionado que tiene la fórmula (A):



(A)

donde:

el anillo C1 es cicloalquilo C₅₋₆ o heterocicloalquilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

el anillo C2 es (1) fenilo, (2) cicloalquilo C₅₋₆, (3) heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o (4) heterocicloalquilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

donde dicho resto bicíclico fusionado de la fórmula A está enlazada al anillo B mediante el anillo C1, y donde los sustituyentes del anillo C R³ y R⁴ están sustituidos en uno o ambos de C1 y C2;

X es -CH₂- o -CH₂-CH₂-;

Y es -CH₂- o -CH₂-CH₂-;

cada R¹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo

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

cada R² se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, CN, OR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, donde dicho alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

donde cada R² está sustituido en cualquier átomo de carbono formador de anillos del anillo en la fórmula II que contiene X e Y excepto el átomo de carbono formador de anillos al que está enlazado R^Z;

cada R³ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, donde cada uno de dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-

está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

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

cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y $-(alquilo\ C_{1-4})-OR^{a5}$;

R^Z es H, halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, donde cada uno de dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo

C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

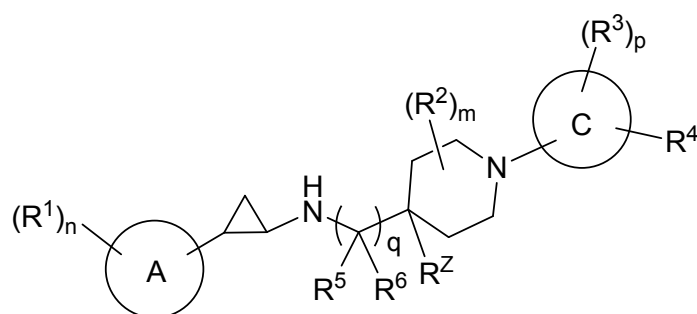
o cualquier R^c y R^d junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

o cualquier R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o cualquier R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o cualquier R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$,

IIIa

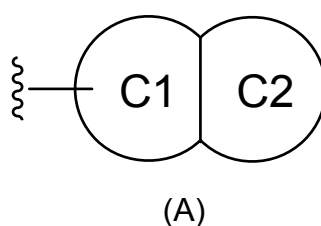


IIIb

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

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

el anillo C es (1) cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico, (2) heterocicloalquilo de 4-7 miembros monocíclico que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o (3) un resto bicíclico fusionado que tiene la fórmula (A):



donde:

el anillo C1 es cicloalquilo C₅₋₆ o heterocicloalquilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

el anillo C2 es (1) fenilo, (2) cicloalquilo C₅₋₆, (3) heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o (4) heterocicloalquilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

donde dicho resto bicíclico fusionado de la fórmula A está enlazada al anillo B mediante el anillo C1, y donde los sustituyentes del anillo C R³ y R⁴ están sustituidos en uno o ambos de C1 y C2;

cada R¹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo

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

cada R^2 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , CN, OR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, donde dicho alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

donde cada R^2 está sustituido en cualquier átomo de carbono formador de anillos del anillo de azetidina representado en la fórmula IIIa o el anillo de piperidina representado en la fórmula IIIb excepto el átomo de carbono formador de anillos al que está enlazado R^Z ;

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

está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

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

cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y $-(alquilo\ C_{1-4})-OR^{a5}$;

R^Z es H, halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, donde cada uno de dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo

C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

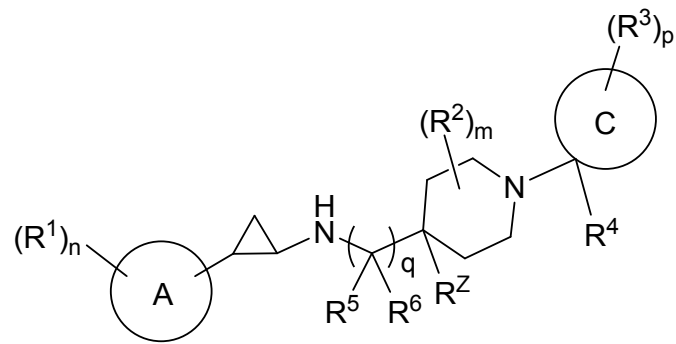
o cualquier R^c y R^d junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

o cualquier R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o cualquier R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

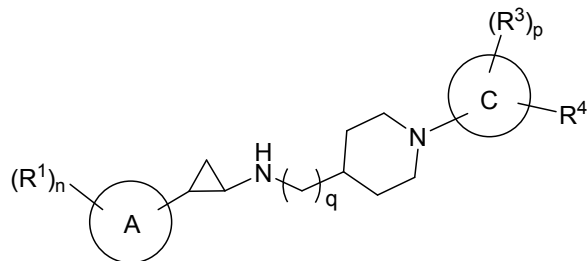
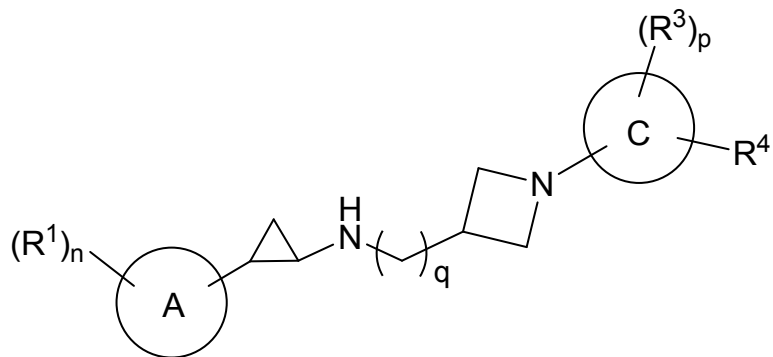
o cualquier R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$,

IVa



IVb.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención incluyen un compuesto de la fórmula Va o Vb:

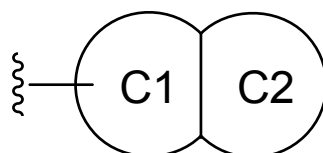


Vb

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

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

el anillo C es (1) cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico, (2) heterocicloalquilo de 4-7 miembros monocíclico que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o (3) un resto bicíclico fusionado que tiene la fórmula (A):



(A)

donde:

el anillo C1 es cicloalquilo C₅₋₆ o heterocicloalquilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

el anillo C2 es (1) fenilo, (2) cicloalquilo C₅₋₆, (3) heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o (4) heterocicloalquilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

donde dicho resto bicíclico fusionado de la fórmula A está enlazada al anillo B mediante el anillo C1, y donde los sustituyentes del anillo C R³ y R⁴ están sustituidos en uno o ambos de C1 y C2;

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

cada R³ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2},

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

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

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

alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

o cualquier R^c y R^d junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

o cualquier R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

$\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$;

o cualquier R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$;

cada R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} y R^{d5} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} y alquinilo C_{2-4} , donde dicho alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} y alquinilo C_{2-4} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ; y

cada R^{e} , R^{e2} , R^{e3} y R^{e5} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} y CN;

n es 0, 1, 2 o 3;

p es 0, 1, 2, 3; y

q es 0, 1 o 2.

En algunas modalidades, q es 0.

En algunas modalidades, q es 1.

En algunas modalidades, el anillo A es fenilo.

En algunas modalidades, n es 0.

En algunas modalidades, n es 1.

En algunas modalidades, R^1 es halo.

En algunas modalidades, R^1 es F.

En algunas modalidades, tanto R^5 como R^6 son H.

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

En algunas modalidades, el anillo C es heterocicloalquilo de 4-7 miembros

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

En algunas modalidades, el anillo C es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, azetidínilo o piperidínilo.

En algunas modalidades, el anillo C es ciclopropilo, ciclohexilo, azetidínilo o piperidínilo.

En algunas modalidades, R^4 es alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$ o $S(O)_2R^{b3}$, donde cada uno de dicho alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

En algunas modalidades, R^4 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por CN, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, OR^{a3} o $C(O)OR^{a3}$.

En algunas modalidades, R^4 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por CN, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ o $C(O)OR^{a3}$.

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

En algunas modalidades, R^4 es metilo.

En algunas modalidades, R^4 es fenilo.

En algunas modalidades, R^4 es CN.

En algunas modalidades, R^4 es $-CH_2-CN$, $-CH_2-C(=O)OH$, $-CH_2-C(=O)NH(CH_3)$, $-CH_2-C(=O)N(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2OH$.

En algunas modalidades, R^4 es $-CH_2-CN$, $-CH_2-C(=O)OH$, $-CH_2-C(=O)NH(CH_3)$ o $-CH_2-C(=O)N(CH_3)_2$.

En algunas modalidades, R^4 es $-CH_2-CN$.

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

$\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, donde cada uno de dicho alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN , NO_2 , $\text{OR}^{\text{a}2}$, $\text{SR}^{\text{a}2}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$ y $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$, donde cada uno de dicho alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN , NO_2 , $\text{OR}^{\text{a}2}$, $\text{SR}^{\text{a}2}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, donde cada uno de dicho alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 4-10 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de F , Cl , CF_3 , CN , OH , $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{i-Pr})$, $\text{CONH}(\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3))$, fenilo, ciclopropilo, pirimidinilo y taizolilo.

En algunas modalidades, R^Z es H , alquilo C_{1-4} o arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4-} , donde cada uno de dicho alquilo C_{1-4} y arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4-} está opcionalmente sustituido por halo u $\text{OR}^{\text{a}4}$.

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

En algunas modalidades, R^Z es alquilo C_{1-4} sustituido por metoxi.

En algunas modalidades, R^Z es arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4-} sustituido por fluoro.

En algunas modalidades, R^Z es H , metilo, metoximetilo o 4-fluorofenilmetilo.

En algunas modalidades, R^Z es H .

En algunas modalidades, p es 0.

En algunas modalidades, p es 1.

En algunas modalidades, p es 2.

En algunas modalidades, m es 0.

En algunas modalidades, el compuesto tiene una configuración *trans* con respecto al grupo ciclopropilo disustituido representado en la fórmula I (o en cualquiera de las fórmulas II, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va y Vb).

En algunas modalidades, cada R^a, R^b, R^c y R^d se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}.

En algunas modalidades, cada R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} y R^{d2} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}.

En algunas modalidades, cada R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} se selecciona

independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}.

En algunas modalidades, cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}.

En algunas modalidades, cada R^a, R^b, R^c y R^d se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, donde dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- está

opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

En algunas modalidades, cada R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} y R^{d2} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄⁻, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄⁻, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄⁻ y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄⁻, donde dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄⁻, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄⁻, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄⁻ y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄⁻ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

En algunas modalidades, cada R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄⁻, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄⁻, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄⁻ y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄⁻, donde dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄⁻, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄⁻, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄⁻ y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄⁻ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

En algunas modalidades, cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄⁻, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄⁻, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄⁻ y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄⁻, donde dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄⁻, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄⁻, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄⁻ y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄⁻ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

En algunas modalidades, cada R^a, R^b, R^c y R^d se selecciona independientemente

de H y alquilo C_{1-6} .

En algunas modalidades, cada R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} y R^{d2} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} .

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

En algunas modalidades, cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} .

Se aprecia que determinadas características de la invención que, por motivos de claridad, se describen en el contexto de modalidades separadas, también se pueden proporcionar combinadas en una sola modalidad. Al contrario, diversas características de la invención que, por motivos de brevedad, se describen en el contexto de una sola modalidad, también pueden proporcionarse de forma separada o en cualquier subcombinación adecuada.

Un enlace flotante que atraviesa un resto del anillo en cualquier estructura o fórmula representada en la presente pretende mostrar, a menos que se indique lo contrario, que el enlace se puede conectar a cualquier átomo formador de anillos del resto del anillo. Por ejemplo, cuando el anillo A en la fórmula I es un grupo naftilo, un sustituyente R^1 , de estar presente, puede estar sustituido en cualquiera de los dos anillos que forman el grupo naftilo.

En las modalidades en las que el anillo C es un resto bicíclico fusionado de la fórmula (A), la expresión "donde dicho resto bicíclico fusionado de la fórmula (A) está enlazado al anillo B mediante el anillo C1 y donde los sustituyentes del anillo C R^3 y R^4 están sustituidos en uno o ambos de C1 y C2" pretende indicar que (1) el anillo B de la fórmula I está conectado al anillo C1 y no al anillo C2, (2) R^4 está sustituido ya sea en el anillo C1 o el anillo C2, y (3) cualquier R^3 que esté presente está sustituido ya sea en el anillo C1 o el anillo C2. El enlace flotante sobre el anillo C1 en la fórmula (A) pretende mostrar que el anillo C1 (no el anillo C2) se conecta al anillo B.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido. Tal como se utiliza en la presente, el término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno se retira y se reemplaza por un sustituyente. Ha de entenderse que la sustitución en un átomo determinado está limitada por la valencia. A lo largo de las definiciones, el término " C_{i-j} " indica un intervalo que incluye los extremos, donde i y j son números enteros e indican la cantidad de carbonos. Los ejemplos incluyen C_{1-4} , C_{1-6} y similares.

El término "de z miembros" (donde z es un número entero) típicamente describe la cantidad de átomos formadores de anillo en un resto donde la cantidad de átomos

formadores de anillo es z . Por ejemplo, el piperidinilo es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros, el pirazolilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 5 miembros, el piridilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros, y el 1, 2, 3, 4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

El término "carbono" se refiere a uno o más átomos de carbono.

Tal como se utiliza en la presente, el término "alquilo C_{i-j} ", usado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que puede ser de cadena recta o ramificada, que tiene de i a j carbonos. En algunas modalidades, el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono o de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de porciones de alquilo incluyen, de modo no taxativo, grupos químicos tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo y *t*-butilo.

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

Tal como se utiliza en la presente, "alquenilo C_{i-j} ", usado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo no saturado que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono y que tiene de i a j carbonos. En algunas modalidades, el resto de alquenilo contiene de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, de modo no taxativo, etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-butenilo, *sec*-butenilo y similares.

Tal como se utiliza en la presente, "alquinilo C_{i-j} ", usado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo no saturado que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono y que tiene de i a j carbonos. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, de modo no taxativo, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo y similares. En algunas modalidades, el resto de alquinilo contiene de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono.

Tal como se utiliza en la presente, el término "alquilamino C_{i-j} ", usado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula -NH(alquilo), donde el grupo alquilo tiene de i a j átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilamino incluyen metilamino, etilamino y similares.

Tal como se utiliza en la presente, el término "di-alquilamino C_{i-j} ", usado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula -N(alquilo)₂,

donde cada uno de los dos grupos alquilo tiene, independientemente, de i a j átomos de carbono. En algunas modalidades, cada grupo alquilo tiene, independientemente, de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo dialquilamino es $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$ tal como, por ejemplo, dimetilamino o dietilamino.

Tal como se utiliza en la presente, el término "alquiltio C_{i-j} ", usado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula S-alquilo, donde el grupo alquilo tiene de i a j átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquiltio es alquiltio C_{1-4} tal como, por ejemplo, metiltio o etiltio.

Tal como se utiliza en la presente, el término "amino", usado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula $-NH_2$.

Tal como se utiliza en la presente, el término "arilo", usado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2, 3 o 4 anillos fusionados), tal como, de modo no taxativo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antracenilo, fenantrenilo y similares. En algunas modalidades, arilo es arilo C_{6-10} . En algunas modalidades, el grupo arilo es un anillo de naftaleno o anillo de fenilo. En algunas modalidades, el grupo arilo es fenilo.

Tal como se utiliza en la presente, el término "carbonilo", usado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo $-C(O)-$.

Tal como se utiliza en la presente, el término "cianoalquilo C_{i-j} ", usado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo CN.

Tal como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo C_{i-j} ", usado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un resto de hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de i a j átomos de carbono formadores de anillo, que opcionalmente pueden contener uno o más grupos alquenileno como parte de la estructura del anillo. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillo mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). En la definición de cicloalquilo también se incluyen las porciones que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados al anillo cicloalquilo (es decir, que tienen un enlace en común con este), por ejemplo, derivados benzo de ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano y similares. Uno o más átomos de carbono formadores de anillo de un grupo cicloalquilo pueden oxidarse para formar enlaces carbonilo. En algunas modalidades, el cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquilo C_{5-6} .

Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo y similares. Otros ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Tal como se utiliza en la presente, "haloalcoxi C_{i-j} ", usado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula $-O$ -haloalquilo que tiene de i a j átomos de carbono. Un ejemplo de grupo haloalcoxi es OCF_3 . Un ejemplo adicional de grupo haloalcoxi es $OCHF_2$. En algunas modalidades, el grupo haloalcoxi es fluorado únicamente. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo haloalcoxi es haloalcoxi C_{1-4} .

Tal como se utiliza en la presente, el término "halo", usado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, I o Br. En algunas modalidades, "halo" se refiere a un átomo de halógeno seleccionado de F, Cl o Br. En algunas modalidades, el sustituyente de halo es F.

Tal como se utiliza en la presente, el término "haloalquilo C_{i-j} ", usado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene de un átomo de halógeno a $2s+1$ átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, donde "s" es la cantidad de átomos de carbono en el grupo alquilo, donde el grupo alquilo tiene de i a j átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo haloalquilo es fluorado únicamente. En algunas modalidades, el grupo haloalquilo fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo. En algunas modalidades, el grupo haloalquilo es trifluorometilo. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se utiliza en la presente, el término "heteroarilo", usado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un resto heterocíclico aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2, 3 o 4 anillos fusionados), que tiene uno o más miembros del anillo heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo tiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo heteroátomos. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo tiene 1, 2 o 3 miembros del anillo heteroátomos. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo tiene 1 o 2 miembros del anillo heteroátomos. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo tiene 1 miembro del anillo heteroátomo. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 10 miembros o de 5 a 6 miembros. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo tiene 5 miembros. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo tiene 6 miembros. Cuando el grupo heteroarilo contiene más de un miembro del anillo heteroátomo, los heteroátomos pueden ser

iguales o diferentes. Los átomos de nitrógeno en los anillos del grupo heteroarilo pueden oxidarse para formar N-óxidos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, de modo no taxativo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, azolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indoleilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzisoxazolilo, imidazo[1, 2-b]tiazolilo, purinilo, triazinilo y similares.

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

Un heteroarilo de 6 miembros es un grupo heteroarilo que tiene seis átomos formadores de anillo donde uno o más de los átomos formadores de anillo es N. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo de 6 miembros tiene 1, 2 o 3 miembros del anillo heteroátomos. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo de 6 miembros tiene 1 o 2 miembros del anillo heteroátomos. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo de 6 miembros tiene 1 miembro del anillo heteroátomo. Los ejemplos de miembros formadores de anillo incluyen CH y N. Los ejemplos de heteroarilos de anillo de seis miembros son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

Como se utiliza en la presente, el término "heterocicloalquilo", usado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un sistema de anillos heterocíclico no aromático, que opcionalmente puede contener una o más insaturaciones como parte de la estructura del anillo, y que tiene al menos un miembro de anillo heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo tiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo heteroátomos. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo tiene 1, 2 o 3 miembros del anillo heteroátomos. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo tiene 1 o 2 miembros del anillo heteroátomos. En algunas

modalidades, el grupo heterocicloalquilo tiene 1 miembro del anillo heteroátomo. Cuando el grupo heterocicloalquilo contiene más de un heteroátomo en el anillo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de miembros formadores de anillo incluyen CH, CH₂, C(O), N, NH, O, S, S(O) y S(O)₂. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillo mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados), que incluyen sistemas espiro. En la definición de heterocicloalquilo también se incluyen las porciones que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo no aromático, por ejemplo, 1, 2, 3, 4-tetrahidro-quinolina, dihidrobenzofurano y similares. Los átomos de carbono o heteroátomos en los anillos del grupo heterocicloalquilo pueden oxidarse para formar un grupo carbonilo, sulfinilo o sulfonilo (u otro enlace oxidado) o un átomo de nitrógeno puede quaternizarse. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo tiene de 5 a 10 miembros, de 4 a 10 miembros, de 4 a 7 miembros, 5 miembros o 6 miembros. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen 1, 2, 3, 4-tetrahidro-quinolinilo, dihidrobenzofuranilo, azetidínilo, azepanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piranilo.

Los compuestos descritos en la presente pueden ser asimétricos (por ejemplo, con uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, están comprendidos, a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos para preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente inactivos se conocen en la técnica, tales como la resolución de mezclas racémicas o la síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en la presente, y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

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

(S) y (R), o (S) y (S). En los compuestos con tres centros quirales, la estereoquímica de cada uno de los tres centros quirales puede ser, independientemente, (R) o (S), de modo que la configuración de los centros quirales puede ser (R), (R) y (R); (R), (R) y (S); (R), (S) y (R); (R), (S) y (S); (S), (R) y (R); (S), (R) y (S); (S), (S) y (R); o (S), (S) y (S).

La resolución de las mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los muchos métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo incluye la recristalización fraccional usando un ácido de resolución quiral, que es un ácido orgánico ópticamente activo formador de sal. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccional son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos tales como el ácido β -alcanforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccional incluyen las formas estereoisoméricamente puras de α -metilbenzilamina (por ejemplo, las formas S y R, o las formas diastereoisoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1, 2-diaminociclohexano y similares.

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

Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas son el resultado de intercambiar un enlace simple con un enlace doble adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen los tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isomérica que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Los ejemplos de tautómeros prototrópicos incluyen pares cetona-enol, pares amida-ácido imídico, pares lactama-lactima, pares amida-ácido imídico, pares enamina-imina y formas anulares donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H- 1, 2, 4-triazol, 1H- y 2H- isoindol, y 1H- y 2H-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante la sustitución adecuada.

Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que ocurren en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes

números de masa.

El término "compuesto", tal como se utiliza en la presente, pretende incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas. Los compuestos de la presente identificados por nombre o estructura como una forma tautomérica particular pretenden incluir otras formas tautoméricas, a menos que se indique lo contrario (por ejemplo, en el caso de los anillos de purina, a menos que se indique lo contrario, cuando el nombre o la estructura del compuesto tiene el tautómero 9H, se entiende que el tautómero 7H también está comprendido).

Todos los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de estos pueden encontrarse junto con otras sustancias tales como agua y solventes (por ejemplo, hidratos y solvatos) o pueden estar aislados.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención o las sales de estos están sustancialmente aislados. "Sustancialmente aislado" significa que el compuesto está separado al menos parcial o sustancialmente del entorno en el cual se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en un compuesto de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos alrededor de 50 %, al menos alrededor de 60 %, al menos alrededor de 70 %, al menos alrededor de 80 %, al menos alrededor de 90 %, al menos alrededor de 95 %, al menos alrededor de 97 % o al menos alrededor de 99 % en peso de los compuestos de la invención o las sales de estos. Los métodos para aislar los compuestos y sus sales son rutinarios en la técnica.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se utiliza en la presente para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para utilizarse en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin un exceso de toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, de forma proporcional con una relación riesgo/beneficio razonable.

La expresión "temperatura ambiente", tal como se utiliza en la presente, se entiende en la técnica y generalmente hace referencia a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que se aproxima a la temperatura del cuarto en el cual se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 30 °C.

La presente invención también incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Tal como se utiliza en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos

descritos, donde el compuesto precursor se modifica convirtiendo un resto de ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, de modo no taxativo, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto precursor formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto precursor que contiene resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido adecuado en agua, en un solvente orgánico o en una mezcla de ambos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, iso-propanol o butanol) o acetonitrilo (MeCN). Pueden encontrarse listas de sales adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17.^a Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge *et ál.*, *J. Pharm. Sci.*, **1977**, 66(1), 1-19, y en Stahl *et ál.*, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002).

Las siguientes abreviaturas pueden ser utilizadas en la presente: AcOH (ácido acético); Ac₂O (anhídrido acético); aq. (acuoso); atm. (atmósfera/s); Boc (*t*-butoxicarbonilo); BOP ((hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio); br (amplio); Cbz (carboxibencilo); calc. (calculado); d (doblete); dd (doblete de dobletes); DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno); DCM (diclorometano); DIAD (*N*, *N'*-diisopropil azidodicarboxilato); DIEA (*N*,*N*-diisopropiletilamina); DIPEA (*N*, *N*-diisopropiletilamina); DMF (*N*, *N*-dimetilformamida); EA (acetato de etilo); Et (etilo); EtOAc (acetato de etilo); g (gramo/s); h (hora/s); HATU (hexafluorofosfato de *N*, *N*, *N'*, *N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio); HCl (ácido clorhídrico); HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento); Hz (hertz); J (constante de acoplamiento); LCMS (cromatografía líquida – espectrometría de masas); m (multiplete); M (molar); *m*CPBA (ácido 3-cloroperoxibenzoico); MS (espectrometría de masas); Me (metilo); MeCN (acetonitrilo); MeOH (metanol); mg (miligramo/s); min (minuto/s); mL (mililitro/s); mmol (milimol/es); N (normal); nM (nanomolar); NMP (N-metilpirrolidinona); NMR (espectroscopía de resonancia magnética nuclear); OTf (trifluorometanosulfonato); Ph (fenilo); pM (picomolar); RP-HPLC

(cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa); s (singlete); t (triplete o terciario); TBS (ter-butildimetilsililo); ter (terciario); tt (triplete de tripletes); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); μg (microgramo/s); μL (microlitro/s); μM (micromolar); wt % (por ciento en peso).

Síntesis

Los compuestos de la invención, incluyendo las sales de estos, pueden prepararse usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de las muchas vías de síntesis posibles.

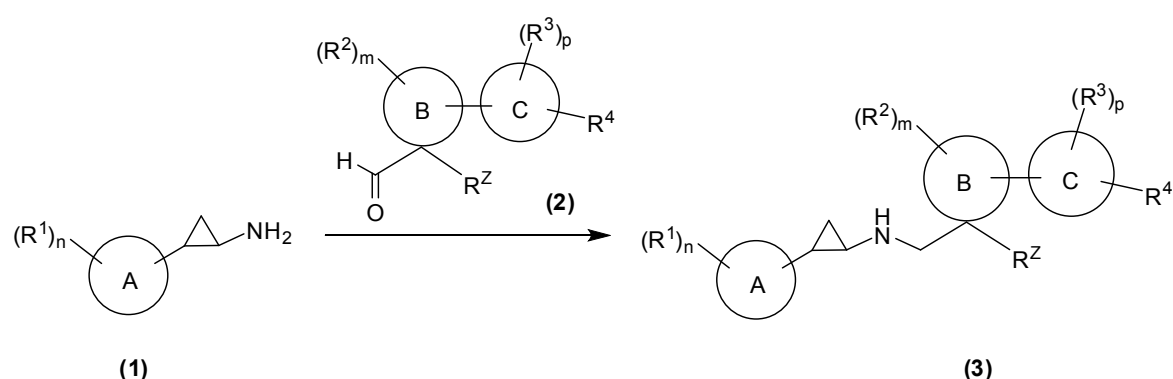
Las reacciones para preparar los compuestos de la invención se pueden llevar a cabo en solventes adecuados que pueden ser seleccionados fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden no ser reactivos sustancialmente con los materiales de partida (reactantes), los intermediarios o los productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden oscilar entre la temperatura de congelación del solvente y la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un solvente o en una mezcla de más de un solvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, los solventes adecuados para una etapa de reacción particular pueden ser seleccionados por el experto en la técnica.

La preparación de los compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección y la selección de los grupos protectores adecuados pueden ser determinadas por un experto en la técnica. La química de los grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en P. G. M. Wuts y T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.^a Ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (2006), que se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad. Los grupos protectores en los esquemas sintéticos generalmente están representados como "PG".

Las reacciones pueden monitorizarse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de productos puede monitorizarse por medios espectroscópicos, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masas, o mediante métodos cromatográficos tales como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía líquida-espectroscopía de masas (LCMS) o cromatografía en capa fina (TLC). Los compuestos pueden ser purificados por los expertos en la

técnica mediante una variedad de métodos, incluida la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) ("*Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization*" Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs *J. Combi. Chem.* **2004**, 6(6), 874-883, que se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad) y la cromatografía en sílice de fase normal. Los compuestos de la fórmula **3** pueden prepararse mediante los métodos descritos en el **esquema 1**. El derivado de ciclopropilamina de la fórmula **1** puede reaccionar con los aldehídos de la fórmula **2** en condiciones de aminación reductora conocidas en la técnica de la síntesis orgánica para proporcionar los productos correspondientes de la fórmula **3**. Por ejemplo, la reacción de aminación reductora puede realizarse en un solvente adecuado tal como DCM o THF usando un agente reductor tal como, de modo no taxativo, triacetoxiborohidruro de sodio, opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido acético. Si algún grupo funcional en el compuesto **1** o **2** se protege para evitar cualquier reacción secundaria, puede llevarse a cabo una etapa de desprotección posterior para obtener el producto final de la fórmula **3**. Las condiciones de desprotección pueden encontrarse en la bibliografía o detalladas en los ejemplos específicos que se describen a continuación. Los materiales de partida de las fórmulas **1** o **2** están disponibles comercialmente, pueden prepararse como se describe en la presente o prepararse siguiendo los métodos descritos en la bibliografía.

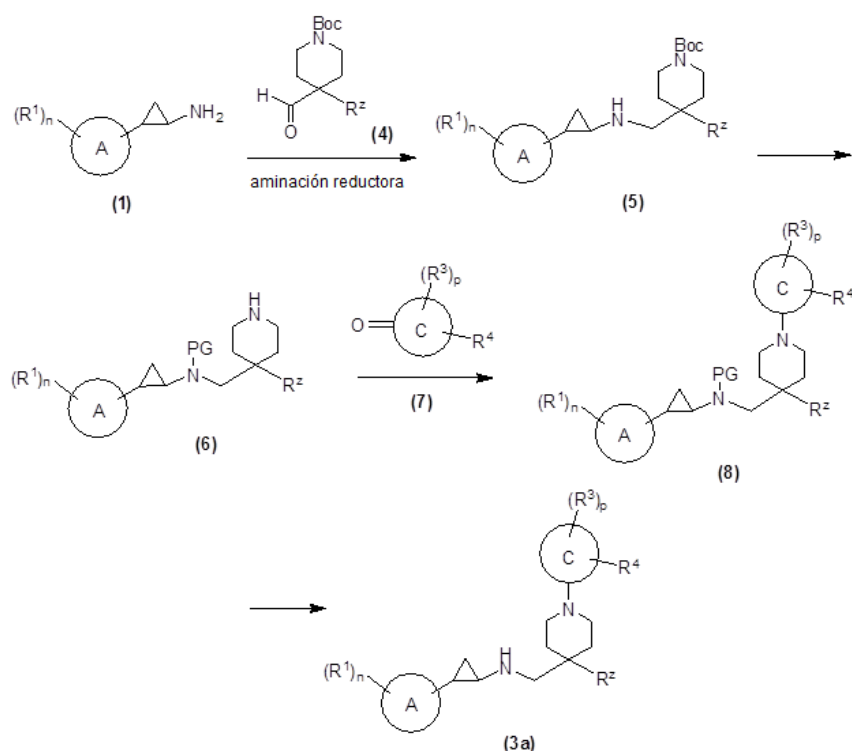
Esquema 1



Los compuestos de la fórmula **3a** pueden sintetizarse de manera alternativa mediante los métodos descritos en el **esquema 2**. La aminación reductora de los derivados de ciclopropilamina de la fórmula **1** con aldehídos de la fórmula **4** usando condiciones similares a las descritas en el **esquema 1** puede proporcionar

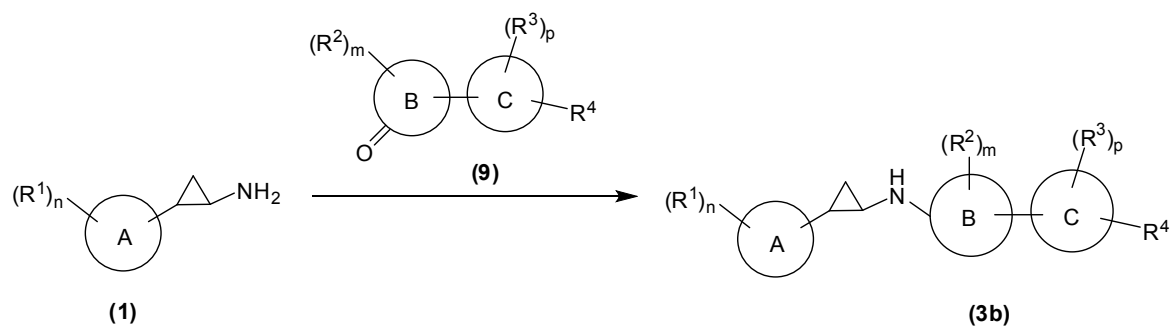
los compuestos de la fórmula **5**. Después, el grupo amina libre en el compuesto **5** puede protegerse con un grupo protector (PG) adecuado tal como, de modo no taxativo, CF_3CO y Cbz, seguido de la eliminación selectiva del grupo protector Boc mediante ácido para proporcionar el compuesto **6**. La aminación reductora del compuesto **6** con la cetona **7** en un solvente adecuado tal como DCM con un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio puede proporcionar el compuesto **8**, que puede desprotegerse para proporcionar los compuestos de la fórmula **3a**.

Esquema 2



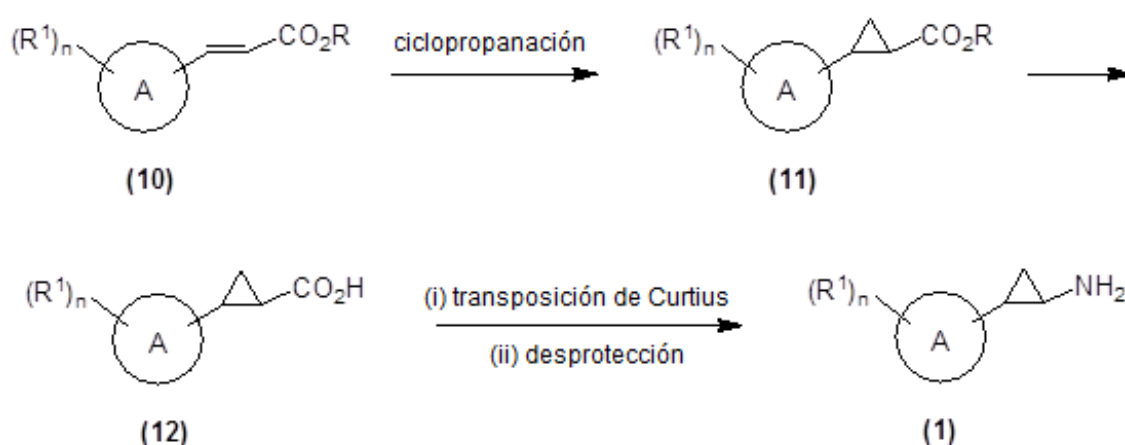
Los compuestos de la fórmula **3b** pueden prepararse mediante los métodos descritos en el **esquema 3** a partir de los compuestos de la fórmula **1** y el compuesto **9** mediante aminación reductora en un solvente adecuado tal como DCM o THF usando un agente reductor tal como, de modo no taxativo, triacetoxiborohidruro de sodio, opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido acético. Si algún grupo funcional en el compuesto **1** o **9** se protege para evitar cualquier reacción secundaria, puede llevarse a cabo una etapa de desprotección posterior para obtener el producto final de la fórmula **3b**.

Esquema 3



Los derivados de ciclopropilamina de la fórmula **1** se pueden preparar usando los métodos descritos en el **esquema 4**, a partir de los ésteres no saturados α,β de la fórmula **10** (donde R es alquilo, tal como etilo) que están disponibles comercialmente o se pueden preparar usando los métodos descritos en la bibliografía o detallados en la presente. La ciclopropanación del compuesto **10** en condiciones estándar, tales como la reacción de Corey-Chaykovsky, puede proporcionar los derivados de ciclopropilo de la fórmula **11**. El éster puede saponificarse para proporcionar los ácidos de la fórmula **12**, que pueden someterse a condiciones de transposición de Curtius estándar seguidas de la desprotección para proporcionar los derivados de ciclopropilamina de la fórmula **1**.

Esquema 4



Métodos de uso

Los compuestos de la invención son inhibidores de LSD1 y, por lo tanto, son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la actividad de la LSD1. Para los usos descritos en la presente, puede usarse cualquiera de los compuestos de la invención, incluidas cualquiera de sus modalidades.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención son selectivos de la LSD1 por sobre la LSD2, lo que significa que los compuestos se unen a LSD1 o la inhiben con mayor afinidad o potencia, en comparación con LSD2. En general, la selectividad puede ser de al menos alrededor de 5 veces, al menos alrededor de 10 veces, al menos alrededor de 20 veces, al menos alrededor de 50 veces, al menos alrededor de 100 veces, al menos alrededor de 200 veces, al menos alrededor de 500 veces o al menos alrededor de 1000 veces.

Como inhibidores de LSD1, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por la LSD1. El término "enfermedad mediada por LSD1" o "trastorno mediado por LSD1" hace referencia a cualquier enfermedad o afección en la que la LSD1 cumple una función o donde la enfermedad o afección está asociada a la expresión o actividad de la LSD1. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser usados para tratar o disminuir la gravedad de enfermedades o afecciones donde se sabe que la LSD1 cumple una función.

Las enfermedades y afecciones que pueden tratarse utilizando los compuestos de la invención incluyen en general cánceres, inflamación, enfermedades autoinmunitarias, patogénesis inducida por virus, beta-globinopatías y otras enfermedades vinculadas a la actividad de la LSD1.

Los cánceres que pueden tratarse utilizando los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, cánceres hematológicos, sarcomas, cánceres de pulmón, cánceres gastrointestinales, cánceres del tracto genitourinario, cánceres de hígado, cánceres óseos, cánceres del sistema nervioso, cánceres ginecológicos y cánceres de piel.

Los ejemplos de cánceres hematológicos incluyen, por ejemplo, linfomas y leucemias tales como leucemia linfoblástica aguda (ALL, por sus siglas en inglés), leucemia mielógena aguda (AML, por sus siglas en inglés), leucemia promielocítica aguda (APL, por sus siglas en inglés), leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés), leucemia mielógena crónica (CML, por sus siglas en inglés), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés), linfoma de células de manto, linfoma no Hodgkin (que incluye NHL reincidente o refractario y folicular recurrente), linfoma de Hodgkin, enfermedades mieloproliferativas (por ejemplo, mielofibrosis primaria (PMF, por sus siglas en inglés), policitemia vera (PV, por sus siglas en inglés), trombocitosis esencial (ET, por sus siglas en inglés)), síndrome mielodisplásico (MDS, por sus siglas en inglés) y mieloma múltiple.

Los ejemplos de sarcomas incluyen, por ejemplo, condrosarcoma, sarcoma de

Ewing, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, angiosarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma, mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma, hamartoma y teratoma.

Los ejemplos de cánceres de pulmón incluyen, por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), carcinoma broncogénico (de células escamosas, de células pequeñas indiferenciado, de células grandes indiferenciado, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, hamartoma condromatoso y mesotelioma.

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

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

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

Los ejemplos de cánceres óseos incluyen, por ejemplo, sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, tumor maligno de células gigantes cordoma, osteocronfoma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes.

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

neuroblastoma y enfermedad de Lhermitte-Duclos.

Los ejemplos de cánceres ginecológicos incluyen, por ejemplo, cánceres de útero (carcinoma endometrial), de cuello de útero (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), de ovarios (carcinoma de ovario (cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células de la granulosa, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), de vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), de vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabdomyosarcoma embrionario) y de trompas de Falopio (carcinoma).

Los ejemplos de cánceres de piel incluyen, por ejemplo, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma y queloides.

Los compuestos de la invención pueden usarse adicionalmente para tratar tipos de cáncer donde la LSD1 puede estar sobreexpresada, incluyendo, por ejemplo, cánceres de mama, de próstata, de cabeza y cuello, de laringe, orales y de tiroides (por ejemplo, carcinoma papilar de tiroides).

Los compuestos de la invención también pueden usarse para tratar trastornos genéticos tales como síndrome de Cowden y síndrome de Bannayan-Zonana.

Los compuestos de la invención pueden usarse adicionalmente para tratar enfermedades virales, tales como virus del herpes simple (HSV), virus varicela-zóster (VZV), citomegalovirus humano, virus de la hepatitis B (HBV, por sus siglas en inglés) y adenovirus.

Los compuestos de la invención también pueden usarse para tratar beta-globinopatías, que incluyen, por ejemplo, beta-talasemia y anemia de células falciformes.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "poner en contacto" hace referencia a juntar las porciones indicadas en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" una proteína LSD1 con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, tal como un humano, que tiene una proteína LSD1, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la proteína LSD1.

Tal como se utiliza en la presente, los términos "individuo" o "paciente", utilizados indistintamente, se refieren a cualquier animal, incluidos mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos o primates, y con mayor preferencia humanos.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o medicinal que se pretende en un tejido, sistema, animal, individuo o humano por parte de un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico clínico.

Tal como se utiliza en la presente, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología) o mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología o sintomatología), tal como disminuir la gravedad de la enfermedad.

Tal como se utiliza en la presente, el término "prevenir" o "prevención" se refiere a prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede tener predisposición a la enfermedad, afección o trastorno, pero que aún no experimenta o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad.

Terapias combinadas

Los compuestos de la invención pueden usarse en tratamientos combinados, donde el compuesto de la invención se administra en conjunto con otros tratamientos, tales como la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los agentes terapéuticos adicionales generalmente son aquellos que se utilizan normalmente para tratar la afección particular a tratar. Los agentes terapéuticos adicionales pueden incluir, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, así como inhibidores de Bcr-Abl, Flt-3, RAF, FAK, JAK, PIM, PI3K para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones mediadas por LSD1. El o los agentes farmacéuticos adicionales pueden administrarse a un paciente de manera simultánea o secuencial.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con un agente terapéutico dirigido a un regulador epigenético. Los ejemplos de reguladores epigenéticos incluyen las metiltransferasas de histona lisina, metiltransferasas de histona arginina, histona desmetilasas, histona deacetilasas, histona acetilasas y ADN metiltransferasas. Los inhibidores de

histona deacetilasa incluyen, por ejemplo, vorinostat.

Para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades proliferativas, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con otros agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos. Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con terapia médica tal como cirugía o radioterapia, por ejemplo, radiación gamma, radioterapia con rayos de neutrones, radioterapia con rayos de electrones, terapia con protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos adecuados incluyen cualquiera de los siguientes: abarelix, aldesleucina, alemtuzumab, isotretinoína, alopurinol, altretamina, anastrozol, trióxido arsénico, asparaginasa, azacitidina, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bleomicina, bortezombi, bortezomib, busulfán intravenoso, busulfán oral, calusterona, capecitabina, carboplatino, carmustina, cetuximab, clorambucil, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, dalteparina sódica, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, denileucina, denileucina diftitox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, propionato de dromostanolona, eculizumab, epirubicina, erlotinib, estramustina, fosfato de etopósido, etoposida, exemestano, citrato de fentanilo, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelina, ibritumomab tiuxetán, idarrubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2a, irinotecán, ditosilato de lapatinib, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalén, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, nandrolona fenpropionato, nelarabina, nofetumomab, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, panitumumab, panobinostat, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed disódico, pentostatina, pipobromán, plicamicina, procarbazona, quinacrina, rasburicasa, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, maleato de sunitinib, tamoxifeno, temozolomida, teniposida, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, mostaza de uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat y zoledronato.

Para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades proliferativas, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con ruxolitinib.

Para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades proliferativas, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con terapias dirigidas, que incluyen inhibidores de cinasas JAK (Ruxolitinib, selectivos de JAK1), inhibidores de

cinasas Pim, inhibidores de cinasas PI3 incluyendo inhibidores selectivos de PI3K-delta y de PI3K de amplio espectro, inhibidores de MEK, inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas, inhibidores de b-RAF, inhibidores de mTOR, inhibidores de proteasoma (Bortezomib, Carfilzomib), inhibidores de HDAC (Panobinostat, Vorinostat), inhibidores de ADN metiltransferasas, dexametasona, inhibidores de los miembros de la familia de bromodominios y dominio extraterminal e inhibidores de indolamina 2,3-dioxigenasa.

Para el tratamiento de afecciones autoinmunitarias o inflamatorias, el compuesto de la invención se puede administrar en combinación con un corticosteroide tal como triamcinolona, dexametasona, fluocinolona, cortisona, prednisolona o flumetolona.

Para el tratamiento de afecciones autoinmunitarias o inflamatorias, el compuesto de la invención se puede administrar en combinación con un inmunosupresor tal como fluocinolona acetónida (Retisert®), rimexolona (AL-2178, Vexol, Alcon) o ciclosporina (Restasis®).

Para el tratamiento de afecciones autoinmunitarias o inflamatorias, el compuesto de la invención se puede administrar en combinación con uno o más agentes seleccionados de Dehydrex™ (Holles Labs), Civamida (Opko), hialuronato de sodio (Vismed, Lantibio/TRB Chemedica), ciclosporina (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (testosterona, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), ecabet sódico (Senju-Ista), gefarnato (Santen), ácido 15-(s)-hidroxieicosatetraenoico (15(S)-HETE), cevilemina, doxiciclina (ALTY-0501, Alacrity), minociclina, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), ciclosporina A (Nova22007, Novagali), oxitetraciclina (Duramycin, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S, 3S, 4R, 5R)-3, 4-dihidroxi-5-[6-[(3-yodofenil)metilamino]purin-9-il]-N-metil-oxolano-2-carbamilo, Can-Fite Biopharma), voclosporina (LX212 o LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (análogo sintético de resolvina, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), rivoglitazona (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Ophtalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritina (Senju), rebamipida (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (Universidad de Pensilvania y Universidad de Temple), pilocarpina, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, Novartis), loteprednol etabonato, rituximab, diquafosol tetrasódico (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), dehidroepiandrosterona, anakinra, efalizumab, micofenolato sódico, etanercept (Embrel®), hidroxicloroquina, NGX267 (TorreyPines Therapeutics) o talidomida.

En algunas modalidades, el compuesto de la invención se puede administrar en

combinación con uno o más agentes seleccionados de un antibiótico, antiviral, antimicótico, anestésico, agentes antiinflamatorios incluyendo antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, y agentes antialérgicos. Los ejemplos de medicamentos adecuados incluyen aminoglucósidos tales como amikacina, gentamicina, tobramicina, estreptomicina, netilmicina y kanamicina; fluoroquinolonas tales como ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, lomefloxacina, levofloxacina y enoxacina; naftiridina; sulfonamidas; polimixina; cloramfenicol; neomicina; paramomicina; colistimetato; bacitracina; vancomicina; tetraciclinas; rifampina y sus derivados ("rifampinas"); cicloserina; beta-lactamas; cefalosporinas; anfotericinas; fluconazol; flucitosina; natamicina; miconazol; cetoconazol; corticosteroides; diclofenac; flurbiprofeno; ketorolac; suprofen; cromolina; lodoxamida; levocabastina; nafazolina; antazolina; feniramina; o antibiótico de azalida.

Otros ejemplos de agentes, con uno o más de los cuales también se puede combinar un compuesto proporcionado, incluyen: un tratamiento para la enfermedad de Alzheimer tal como donepezilo y rivastigmina; un tratamiento para la enfermedad de Parkinson tal como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinirol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexifenidilo y amantadina; un agente para el tratamiento de la esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en inglés) tal como interferón beta (por ejemplo, Avonex® y Rebif®), acetato de glatiramer y mitoxantrona; un tratamiento para el asma tal como albuterol y montelukast; un agente para el tratamiento de la esquizofrenia tal como zyprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; un agente antiinflamatorio tal como un corticosteroide, tal como dexametasona o prednisona, un bloqueador de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; un agente inmunomodulador, incluyendo agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, un interferón, un corticosteroide, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; un factor neurotrófico tal como un inhibidor de acetilcolinesterasa, un inhibidor de MAO, un interferón, un anticonvulsivante, un bloqueador del canal iónico, riluzol o un agente contra el Parkinson; un agente para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular tal como un beta bloqueador, un inhibidor de ACE, un diurético, un nitrato, un bloqueador del canal de calcio o una estatina; un agente para el tratamiento de la enfermedad hepática tal como un corticosteroide, colestiramina, un interferón y un agente antiviral; un agente para el tratamiento de desórdenes de la sangre tal como un corticosteroide, un agente antileucémico o un factor de crecimiento; o un agente para el tratamiento de desórdenes de inmunodeficiencia tal como gamma globulina.

Los fármacos biológicos, tales como los anticuerpos y las citocinas, utilizados como agentes anticáncer, pueden combinarse con los compuestos de la invención. Además, los fármacos que modulan el microambiente o las respuestas inmunitarias pueden combinarse con los compuestos de la invención. Ejemplos de dichos fármacos son los anticuerpos anti-Her2, anticuerpos anti-CD20, anti-CTLA1, anti-PD-1, anti-PDL1 y otros fármacos inmunoterapéuticos.

Formulación, formas de dosificación y administración

Cuando se utilizan como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones se pueden preparar de una manera ya conocida en la técnica farmacéutica y se pueden administrar mediante diversas vías, dependiendo de si se desea el tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser tópica (que incluye transdérmica, epidérmica, oftálmica y a membranas mucosas, incluyendo la administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, mediante la inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo mediante nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye la administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal intramuscular o por inyección o infusión; o intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una dosis única en bolo o puede ser, por ejemplo, a través de una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para la administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables (excipientes). En algunas modalidades, la composición es adecuada para la administración tópica. Al fabricar las composiciones de la invención, el ingrediente activo generalmente se mezcla con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de dicho portador en forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúe como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas,

bolsitas, obleas, elíxires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos empaquetados estériles.

Al preparar una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula adecuado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se puede moler hasta un tamaño de partícula menor que 200 mesh. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, de alrededor de 40 mesh.

Los compuestos de la invención pueden molerse usando procedimientos de molienda conocidos, tal como la molienda húmeda, para obtener un tamaño de partícula adecuado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Se pueden preparar preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos de la invención mediante procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, véase la solicitud internacional n.º WO 2002/000196.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Adicionalmente, las formulaciones pueden incluir: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metil- y propilhidroxi-benzoatos; agentes endulzantes; y agentes saborizantes. Las composiciones de la invención se pueden formular de modo que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente utilizando procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, donde cada dosis contiene entre alrededor de 5 y alrededor de 1000 mg (1 g), más comúnmente entre alrededor de 100 mg y alrededor de 500 mg, del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitaria" hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en

asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

El compuesto activo puede ser eficaz en un intervalo amplio de dosis y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Ha de entenderse, sin embargo, que la cantidad del compuesto que efectivamente se administre en general será determinada por un médico, de acuerdo con las circunstancias pertinentes, que incluyen la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto efectivamente administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

Para preparar las composiciones sólidas, tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Al hacer referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo generalmente se dispersa de manera uniforme por toda la composición, de modo que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Después, esta preformulación sólida se subdivide en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, entre alrededor de 0,1 y alrededor de 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o formarse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, donde este último está en forma de un envoltorio por encima del primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Pueden usarse diversos materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, cuyos materiales incluyen una cantidad de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como laca shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente invención pueden incorporarse para su administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes de sabor adecuado, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de maní, así como

elíxires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables o mezclas de estos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describió anteriormente. En algunas modalidades, las composiciones se administran a través de la vía respiratoria nasal u oral para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede sujetarse a una mascarilla de carpa o un respirador de presión positiva. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal desde dispositivos que administran la formulación de manera adecuada.

Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más portadores convencionales. En algunas modalidades, los ungüentos pueden contener agua y uno o más portadores hidrófobos seleccionados de, por ejemplo, parafina líquida, alquil éter de polioxietileno, propilenglicol, vaselina blanca y similares. Las composiciones portadoras de cremas pueden tener una base de agua en combinación con glicerol y uno o más de otros componentes, por ejemplo, monoestearato de glicerina, PEG-monoestearato de glicerina y alcohol cetilestearílico. Los geles se pueden formular usando alcohol isopropílico y agua, adecuadamente en combinación con otros componentes tales como, por ejemplo, glicerol, hidroxietil celulosa y similares. En algunas modalidades, las formulaciones tópicas contienen al menos alrededor de 0,1, al menos alrededor de 0,25, al menos alrededor de 0,5, al menos alrededor de 1, al menos alrededor de 2 o al menos alrededor de 5 % en peso del compuesto de la invención. Las formulaciones tópicas pueden empaquetarse adecuadamente en tubos de, por ejemplo, 100 g que opcionalmente se asocian con las instrucciones para el tratamiento de la indicación dada, por ejemplo, psoriasis u otra afección de la piel.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de qué se administre, la finalidad de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración y similares. En las aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos parcialmente detener los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la condición de la enfermedad que se esté tratando, así como del criterio del médico tratante en función de factores tales

como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente, y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en la forma de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales o pueden esterilizarse por filtración. Las soluciones acuosas pueden empaquetarse para su uso tal como están o liofilizarse, donde la preparación liofilizada se combina con un portador acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones del compuesto generalmente estará entre 3 y 11, más preferentemente entre 5 y 9 y aun más preferentemente entre 7 y 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, portadores o estabilizadores anteriores resultará en la formación de sales farmacéuticas.

La dosis terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el cual se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y estado del paciente, y el criterio del médico que receta. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de un número de factores, que incluyen la dosis, las características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene entre alrededor de 0,1 y alrededor de 10 % p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos van de alrededor de 1 µg/kg a alrededor de 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas modalidades, el intervalo de dosis va de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal por día. La dosis probablemente dependa de variables como el tipo y el grado de avance de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse de curvas de respuesta a la dosis derivadas de sistemas de ensayo en modelos animales o *in vitro*.

Las composiciones de la invención pueden incluir además uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como un compuesto quimioterapéutico, esteroide, antiinflamatorio o inmunosupresor, ejemplos de los cuales se enumeran anteriormente en la presente.

Los compuestos de la invención pueden proporcionarse o usarse en combinación con un diagnóstico asociado. Tal como se utiliza en la presente, el término "diagnóstico asociado" hace referencia a un dispositivo de diagnóstico útil para

determinar el uso seguro y eficaz de un agente terapéutico. Por ejemplo, se puede usar un diagnóstico asociado para personalizar la dosis de un agente terapéutico para un sujeto determinado, identificar las subpoblaciones adecuadas para el tratamiento o identificar las poblaciones que no deberían recibir un tratamiento particular debido a un mayor riesgo de un efecto secundario grave.

En algunas modalidades, el diagnóstico asociado se utiliza para monitorizar la respuesta al tratamiento en un paciente. En algunas modalidades, el diagnóstico asociado se utiliza para identificar un sujeto que probablemente se beneficie de un compuesto o agente terapéutico dado. En algunas modalidades, el diagnóstico asociado se utiliza para identificar un sujeto que tiene un mayor riesgo de efectos secundarios adversos a partir de la administración de un agente terapéutico, en comparación con un estándar de referencia. En algunas modalidades, el diagnóstico asociado es una herramienta de diagnóstico o imaginología *in vitro* seleccionada de la lista de dispositivos de diagnóstico asociado autorizados o aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés). En algunas modalidades, el diagnóstico asociado se selecciona de la lista de pruebas que han sido autorizadas o aprobadas por el Centro de Dispositivos y Salud Radiológica.

Compuestos marcados y métodos de ensayo

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la invención marcados (radiomarcados, marcados con fluorescencia, etc.) que serían útiles no solo en técnicas de imaginología sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar la LSD1 en muestras de tejidos, incluidos tejidos humanos, y para identificar los ligandos de LSD1 mediante la unión por inhibición de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de LSD1 que contienen dichos compuestos marcados.

La presente invención incluye además los compuestos marcados isotópicamente de la invención. Un compuesto marcado "isotópicamente" o "radiomarcado" es un compuesto de la invención donde uno o más átomos son reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa generalmente encontrado en la naturaleza (es decir, de origen natural). Los radionúclidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, de modo no taxativo, ^3H (también escrito como T por tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionúclido que se incorpore en los compuestos radiomarcados de la presente dependerá de la

aplicación específica de dicho compuesto radiomarcado.

Ha de entenderse que un compuesto "radiomarcado" o "compuesto marcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionúclido. En algunas modalidades, el radionúclido se selecciona del grupo que consta de ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br . En algunas modalidades, el compuesto incorpora 1, 2 o 3 átomos de deuterio.

La presente invención puede incluir además métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en los compuestos de la invención. Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos se conocen en la técnica y cualquier experto en la técnica reconocerá fácilmente los métodos aplicables para los compuestos de la invención.

Un compuesto de la invención marcado puede utilizarse en un ensayo de detección para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto identificado o sintetizado recientemente (es decir, compuesto de ensayo) que está marcado puede ser evaluado para determinar su capacidad de unión a LSD1 mediante la monitorización de su variación de concentración al entrar en contacto con la LSD1, a través del rastreo del marcado. Por ejemplo, un compuesto de ensayo (marcado) puede ser evaluado para determinar su capacidad para reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a LSD1 (es decir, compuesto estándar). Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de ensayo para competir con el compuesto estándar por la unión a LSD1 está directamente relacionada con su afinidad de unión. En cambio, en algunos otros ensayos de detección, el compuesto estándar está marcado y los compuestos de ensayo no están marcados. Por consiguiente, la concentración del compuesto estándar marcado se monitoriza a fin de evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de ensayo, y así se determina la afinidad de unión relativa del compuesto de ensayo.

La invención se describirá con mayor detalle mediante ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos y no pretenden limitar la invención de manera alguna. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados. Se halló que los compuestos de los ejemplos son inhibidores de LSD1, como se describe a continuación.

EJEMPLOS

A continuación se proporcionan los procedimientos experimentales para los compuestos de la invención. Las purificaciones por LC-MS preparativa de algunos

de los compuestos preparados se realizaron en sistemas de fraccionamiento dirigido por masas Waters. La configuración básica de los equipos, los protocolos y el software de control para la operación de estos sistemas se ha descrito en detalle en la bibliografía. Véase, por ejemplo, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (**2002**); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (**2003**); y "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (**2004**). Los compuestos separados generalmente se sometieron a cromatografía líquida-espectrometría de masas analítica (LCMS) para verificar su pureza en las siguientes condiciones: Instrumento; Agilent serie 1100, LC/MSD, Columna: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 µm de tamaño de partícula, 2,1 x 5,0 mm, Tampones: fase móvil A: TFA al 0,025 % en agua y fase móvil B: acetonitrilo; gradiente 2 % a 80 % de B en 3 minutos con tasa de flujo de 2,0 mL/minuto.

Algunos de los compuestos preparados también se separaron en una escala preparativa mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (RP-HPLC) con detector de MS o cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) como se indica en los ejemplos. Las típicas condiciones de columna de la cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (RP-HPLC) preparativa son las siguientes:

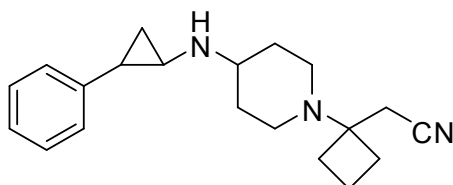
pH = 2 purificaciones: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 µm de tamaño de partícula, columna de 19 x 100 mm, eluyendo con fase móvil A: TFA (ácido trifluoroacético) al 0,1 % en agua y fase móvil B: acetonitrilo; la tasa de flujo fue de 30 mL/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto usando el protocolo de Optimización de Método Específico de Compuesto como se describe en la bibliografía [véase "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]. Generalmente, la tasa de flujo utilizada con la columna de 30 x 100 mm fue de 60 mL/minuto.

pH = 10 purificaciones: Waters XBridge C₁₈ 5 µm de tamaño de partícula, columna de 19 x 100 mm, eluyendo con la fase móvil A: NH₄OH al 0,15 % en agua y fase móvil B: acetonitrilo; la tasa de flujo fue de 30 mL/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto usando el protocolo de Optimización de Método Específico de Compuesto como se describe en la bibliografía [véase "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method

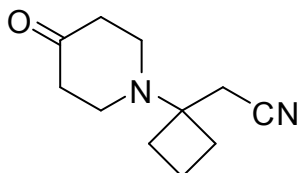
Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]. Generalmente, la tasa de flujo utilizada con la columna de 30 x 100 mm fue de 60 mL/minuto.

Ejemplo 1:

(1-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}ciclobutil)acetonitrilo



Etapa 1: [1-(4-oxopiperidin-1-il)ciclobutil]acetonitrilo



A la mezcla de hidrato de piperidin-4-ona clorhidrato (154 mg, 1,00 mmol, Aldrich, n.º de cat. 151769) en acetonitrilo (2 mL, 40 mmol) se agregó DBU (225 µL, 1,50 mmol), seguido por ciclobutilidenoacetonitrilo (187 mg, 2,00 mmol, preparado utilizando métodos descritos en la bibliografía tal como WO 2009/114512). La mezcla resultante se calentó hasta 70 °C y se agitó durante la noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Luego, la mezcla se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró. El residuo (aceite amarillo) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₁₁H₁₇N₂O (M+H)⁺: m/z = 193,1; encontrada 193,2.

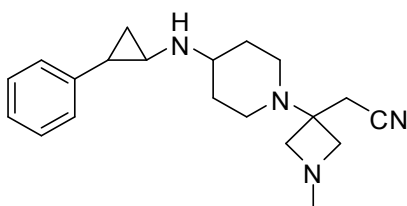
Etapa 2: (1-{4-[(trans-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}ciclobutil)acetonitrilo

A una solución de clorhidrato de 2-fenilciclopropanamina (36 mg, 0,21 mmol) (*trans*, racémico, Acros: n.º de cat. 130470050, lote: A0295784) y [1-(4-oxopiperidin-1-il)ciclobutil]acetonitrilo (41 mg, 0,21 mmol) (producto crudo de la *etapa 1*) en DCM (2 mL) se agregó ácido acético (36 µL, 0,64 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego, se agregó Na(OAc)₃BH (140 mg, 0,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura

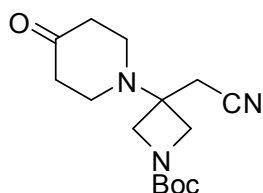
ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y luego se lavó con Na_2CO_3 saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y luego se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua+ NH_4OH) para proporcionar el producto como un sólido blanco (*trans*, racémico). LC-MS calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 310,2; encontrada 310,2.

Ejemplo 2:

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

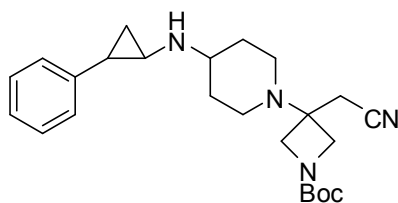


Etapas 1: 3-(cianometil)-3-(4-oxopiperidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de ter-butilo



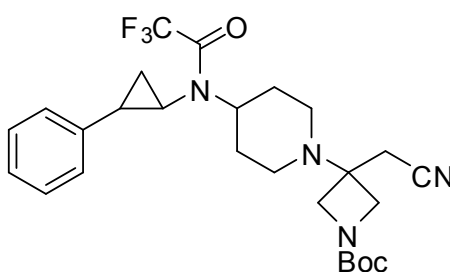
A una solución de hidrato de piperidin-4-ona clorhidrato (1,08 g, 7,00 mmol) y 3-(cianometileno)azetidina-1-carboxilato de ter-butilo (2,04 g, 10,5 mmol, preparado utilizando métodos similares a los descritos en la bibliografía tal como WO 2009/114512) en acetonitrilo (7 mL) se agregó DBU (1,36 mL, 9,10 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min hasta que se disolvió todo el sólido. Después, la solución resultante se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 48 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y luego se concentró. El residuo se purificó con una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 7 % de MeOH/DCM para proporcionar el producto (844 mg, 41 %) como un aceite amarillo. LC-MS calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$ ($\text{M}-\text{tBu}+2\text{H}$)⁺: m/z = 238,1; encontrada 238,2.

Etapas 2: 3-(cianometil)-3-{4-[(trans-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidina-1-carboxilato de ter-butilo



A una solución de clorhidrato de 2-fenilciclopropanamina (540 mg, 3,2 mmol, Acros: n.º de cat. 130470050, lote: A0295784) y 3-(cianometil)-3-(4-oxopiperidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de ter-butilo (937 mg, 3,19 mmol) en DCM (15 mL) se agregó ácido acético (540 μ L, 9,6 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se agregó $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (1,4 g, 6,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con DCM y se lavó con Na_2CO_3 saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y luego se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 10 % de MeOH/DCM para proporcionar el producto deseado (1,07 g, 82 %) como un aceite amarillo. LC-MS calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 411,3$; encontrada 411,3.

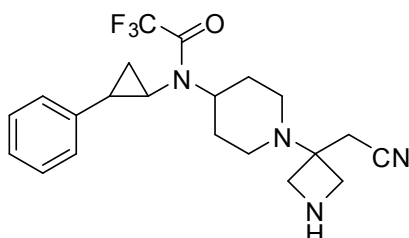
Etapas 3: 3-(cianometil)-3-{4-[(trans-2-fenilciclopropil)(trifluoroacetil)amino]piperidin-1-il}azetidina-1-carboxilato de ter-butilo



A una solución de 3-(cianometil)-3-{4-[(trans-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidina-1-carboxilato de ter-butilo (1,07 g, 2,61 mmol) en DCM (15 mL) a 0 °C se agregó DIEA (1,4 mL, 7,8 mmol), seguido por la adición gota a gota de anhídrido trifluoroacético (0,41 mL, 2,87 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, luego la reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , luego se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 60 % de EtOAc/Hexanos para

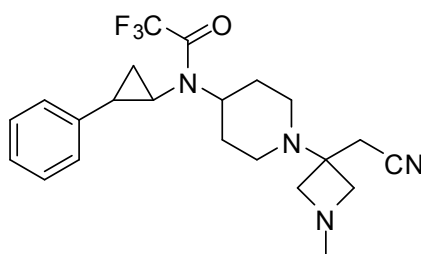
proporcionar el producto deseado (922 mg, 70 %) como un aceite amarillo que se solidificó al dejarlo en reposo para proporcionar un sólido amarillo claro. LC-MS calculada para $C_{26}H_{34}F_3N_4O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 507,3; encontrada 507,4.

Etapas 4: *N*-{1-[3-(cianometil)azetidín-3-il]piperidín-4-il}-2,2,2-trifluoro-*N*-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida



A una solución de 3-(cianometil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)(trifluoroacetil)amino]piperidín-1-il}azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (922 mg, 1,82 mmol) en DCM (7,2 mL) se agregó TFA (2,80 mL, 36,4 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, después se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y luego se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 20 % de MeOH/DCM para proporcionar el producto deseado (700 mg, 95 %) como un aceite amarillo que se solidificó al dejarlo en reposo para proporcionar un sólido amarillo claro. LC-MS calculada para $C_{21}H_{26}F_3N_4O$ ($M+H$)⁺: m/z = 407,2; encontrada 407,2.

Etapas 5: *N*-{1-[3-(cianometil)-1-metilazetidín-3-il]piperidín-4-il}-2,2,2-trifluoro-*N*-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida



A una solución de *N*-{1-[3-(cianometil)azetidín-3-il]piperidín-4-il}-2,2,2-trifluoro-*N*-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (24 mg, 0,059 mmol) en DCM (2 mL) se agregó formaldehído (37 % en peso en agua, 22 μ L, 0,30 mmol), seguido por ácido acético (10, μ L, 0,18 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente

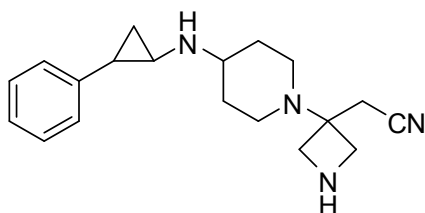
durante la noche y luego se agregó $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (38 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se neutralizó con solución saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y después se concentraron. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 421,2$; encontrada 421,2.

Etapa 6: (1-metil-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidín-3-il)acetonitrilo

El producto crudo de la *etapa 5* se disolvió en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) y luego se agregó hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,15 mL, 0,30 mmol). La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetonitrilo, después se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto en forma de una sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_4$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 325,2$; encontrada 325,2.

Ejemplo 3:

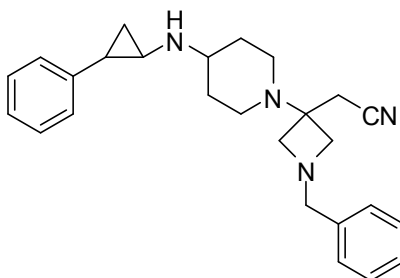
(3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidín-3-il)acetonitrilo



A una solución de 3-(cianometil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (20 mg, 0,049 mmol, preparado como se describe en el *ejemplo 2, etapa 2*) en DCM (1 mL) se agregó TFA (0,5 mL). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo y luego se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado en forma de sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_4$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 311,2$; encontrada 311,2.

Ejemplo 4:

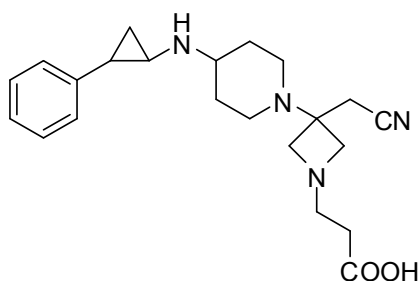
(1-bencil-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidín-3-il)acetonitrilo



A una solución de N-{1-[3-(cianometil)azetidin-3-il]piperidin-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (24 mg, 0,059 mmol, preparada como se describe en el *ejemplo 2, etapa 4*) en DCM (2 mL) se agregó benzaldehído (30 μ L, 0,29 mmol), seguido por ácido acético (10 μ L, 0,18 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se agregó Na(OAc)₃BH (38 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, momento en el cual la LC-MS indicó que la reacción estaba completa. Luego, la mezcla se neutralizó con solución saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y después se concentraron. El residuo se disolvió en THF (1 mL) y MeOH (1 mL), y luego se agregó hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,15 mL, 0,30 mmol). La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 1,5 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetonitrilo. A continuación, la mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado en forma de sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculada para C₂₆H₃₃N₄ (M+H)⁺: m/z = 401,3; encontrada 401,2.

Ejemplo 5:

Ácido 3-(3-(cianometil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidin-1-il)propanoico

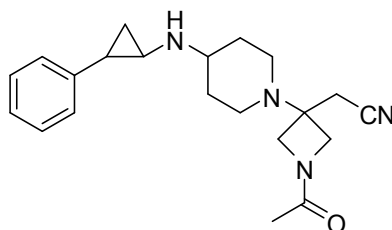


A una solución de N-{1-[3-(cianometil)azetidin-3-il]piperidin-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (33 mg, 0,081 mmol, preparada como se

describe en el *ejemplo 2, etapa 4*) en acetonitrilo (1 mL) se agregó acrilato de metilo (36 μ L, 0,40 mmol), seguido por DBU (12 μ L, 0,081 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y después se concentraron. El residuo se disolvió en THF (1 mL) y MeOH (1 mL), y luego se agregó hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,30 mL, 0,60 mmol). La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 1 h y después se diluyó con MeOH/acetonitrilo. A continuación, la mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado en forma de sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): m/z = 383,2; encontrada 383,3.

Ejemplo 6:

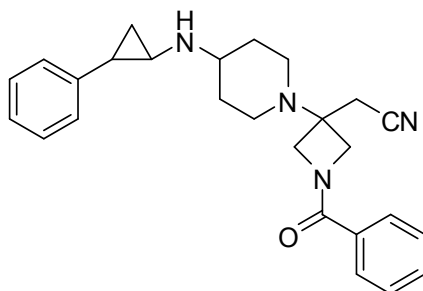
(1-acetil-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidín-3-il)acetonitrilo



A una solución de N-{1-[3-(cianometil)azetidín-3-il]piperidin-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (22 mg, 0,054 mmol, preparada como se describe en el *ejemplo 2, etapa 4*) en THF (1,0 mL) se agregó DIEA (47 μ L, 0,27 mmol), seguido por cloruro de acetilo (7,7 μ L, 0,11 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se agregó MeOH (1,0 mL), seguido por hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,14 mL, 0,27 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, en cuyo momento la LC-MS indicó que la reacción se completó para formar el producto deseado. La mezcla de reacción se disolvió con acetonitrilo y luego se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado en forma de sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): m/z = 353,2; encontrada 353,3.

Ejemplo 7:

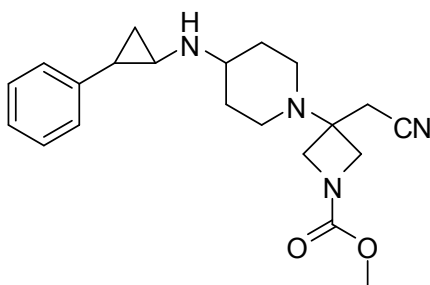
(1-benzoil-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidín-3-il)acetonitrilo



A una solución de N-{1-[3-(cianometil)azetidina-3-il]piperidina-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (22 mg, 0,054 mmol, preparada como se describe en el *ejemplo 2, etapa 4*) en THF (1,0 mL) se agregó DIEA (47 μ L, 0,27 mmol), seguido por cloruro de benzoílo (12 μ L, 0,11 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se agregó MeOH (1,0 mL), seguido por hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,14 mL, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado en forma de sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculada para $C_{26}H_{31}N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 415,2; encontrada 415,3.

Ejemplo 8:

3-(cianometil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidina-1-il}azetidina-1-carboxilato de metilo

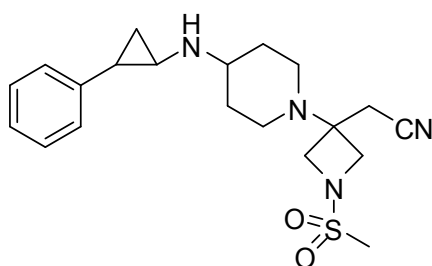


A una solución de N-{1-[3-(cianometil)azetidina-3-il]piperidina-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (20, mg, 0,049 mmol, preparada como se describe en el *ejemplo 2, etapa 4*) en THF (1,0 mL) se agregó DIEA (43 μ L, 0,25 mmol), seguido por cloroformiato de metilo (7,6 μ L, 0,098 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego se agregó MeOH (1,0 mL), seguido por hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,12 mL, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado en forma de sal de

TFA como un sólido blanco. LC-MS calculada para $C_{21}H_{29}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 369,2; encontrada 369,3.

Ejemplo 9:

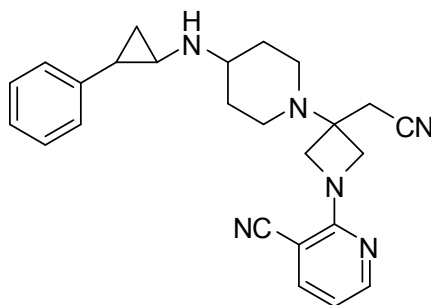
(1-(metilsulfonyl)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidin-3-il)acetonitrilo



A una solución de N-{1-[3-(cianometil)azetidin-3-il]piperidin-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (20, mg, 0,049 mmol, preparada como se describe en el *ejemplo 2, etapa 4*) en THF (1,0 mL) se agregó DIEA (43 μ L, 0,25 mmol), seguido por cloruro de metanosulfonilo (7,6 μ L, 0,098 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego se agregó MeOH (1,0 mL), seguido por hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,12 mL, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado en forma de sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculada para $C_{20}H_{29}N_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 389,2; encontrada 389,2.

Ejemplo 10:

2-(3-(cianometil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidin-1-il)nicotinonitrilo

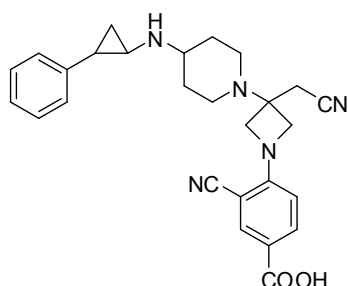


A una solución de N-{1-[3-(cianometil)azetidin-3-il]piperidin-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (23 mg, 0,056 mmol, preparada como se describe en el *ejemplo 2, etapa 4*) y 2-fluoronicotinonitrilo (14 mg, 0,11 mmol) en NMP (1,0 mL, 10, mmol) se agregó DIEA (39 μ L, 0,23 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 120 °C y se agitó durante 1 h, momento en el cual la LC-MS indicó que la reacción se completó para proporcionar el intermedio deseado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se agregó MeOH (1,0 mL), seguido por hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,14 mL, 0,28 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h, luego se diluyó con acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado en forma de sal de TFA como un sólido amarillo. LC-MS calculada para $C_{25}H_{29}N_6$ (M+H)⁺: m/z = 413,2; encontrada 413,3.

Ejemplo 11:

Ácido

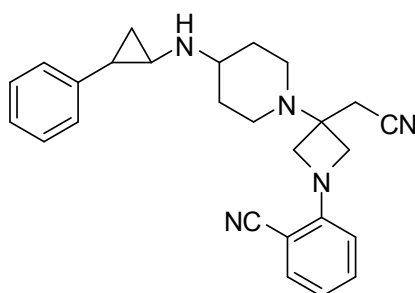
3-Ciano-4-(3-(cianometil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidin-1-il)benzoico



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para el *ejemplo 10* con ácido 3-ciano-4-fluorobenzoico en lugar de 2-fluoronicotinonitrilo. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el compuesto en forma de sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculada para $C_{27}H_{30}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 456,2; encontrada 456,3.

Ejemplo 12:

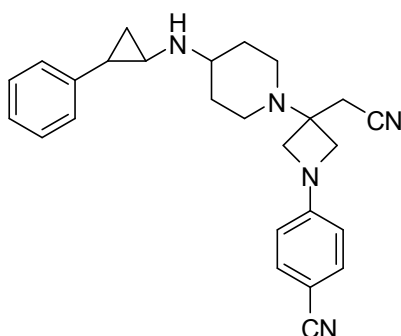
2-(3-(cianometil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidin-1-il)benzonitrilo



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para el *ejemplo 10* con 2-fluorobenzonitrilo en lugar de 2-fluoronicotinonitrilo. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el compuesto en forma de sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculada para $C_{26}H_{30}N_5$ (M+H)⁺: m/z = 412,2; encontrada 412,3.

Ejemplo 13:

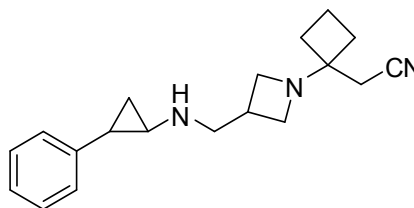
4-(3-(cianometil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidín-1-il)benzonitrilo



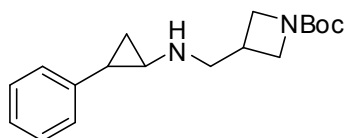
Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para el *ejemplo 10* con 4-fluorobenzonitrilo en lugar de 2-fluoronicotinonitrilo. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el compuesto en forma de sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculada para $C_{26}H_{30}N_5$ (M+H)⁺: m/z = 412,2; encontrada 412,3.

Ejemplo 14:

1-(3-{[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil}azetidín-1-il)ciclobutil]acetonitrilo

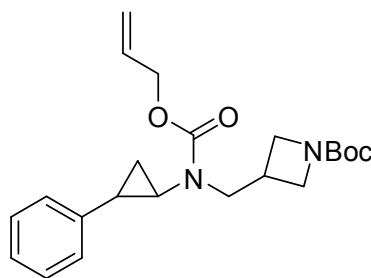


Etapas 1: 3-{[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil}azetidina-1-carboxilato de *ter-butilo*



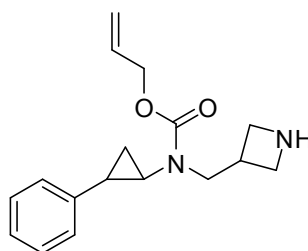
A una solución de 3-formilazetidina-1-carboxilato de ter-butilo (556 mg, 3,00 mmol, Alfa Aesar: n.º de cat. H52794) y clorhidrato de 2-fenilciclopropanamina (600, mg, 3,54 mmol, *trans*, *racémico*, J&W PharmLab: n.º de cat. 20-0073S, lote: JW152-128A) en DCM (10 mL) se agregó ácido acético (510 µL, 9,0 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se agregó Na(OAc)₃BH (1,9 g, 9,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con DCM, se lavó con Na₂CO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 100 % de EtOAc/Hexanos para proporcionar el producto deseado (513 mg, 57 %) como un aceite amarillo claro. LC-MS calculada para C₁₄H₁₉N₂O₂ (M⁺-tBu+2H)⁺: m/z = 247,1; encontrada 247,2.

Etapa 2: 3-[[[(aliloxi)carbonil](*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidina-1-carboxilato de ter-butilo



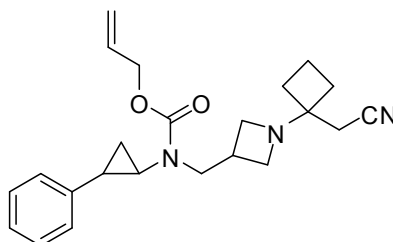
A una solución de 3-[[[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidina-1-carboxilato de ter-butilo (513 mg, 1,70 mmol, preparado en la *etapa 1*) en DCM (5 mL, 80 mmol) se agregó DIEA (890 µL, 5,1 mmol), seguido por la adición gota a gota de cloroformiato de alilo (234 µL, 2,20 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 min, luego se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y después se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 60 % de EtOAc/Hexanos para proporcionar el producto deseado (632 mg, 96 %) como un aceite amarillo claro. LC-MS calculada para C₂₂H₃₁N₂O₄ (M+H)⁺: m/z = 387,2; encontrada 387,2.

Etapa 3: (azetidin-3-ilmetil)(*trans*-2-fenilciclopropil)carbamato de alilo



A una solución de 3-[[[(aliloxi)carbonil](*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidina-1-carboxilato de ter-butilo (632 mg, 1,64 mmol) en DCM (3 mL) se agregó TFA (3 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, después se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₁₇H₂₃N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 287,2; encontrada 287,2.

Etapa 4: *({1-[1-(cianometil)ciclobutil]azetidín-3-il}metil)(trans-2-fenilciclopropil)carbamato de alilo*



A una solución de (azetidín-3-ilmetil)(*trans*-2-fenilciclopropil)carbamato de alilo (48 mg, 0,17 mmol) y ciclobutilidenacetoniitrilo (31 mg, 0,34 mmol, que se preparó utilizando métodos descritos en la bibliografía tal como WO 2009/114512) en acetoniitrilo (0,5 mL) se agregó DBU (10 µL, 0,08 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 10 % de MeOH/DCM para proporcionar el producto deseado (26 mg, 41 %) como un aceite amarillo. LC-MS calculada para C₂₃H₃₀N₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 380,2; encontrada 380,2.

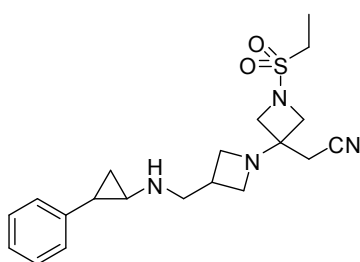
Etapa 5: *[1-(3-{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}azetidín-1-il)ciclobutil]acetoniitrilo*

Una mezcla de ({1-[1-(cianometil)ciclobutil]azetidín-3-il}metil)(*trans*-2-fenilciclopropil)carbamato de alilo (26 mg, 0,068 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) (4 mg, 0,003 mmol) en THF (3 mL) se desgasificó y se volvió a llenar con nitrógeno. Después se agregó N-etiletanamina (71 µL, 0,68 mmol). La mezcla

resultante se calentó hasta 85 °C y se agitó durante 2 h, momento en el cual la LS-MS indicó que la reacción se completó. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se diluyó con acetonitrilo, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado en forma de sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculada para $C_{19}H_{26}N_3$ (M+H)⁺: m/z = 296,2; encontrada 296,2.

Ejemplo 15:

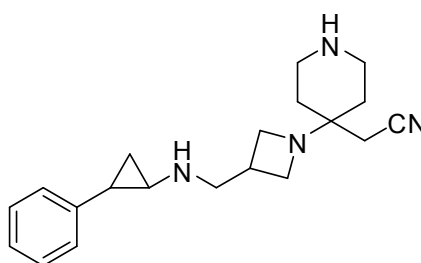
(1'-(etilsulfonil)-3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]-1,3'-biazetidin-3'-il)acetonitrilo



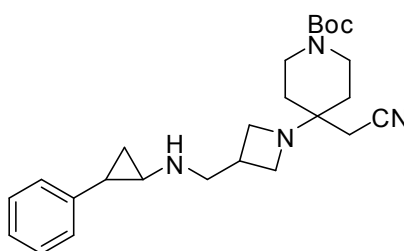
Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para el *ejemplo 14* con [1-(etilsulfonil)azetidin-3-ilideno]acetonitrilo (preparado usando condiciones similares a las descritas en la bibliografía tal como WO 2009/114512) reemplazando el ciclobutilidenacetonitrilo en la *etapa 4*. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el compuesto en forma de sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculada para $C_{20}H_{29}N_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 389,2; encontrada 389,2.

Ejemplo 16:

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



Etapas 1: 4-(cianometil)-4-(3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil}azetidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo



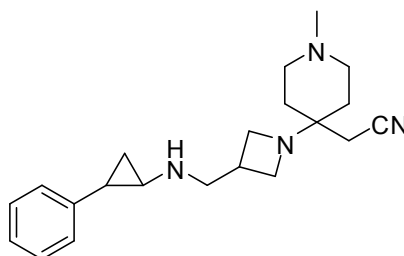
Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para el *ejemplo 14* con 4-(cianometileno)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (preparado usando condiciones similares a las descritas en la bibliografía tal como WO 2008/064157) reemplazando el ciclobutilidenacetonitrilo en la *etapa 4* y la reacción en la *etapa 4* se realizó a 60 °C durante 48 h. LC-MS calculada para $C_{25}H_{37}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 425,3; encontrada 425,3.

Etapa 2: [4-(3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidín-1-il)piperidín-4-il]acetonitrilo

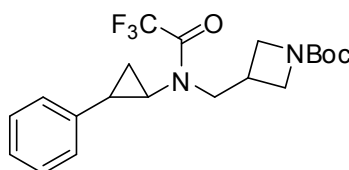
El producto crudo de la *etapa 1* se disolvió en DCM (1 mL) y luego se agregó TFA (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y luego se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado en forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{20}H_{29}N_4$ (M+H)⁺: m/z = 325,2; encontrada 325,2.

Ejemplo 17:

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

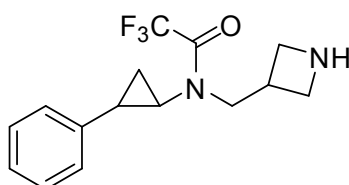


Etapa 1: 3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)(trifluoroacetil)amino]metil]azetidina-1-carboxilato de ter-butilo



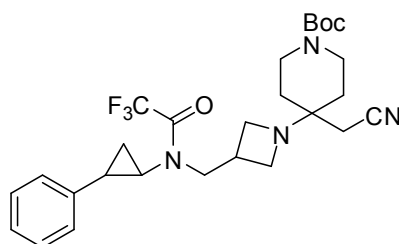
A una solución de 3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidina-1-carboxilato de ter-butilo (187 mg, 0,618 mmol, preparado como se describe en el *ejemplo 14, etapa 1*) en DCM (5 mL) a 0 °C se agregó trietilamina (0,431 mL, 3,09 mmol), seguida por la adición gota a gota de anhídrido trifluoroacético (114 µL, 0,804 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y después se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 60 % de EtOAc/Hexanos para proporcionar el producto deseado (228 mg, 93 %) como un aceite amarillo. LC-MS calculada para C₁₆H₁₈F₃N₂O₃ (M-^tBu+2H)⁺: m/z = 343,1; encontrada 343,2.

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



A una solución de 3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)-(trifluoroacetil)amino]metil]azetidina-1-carboxilato de ter-butilo (228 mg, 0,572 mmol) en DCM (3 mL) se agregó TFA (3 mL). La solución de color amarillo claro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró. El residuo (sal de TFA) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₁₅H₁₈F₃N₂O (M+H)⁺: m/z = 299,1; encontrada 299,2.

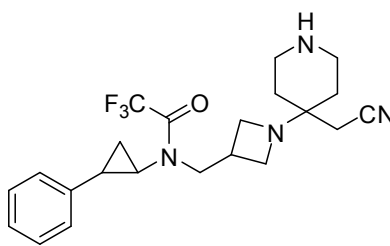
Etapas 3: 4-(cianometil)-4-(3-[[trans-2-fenilciclopropil)-(trifluoroacetil)amino]metil]azetidina-1-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo



A una solución de N-(azetidin-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (sal de TFA: 0,93 g, 2,2 mmol), 4-

(cianometileno)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (0,50 g, 2,2 mmol, preparado usando condiciones similares a las descritas en la bibliografía tal como WO 2008/064157) en acetonitrilo (5 mL) se agregó DBU (0,7 mL, 4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0-50 %) para proporcionar el producto deseado (95 mg, 8 %). LC-MS calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 521,3; encontrada 521,2.

Etap 4: *N-({1-[4-(cianometil)piperidin-4-il]azetidín-3-il}metil)-2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)acetamida*



A una solución de 4-(cianometil)-4-(3-{{(trans-2-fenilciclopropil)(trifluoroacetil)amino}metil}azetidín-1-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (95 mg, 0,18 mmol) en DCM (1 mL) se agregó TFA (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 421,2; encontrada 421,2.

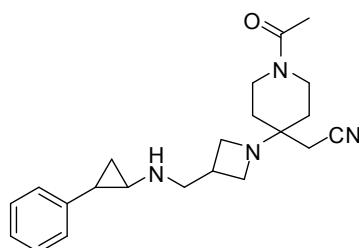
Etap 5: *[1-metil-4-(3-{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}azetidín-1-il)piperidin-4-il]acetonitrilo*

A una solución de N-({1-[4-(cianometil)piperidin-4-il]azetidín-3-il}metil)-2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)acetamida (sal de TFA, 10 mg, 0,02 mmol) en THF (0,5 mL) se agregó una solución 10,0 M de formaldehído en agua (10 μL , 0,1 mmol), seguida por ácido acético (5,8 μL , 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (22 mg, 0,10 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se agregó MeOH (1 mL) y NaOH 2 N en agua (0,2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 10,

acetonitrilo/agua+NH₄OH) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₂₁H₃₁N₄ (M+H)⁺: m/z = 339,3; encontrada 339,3.

Ejemplo 18:

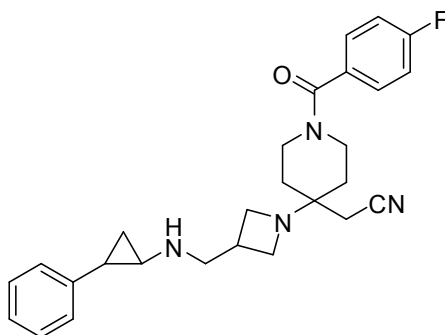
[1-acetil-4-(3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidín-1-il)piperidín-4-il]acetonitrilo



A una solución de N-({1-[4-(cianometil)piperidín-4-il]azetidín-3-il}metil)-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (sal de TFA, preparada como se describe para el *ejemplo 17, etapa 4*: 9 mg, 0,02 mmol) y DIEA (8,8 µL, 0,05 mmol) en THF (1 mL) se agregó anhídrido acético (3,2 µL, 0,034 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se agregó NaOH 1 N en agua (0,5 mL) y MeOH (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua+NH₄OH) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₂₂H₃₁N₄O (M+H)⁺: m/z = 367,2; encontrada 367,3.

Ejemplo 19:

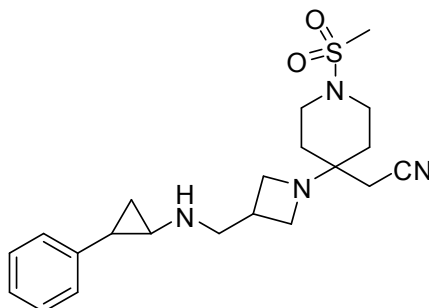
[1-(4-fluorobenzil)-4-(3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidín-1-il)piperidín-4-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 18* con cloruro de 4-fluoro-benzilo en lugar de anhídrido acético. LC-MS calculada para C₂₇H₃₂FN₄O (M+H)⁺: m/z = 447,3; encontrada 447,3.

Ejemplo 20:

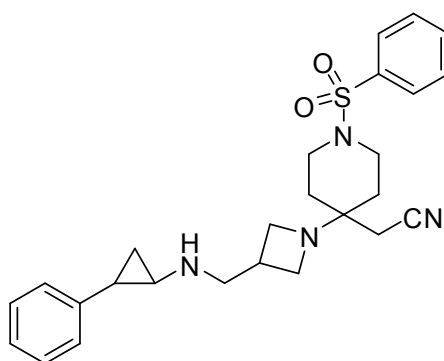
[1-(metilsulfonil)-4-(3-[[*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidín-1-il)piperidín-4-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 18* con cloruro de metanosulfonilo en lugar de anhídrido acético. LC-MS calculada para $C_{21}H_{31}N_4O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z = 403,2$; encontrada 403,2.

Ejemplo 21:

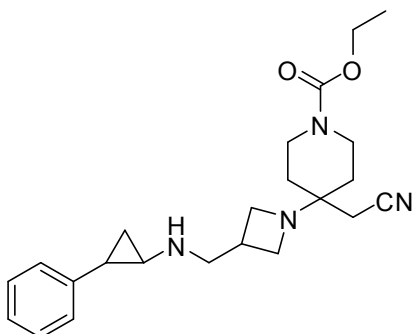
[4-(3-[[*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidín-1-il)-1-(fenilsulfonil)piperidín-4-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 18* con cloruro de bencenosulfonilo en lugar de anhídrido acético. LC-MS calculada para $C_{26}H_{33}N_4O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z = 465,2$; encontrada 465,2.

Ejemplo 22:

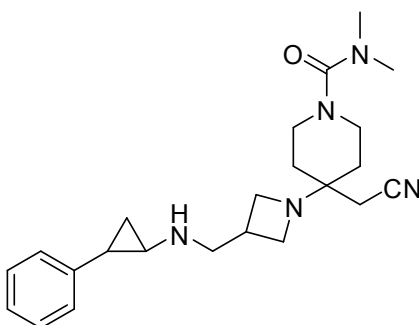
4-(cianometil)-4-(3-[[*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidín-1-il)piperidina-1-carboxilato de etilo



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 18* con cloroformiato de etilo en lugar de anhídrido acético. LC-MS calculada para $C_{23}H_{33}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 397,3; encontrada 397,2.

Ejemplo 23:

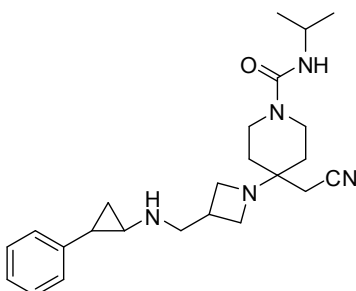
4-(cianometil)-N,N-dimetil-4-(3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidina-1-il)piperidina-1-carboxamida



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 18* con cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo en lugar de anhídrido acético. LC-MS calculada para $C_{23}H_{34}N_5O$ (M+H)⁺: m/z = 396,3; encontrada 396,3.

Ejemplo 24:

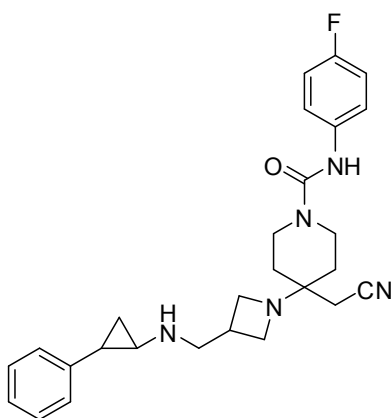
4-(cianometil)-N-isopropil-4-(3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidina-1-il)piperidina-1-carboxamida



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 18* con 2-isocianatopropano en lugar de anhídrido acético. LC-MS calculada para $C_{24}H_{36}N_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 410,3$; encontrada 410,3.

Ejemplo 25:

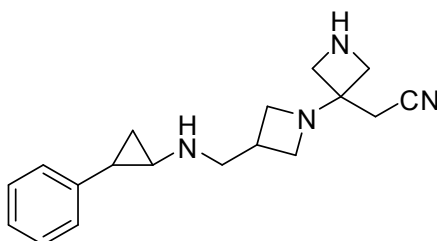
4-(cianometil)-N-(4-fluorofenil)-4-(3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidín-1-il)piperidina-1-carboxamida



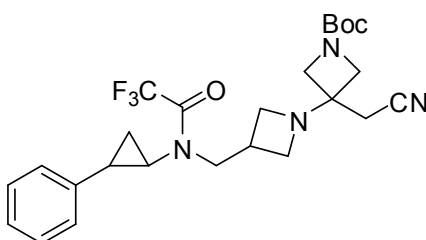
Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 18* con 1-fluoro-4-isocianatobenceno en lugar de anhídrido acético. LC-MS calculada para $C_{27}H_{33}FN_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 462,3$; encontrada 462,2.

Ejemplo 26:

(3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]-1,3'-biazetidín-3'-il)acetonitrilo



Etapas: 1: 3'-(cianometil)-3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)(trifluoroacetil)amino]metil]-1,3'-biazetidina-1'-carboxilato de *ter*-butilo



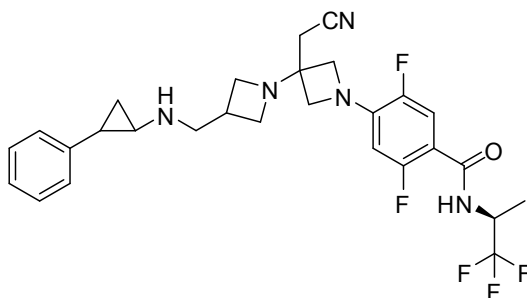
A una solución de N-(azetidin-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (30 mg, 0,07 mmol, preparada como se describe para el *ejemplo 17, etapa 2*), 3-(cianometileno)azetidina-1-carboxilato de ter-butilo (27 mg, 0,14 mmol, preparado usando métodos similares a los descritos en la bibliografía tal como WO 2009/114512) en acetonitrilo (1,0 mL) se agregó DBU (20 μ L, 0,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , luego se filtró y se concentró. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 493,2$; encontrada 493,2.

Etapas 2: (3-[[*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]-1,3'-biazetidin-3'-il)acetonitrilo

A una solución del producto crudo de la *etapa 1* en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) se agregó solución 2 N de NaOH en agua (0,5 mL). La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 1 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en DCM, luego se filtró y se concentró. Después, el residuo se disolvió en DCM (1 mL) y se agregó TFA (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo y luego se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado en forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 297,2$; encontrada 297,2.

Ejemplo 27:

4-(3'-(cianometil)-3-[[*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]-1,3'-biazetidin-1'-il)-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida

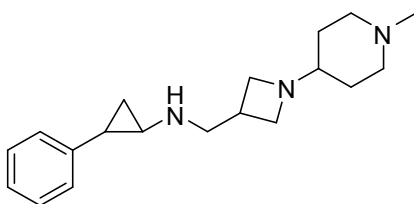


A una solución de sal de TFA de N-(azetidin-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (25 mg, 0,061 mmol, preparada como se describe para el *ejemplo 17, etapa 2*) y 4-[3-(cianometileno)azetidina-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (24 mg, 0,070 mmol, preparada usando

métodos similares a los descritos en la bibliografía tal como WO 2012/177606) en acetonitrilo (1,0 mL) se agregó DBU (12 mg, 0,08 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se agregó NaOH 2 N (1 mL) y MeOH (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua+NH₄OH) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₂₈H₃₁F₅N₅O (M+H)⁺: m/z = 548,2; encontrada 548,2.

Ejemplo 28:

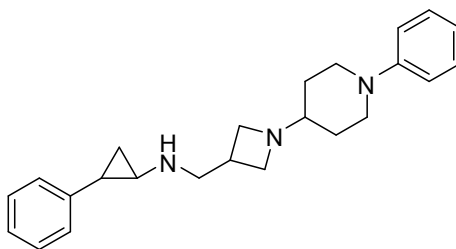
N-**{[1-(1-metilpiperidin-4-il)azetidín-3-il]metil}-*trans*-2-fenilciclopropanamina**



A una solución de sal de TFA de N-(azetidín-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (30 mg, 0,07 mmol, preparada como se describe para el *ejemplo 17, etapa 2*) y 1-metil-4-piperidinona (11 mg, 0,10 mmol) en THF (1,0 mL) se agregó ácido acético (17 µL, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se agregó Na(OAc)₃BH (64 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se agregó NaOH 2 N en agua (0,5 mL) y MeOH (1 mL). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 1 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante RP-HPLC (pH = 10, acetonitrilo/agua+NH₄OH) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₁₉H₃₀N₃ (M+H)⁺: m/z = 300,2; encontrada 300,2.

Ejemplo 29:

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

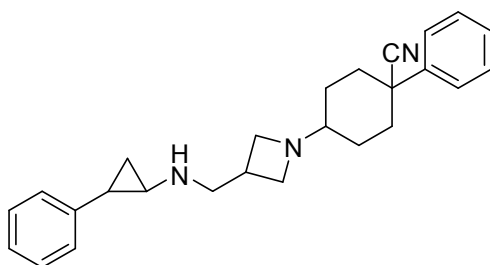


Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos

para la síntesis del *ejemplo 28* con 1-fenilpiperidin-4-ona en lugar de 1-metil-4-piperidinona. LC-MS calculada para $C_{24}H_{32}N_3$ (M+H)⁺: m/z = 362,3; encontrada 362,2.

Ejemplo 30:

1-fenil-4-(3-{{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}azetidín-1-il)ciclohexanocarbonitrilo



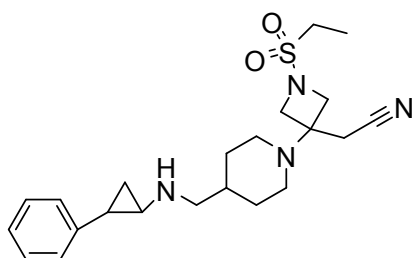
Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 28* con 4-oxo-1-fenilciclohexanocarbonitrilo (Lancaster, n.º de cat. 5281) en lugar de 1-metil-4-piperidinona. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua+NH₄OH) para proporcionar dos isómeros correspondientes al trans- y cis-ciclohexilo. LC-MS calculada para $C_{26}H_{32}N_3$ (M+H)⁺: m/z = 386,3;

Isómero (I): LC-MS (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA): m/z encontrada = 386,2; tiempo de retención = 1,45 min

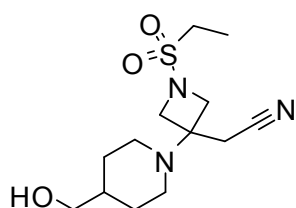
Isómero (II): LC-MS (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA): m/z encontrada = 386,2; tiempo de retención = 1,55 min

Ejemplo 31:

[1-(etilsulfonil)-3-(4-{{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}piperidin-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo

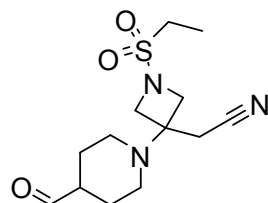


Etapa 1: {1-(etilsulfonil)-3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo



A una solución de 4-piperidinametanol (60 mg, 0,5 mmol) y [1-(etilsulfonyl)azetidin-3-ilideno]acetonitrilo (110 mg, 0,60 mmol, preparado utilizando condiciones similares a las descritas en la bibliografía tal como WO 2009/114512) en acetonitrilo (1,0 mL) se agregó DBU (20 μ L, 0,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM (0-8 %) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 302,2; encontrada 302,1.

Etapas 2: [1-(etilsulfonyl)-3-(4-formilpiperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo



A una solución de {1-(etilsulfonyl)-3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo (200 mg, 0,66 mmol) en cloruro de metileno (4,0 mL) se agregó peryodinano de Dess-Martin (420 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se tuvo a temperatura ambiente durante 3 h, luego se agregó solución acuosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se agitó durante 10 min. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con NaOH 1N, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM (0-8 %). LC-MS calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 300,1; encontrada 300,1.

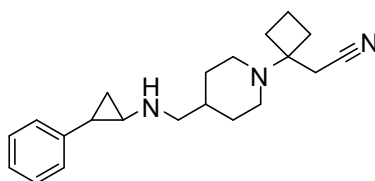
Etapas 3: [1-(etilsulfonyl)-3-(4-[(trans-2-fenilciclopropil)amino]metil)piperidin-1-il]azetidin-3-il]acetonitrilo

A una solución de [1-(etilsulfonyl)-3-(4-formilpiperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo (15,0 mg, 0,050 mmol) y 2-fenilciclopropanamina (10,0 mg, 0,075 mmol, *trans*,

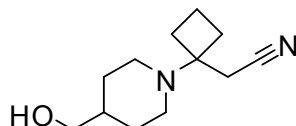
racémica, Acros: n.º de cat. 130470050) en DCM (0,5 mL) se agregó ácido acético (4,3 µL, 0,075 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (32 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con DCM y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo y luego se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto en forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₂H₃₃N₄O₂S (M+H)⁺: m/z = 417,2; encontrada 417,1.

Ejemplo 32:

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

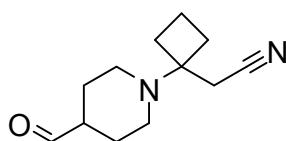


Etapa 1: {1-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]ciclobutil}acetonitrilo



A una solución de 4-piperidinametanol (230 mg, 2,0 mmol) y ciclobutilidenoacetonitrilo (280 mg, 3,0 mmol, preparado usando métodos descritos en la bibliografía tal como WO 2009/114512) en acetonitrilo (2,0 mL) se agregó DBU (90 µL, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM (0-8 %). LC-MS calculada para C₁₂H₂₁N₂O (M+H)⁺: m/z = 209,2; encontrada 209,2.

Etapa 2: [1-(4-formilpiperidin-1-il)ciclobutil]acetonitrilo



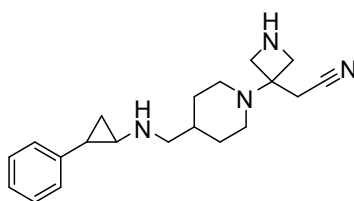
Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 31, etapa 2* a partir de {1-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]ciclobutil}acetonitrilo. LC-MS calculada para $C_{12}H_{19}N_2O$ (M+H)⁺: m/z = 207,1; encontrada 207,1.

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

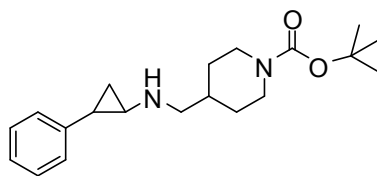
El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 31, etapa 3* a partir de [1-(4-formilpiperidin-1-il)ciclobutil]acetonitrilo. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado en forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{30}N_3$ (M+H)⁺: m/z = 324,2; encontrada 324,3.

Ejemplo 33:

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



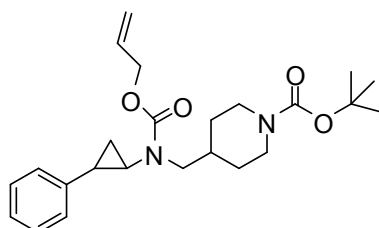
Etapa 1: *4-[[trans-2-fenilciclopropil]amino]metil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo*



A una solución de 4-formilpiperidina-1-carboxilato de ter-butilo (430 mg, 2,0 mmol) y trans-2-fenilciclopropanamina (0,35 g, 2,6 mmol, Acros: n.º de cat. 130470050) en DCM (9 mL) se agregó ácido acético (0,17 mL, 3,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1,3 g, 6,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con NaOH 1 N, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró

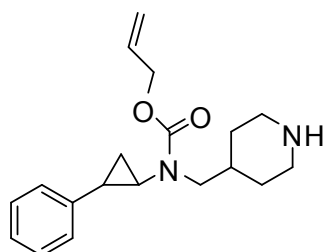
y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM (0-10 %). LC-MS calculada para $C_{16}H_{23}N_2O_2$ ($M-tBu+2H$)⁺: $m/z = 275,2$; encontrada 275,2.

Etapas 2: 4-[[[(aliloxi)carbonil](*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo



Se agregó cloroformiato de alilo (0,23 mL, 2,2 mmol) a una solución de 4-[[[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (0,59 g, 1,8 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,63 mL, 3,6 mmol) en DCM (9,0 mL) a 0 °C y luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano (0-20 %). LC-MS calculada para $C_{24}H_{34}N_2NaO_4$ ($M+Na$)⁺: $m/z = 437,2$; encontrada 437,3.

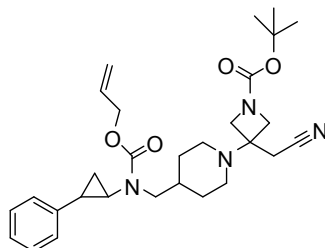
Etapas 3: (*Trans*-2-fenilciclopropil)(piperidin-4-ilmetil)carbamato de alilo



A una solución de 4-[[[(aliloxi)carbonil](*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (225,0 mg, 0,5428 mmol) en DCM (2 mL) se agregó cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se concentró. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con NaOH 1 N y salmuera.

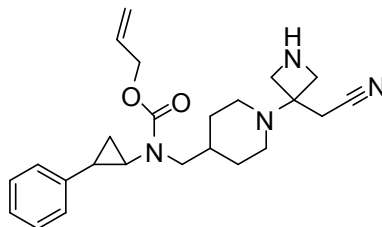
La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol en DCM (0-10 %) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 315,2; encontrada 315,2.

Etap 4: 3-(4-{[[[(aliloxi)carbonil](*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidin-1-il)-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de *ter*-butilo



A una solución de (*trans*-2-fenilciclopropil)(piperidin-4-ilmetil)carbamato de alilo (80,0 mg, 0,254 mmol) y 3-(cianometileno)azetidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (59 mg, 0,30 mmol) en acetonitrilo (0,5 mL) se agregó DBU (10 μL , 0,08 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en DCM (0-20 %) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 509,3; encontrada 509,3.

Etap 5: ({1-[3-(cianometil)azetidina-3-il]piperidin-4-il}metil)(*trans*-2-fenilciclopropil)carbamato de alilo



A una solución de 3-(4-{[[[(aliloxi)carbonil](*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidin-1-il)-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (100,0 mg, 0,1966 mmol) en DCM (0,5 mL) se le agregó cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (0,5 mL, 2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se concentró. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2$

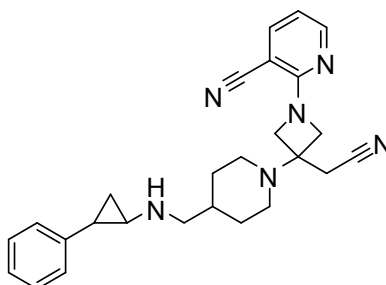
(M+H)⁺: m/z = 409,3; encontrada 409,3.

Etapas 6: [3-(4-{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo

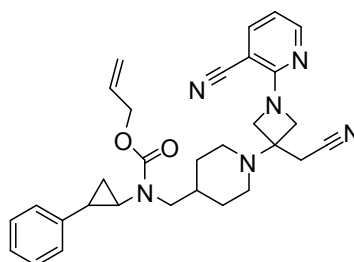
Una mezcla de ({1-[3-(cianometil)azetidin-3-il]piperidin-4-il}metil)(trans-2-fenilciclopropil)carbamato de alilo (30,1 mg, 0,0736 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (8,5 mg, 0,0074 mmol) y N,N-dietilamina (0,0761 mL, 0,736 mmol) en THF (1,0 mL) se agitó a 85 °C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₀H₂₉N₄ (M+H)⁺: m/z = 325,2; encontrada 325,3.

Ejemplo 34

2-[3-(cianometil)-3-(4-{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}piperidin-1-il)azetidin-1-il]nicotinonitrilo



Etapas 1: ({1-[3-(cianometil)-1-(3-cianopiridin-2-il)azetidin-3-il]piperidin-4-il}metil)(trans-2-fenilciclopropil)carbamato de alilo



A una solución de ({1-[3-(cianometil)azetidin-3-il]piperidin-4-il}metil)(trans-2-fenilciclopropil)carbamato de alilo (25,0 mg, 0,0612 mmol, preparado como se describe en el *ejemplo 33, etapas 5*) y 2-fluoronicotinonitrilo (15 mg, 0,12 mmol) en NMP (0,6 mL) se agregó DIEA (43 µL, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 2 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó

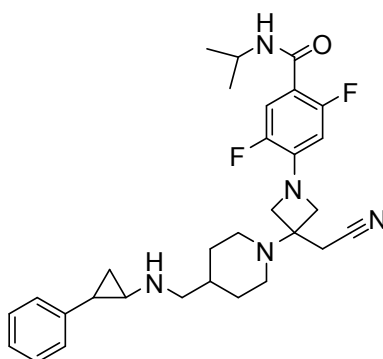
con cloruro de metileno. Luego, la mezcla se lavó con NaHCO_3 , saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 511,3; encontrada 511,3.

Etapa 2: 2-[3-(cianometil)-3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidin-1-il)azetidín-1-il]nicotinonitrilo

El producto crudo de la *etapa 1* se disolvió en THF (0,5 mL) y luego se agregó dietilamina (60 μL), seguida de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mg). El recipiente con la mezcla resultante se evacuó, luego se llenó con nitrógeno y se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y después se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_6$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 427,3; encontrada 427,3.

Ejemplo 35

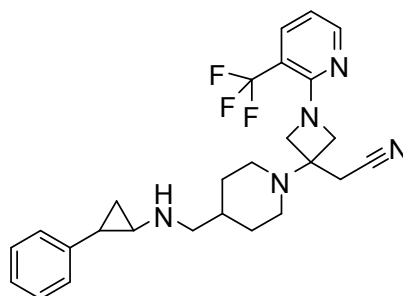
4-[3-(cianometil)-3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidin-1-il)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-N-isopropilbenzamida



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 34* con 2,4,5-trifluoro-N-isopropilbenzamida en lugar de 2-fluoronicotinonitrilo en la *etapa 1*. LC-MS calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 522,3; encontrada 522,4.

Ejemplo 36

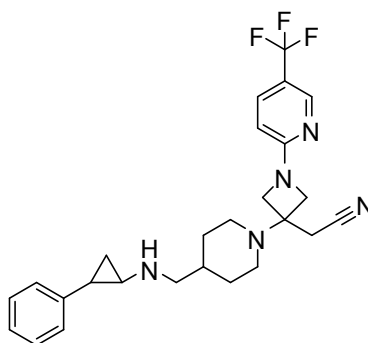
{3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidin-1-il)-1-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]azetidín-3-il}acetonitrilo



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 34* con 2-fluoro-3-(trifluorometil)piridina en lugar de 2-fluoronicotinonitrilo en la *etapa 1*. LC-MS calculada para $C_{26}H_{31}F_3N_5$ (M+H)⁺: m/z = 470,3; encontrada 470,2.

Ejemplo 37

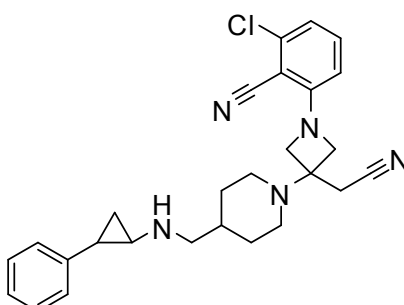
{3-(4-{[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil}piperidin-1-il)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]azetidin-3-il}acetonitrilo



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 34* con 2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina en lugar de 2-fluoronicotinonitrilo en la *etapa 1*. LC-MS calculada para $C_{26}H_{31}F_3N_5$ (M+H)⁺: m/z = 470,3; encontrada 470,2.

Ejemplo 38

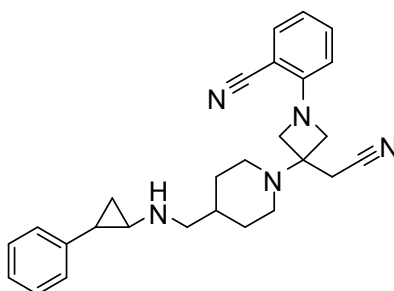
2-cloro-6-[3-(cianometil)-3-(4-{[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil}piperidin-1-il)azetidin-1-il]benzonitrilo



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 34* con 2-cloro-6-fluorobenzonitrilo en lugar de 2-fluoronicotinonitrilo en la *etapa 1*. LC-MS calculada para $C_{27}H_{31}ClN_5$ (M+H)⁺: m/z = 460,2; encontrada 460,1.

Ejemplo 39

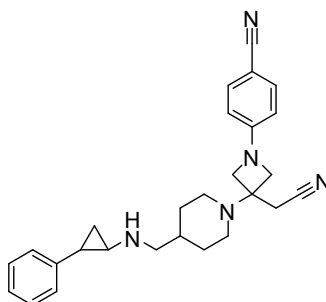
2-[3-(cianometil)-3-(4-[[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidin-1-il)azetidin-1-il]benzonitrilo



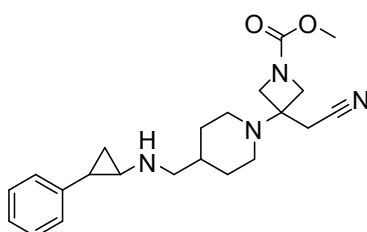
Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 34* con 2-fluorobenzonitrilo en lugar de 2-fluoronicotinonitrilo en la *etapa 1*. LC-MS calculada para $C_{27}H_{32}N_5$ (M+H)⁺: m/z = 426,3; encontrada 426,3.

Ejemplo 40

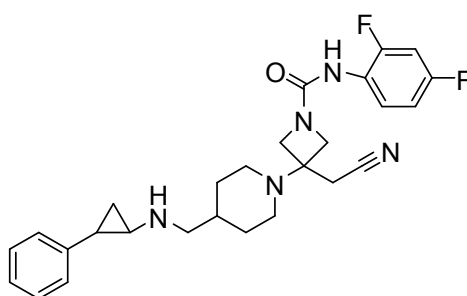
4-[3-(cianometil)-3-(4-[[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidin-1-il)azetidin-1-il]benzonitrilo



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 34* con 2-fluorobenzonitrilo en lugar de 4-fluoronicotinonitrilo en la *etapa 1*. LC-MS calculada para $C_{27}H_{32}N_5$ (M+H)⁺: m/z = 426,3; encontrada 426,3.

Ejemplo 41**3-(cianometil)-3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de metilo**

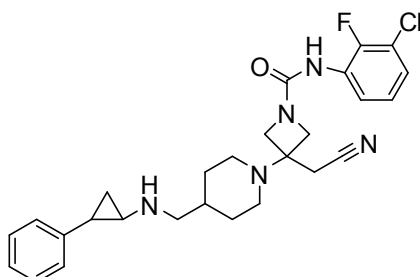
Se agregó cloroformiato de metilo (7,6 μL , 0,098 mmol) a una solución de ((1-[3-(cianometil)azetidina-3-il]piperidin-4-il)metil)(*trans*-2-fenilciclopropil)carbamato de alilo (20,0 mg, 0,0490 mmol, preparado como se describe en el *ejemplo 33, etapa 5*) y trietilamina (27 μL , 0,20 mmol) en DCM (0,5 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C, luego se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO_3 saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en THF (0,5 mL) y luego se agregó dietilamina (60 μL), seguida de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mg). Un recipiente con la mezcla resultante se evacuó, luego se llenó con nitrógeno y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y después se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): m/z = 383,2; encontrada 383,3.

Ejemplo 42**3-(cianometil)-N-(2,4-difluorofenil)-3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidin-1-il)azetidina-1-carboxamida**

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 41* con 2,4-difluoro-1-isocianatobenceno en lugar de cloroformiato de metilo. LC-MS calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): m/z = 480,3; encontrada 480,3.

Ejemplo 43

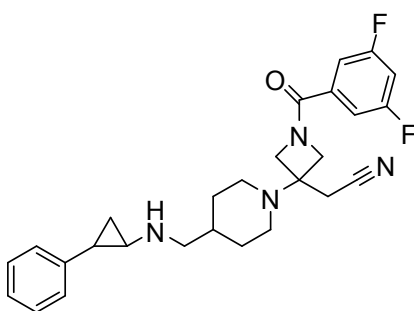
N-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(cianometil)-3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidin-1-il)azetidina-1-carboxamida



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 41* con 1-cloro-2-fluoro-3-isocianatobenceno en lugar de cloroformiato de metilo. LC-MS calculada para $C_{27}H_{32}ClFN_5O$ (M+H)⁺: m/z = 496,2; encontrada 496,2.

Ejemplo 44

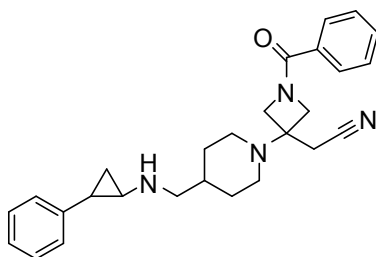
[1-(3,5-difluorobenzoyl)-3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidin-1-il)azetidina-3-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 41* con cloruro de 3,5-difluorobenzoyl en lugar de cloroformiato de metilo. LC-MS calculada para $C_{27}H_{31}F_2N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 465,2; encontrada 465,2.

Ejemplo 45

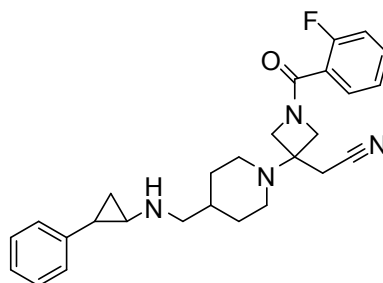
[1-benzoyl-3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidin-1-il)azetidina-3-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 41* con cloruro de benzoílo en lugar de cloroformiato de metilo. LC-MS calculada para $C_{27}H_{33}N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 429,3; encontrada 429,2.

Ejemplo 46

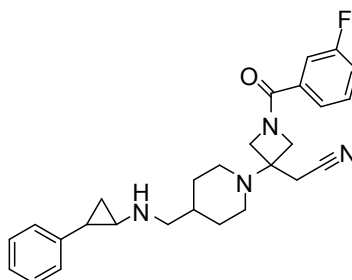
[1-(2-fluorobenzoil)-3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 41* con cloruro de 2-fluorobenzoil en lugar de cloroformiato de metilo. LC-MS calculada para $C_{27}H_{32}FN_4O$ (M+H)⁺: m/z = 447,3; encontrada 447,3.

Ejemplo 47

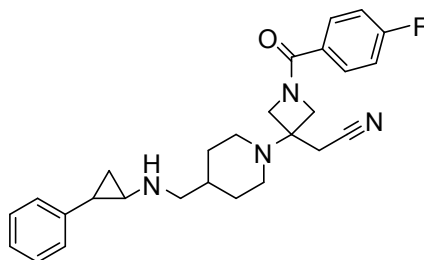
[1-(3-fluorobenzoil)-3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 41* con cloruro de 3-fluorobenzoil en lugar de cloroformiato de metilo. LC-MS calculada para $C_{27}H_{32}FN_4O$ (M+H)⁺: m/z = 447,3; encontrada 447,3.

Ejemplo 48

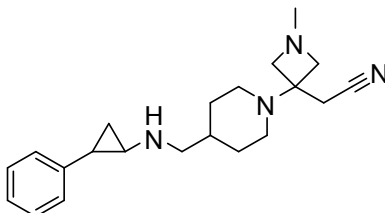
[1-(4-fluorobenzoyl)-3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 41* con cloruro de 4-fluorobenzoylo en lugar de cloroformiato de metilo. LC-MS calculada para $C_{27}H_{32}FN_4O$ ($M+H$)⁺: m/z = 447,3; encontrada 447,3.

Ejemplo 49

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

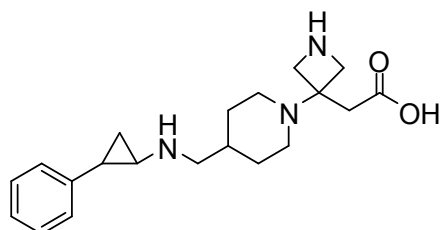


A una solución de ({1-[3-(cianometil)azetidin-3-il]piperidin-4-il}metil)(*trans*-2-fenilciclopropil)carbamato de alilo (20,0 mg, 0,0490 mmol, preparado como se describe en el *ejemplo 33, etapa 5*) en DCM (0,5 mL) se agregó formaldehído 7,0 M en agua (2,7 μ L, 0,019 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (16 mg, 0,076 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante otra 1 h a temperatura ambiente, después se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , luego se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en THF (0,5 mL) y luego se agregó dietilamina (60 μ L), seguida de la adición de $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg). Un recipiente con la mezcla resultante se evacuó, luego se llenó con nitrógeno y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y después se purificó

mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{31}N_4$ (M+H)⁺: m/z = 339,3; encontrada 339,3.

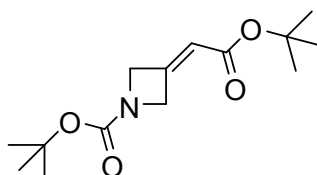
Ejemplo 50

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



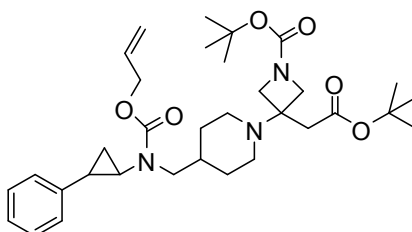
il]acético

Etapas 1: 3-(2-ter-butoxi-2-oxoetilideno)azetidina-1-carboxilato de ter-butilo



A una solución de (dietoxifosforil)acetato de ter-butilo (Aldrich, *n.º de cat.* 348333: 1,1 g, 4,6 mmol) en THF (15 mL) a 0 °C se agregó ter-butoxido de potasio 1,0 M en THF (4,6 mL, 4,6 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y luego se agregó una solución de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de ter-butilo (Aldrich, *n.º de cat.* 696315: 0,6 g, 4 mmol) en THF (5 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante la noche, luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano (0-20 %) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_6H_8NO_4$ (M-2^tBu+3H)⁺: m/z = 158,0; encontrada 158,1.

Etapas 2: 3-(4-[[[(aliloxi)carbonil](trans-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidin-1-il)-3-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)azetidina-1-carboxilato de ter-butilo



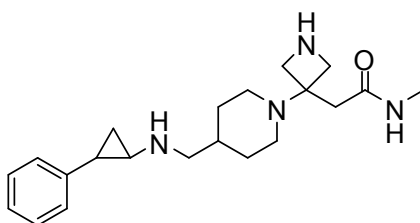
A una solución de (*trans*-2-fenilciclopropil)(piperidin-4-ilmetil)carbamato de alilo (80,0 mg, 0,254 mmol, preparado como se describe en el *ejemplo 33, etapa 3*) y 3-(2-ter-butoxi-2-oxoetilideno)azetidina-1-carboxilato de ter-butilo (82 mg, 0,30 mmol) en acetonitrilo (0,5 mL) se agregó DBU (10 μ L, 0,08 mmol). La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante la noche, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano (0-30 %) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₃₃H₅₀N₃O₆ (M+H)⁺: m/z = 584,4; encontrada 584,3.

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

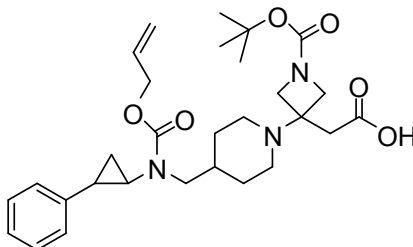
Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (8,5 mg) a una mezcla de 3-(4-{[(aliloxi)carbonil](*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil}piperidin-1-il)-3-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)azetidina-1-carboxilato de ter-butilo (43,0 mg, 0,0736 mmol) y dietilamina (0,0761 mL, 0,736 mmol) en THF (1,0 mL). Un recipiente con la mezcla resultante se evacuó, luego se llenó con nitrógeno y la mezcla se agitó a 85 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y después se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₀H₃₀N₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 344,2; encontrada 344,2.

Ejemplo 51

***N*-metil-2-(3-(4-((*trans*-2-fenilciclopropilamino)metil)piperidin-1-il)azetidina-3-il)acetamida**

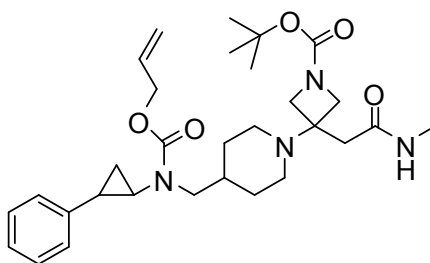


Etapa 1: Ácido [3-(4-{[(aliloxi)carbonil](trans-2-fenilciclopropil)amino]metil}piperidin-1-il)-1-(ter-butoxicarbonil)azetidina-3-il]acético



A una solución de 3-(4-{[(aliloxi)carbonil](trans-2-fenilciclopropil)amino]metil}piperidin-1-il)-3-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)azetidina-1-carboxilato de ter-butilo (0,10 g, 0,17 mmol, preparado como se describe en el *ejemplo 50, etapa 2*) en DCM (1,0 mL) se agregó TFA (1,0 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y después se concentró. El residuo se disolvió en THF (4 mL)/agua (1 mL) y luego se agregó di-ter-butildicarbonato (56 mg, 0,26 mmol) y carbonato de sodio (73 mg, 0,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico. A continuación, la fase acuosa se acidificó mediante la adición de HCl 1 N y luego se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y después se concentraron. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₂₉H₄₂N₃O₆ (M+H)⁺: m/z = 528,3; encontrada 528,3.

Etapa 2: 3-(4-(((aliloxicarbonil)(trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)-3-(2-(metilamino)-2-oxoetil)azetidina-1-carboxilato de ter-butilo



A una solución de ácido [3-(4-{[(aliloxi)carbonil](trans-2-

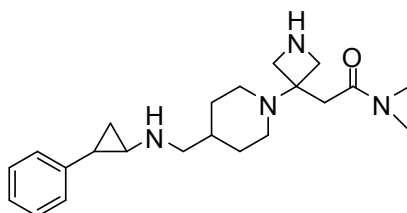
fenilciclopropil)amino]metil}piperidin-1-il)-1-(ter-butoxicarbonil)azetidin-3-il]acético (20,0 mg, 0,0379 mmol) y BOP (27 mg, 0,060 mmol) en DMF (0,9 mL) se agregó metilamina 2,0 M en THF (0,4 mL, 0,7 mmol), seguida por trietilamina (36,6 μ L, 0,263 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₃₀H₄₅N₄O₅ (M+H)⁺: m/z = 541,3; encontrada 541,3.

Etapa 3: N-metil-2-(3-(4-((trans-2-fenilciclopropilamino)metil)piperidin-1-il)azetidin-3-il)acetamida

El producto crudo de la *etapa 2* se disolvió en THF (1,0 mL), después se agregó Pd(PPh₃)₄ (10,0 mg), seguido por la adición de dietilamina (0,1 mL). Un recipiente con la mezcla resultante se evacuó, luego se llenó con nitrógeno y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y después se purificó mediante El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (0,5 mL) y luego se agregó TFA (0,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo y luego se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₁H₃₃N₄O (M+H)⁺: m/z = 357,3; encontrada 357,3.

Ejemplo 52

N,N-dimetil-2-(3-(4-((trans-2-fenilciclopropilamino)metil)piperidin-1-il)azetidin-3-il)acetamida

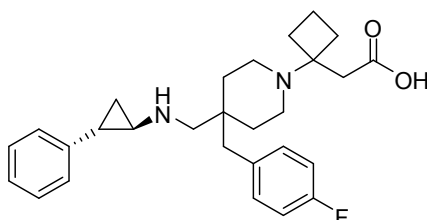


Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 51* con N,N-dimetilamina en lugar de metilamina en la *etapa 2*. LC-MS calculada para C₂₂H₃₅N₄O (M+H)⁺: m/z = 371,3; encontrada 371,3.

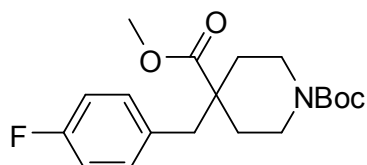
Ejemplo 53

Ácido

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

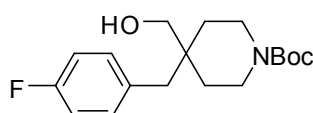


Etapa 1: 4-metil 4-(4-fluorobencil)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-ter-butilo



A una solución de N,N-diisopropilamina (4,9 mL, 35 mmol) en tetrahidrofurano (80 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se agregó n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 14 mL, 35 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 10 min, después se enfrió hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agregó lentamente una solución de 4-metil piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-ter-butilo (AstaTech, n.º de cat. B56857: 6,08 g, 25,0 mmol) en THF (10 mL). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 1 h. Después, la mezcla se enfrió hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agregó α -bromo-4-fluorotolueno (4,9 mL, 40, mmol). La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h, después se inactivó con NH_4Cl saturado, se calentó hasta temperatura ambiente y se diluyó con éter etílico. Luego, la mezcla se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano (0-20 %) para proporcionar el producto deseado (6,5 g, 74 %). LC-MS calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{FNO}_4$ ($\text{M}^{\text{-tBu}+2\text{H}}^+$): $m/z = 296,1$; encontrada 296,1.

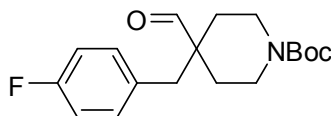
Etapa 2: 4-(4-fluorobencil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo



A una solución de 4-metil 4-(4-fluorobencil)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-ter-butilo (6,5 g, 18 mmol) en tetrahidrofurano (90 mL) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se agregó LiAlH_4 (1 M en THF, 24 mL, 24 mmol) lentamente. La mezcla resultante se agitó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min, después se agregó agua (0,9 mL), seguida de NaOH (15 % en peso en agua, 0,9 mL) y agua (0,9 mL). La mezcla se agitó durante 20 min, luego

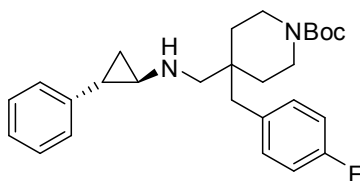
se filtró y se lavó con THF. El filtrado se concentró y el residuo (5,8 g, 97 %) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{14}H_{19}FNO_3$ ($M-tBu+2H$)⁺: $m/z = 268,1$; encontrada 268,1.

Etapas 3: 4-(4-fluorobencil)-4-formilpiperidina-1-carboxilato de ter-butilo



Una solución de sulfóxido de dimetilo (4,3 mL, 60, mmol) en cloruro de metileno (6 mL) se agregó a una solución de cloruro de oxalilo (2,6 mL, 30 mmol) en cloruro metileno a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en el transcurso de 10 min y luego la mezcla resultante se calentó hasta $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ en el transcurso de 25 min. Una solución de 4-(4-fluorobencil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (5,2 g, 16 mmol) en cloruro de metileno (6 mL) se agregó lentamente y luego se calentó hasta $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ en el transcurso de 30 min. A continuación, se agregó N,N-diisopropiletilamina (21 mL, 120 mmol) y la mezcla se calentó hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ en el transcurso de 15 min. La mezcla se vertió en una solución acuosa fría 1 N de HCl y luego se extrajo con éter etílico. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano (0-20 %) para proporcionar el producto deseado (4,3 g, 83 %). LC-MS calculada para $C_{14}H_{17}FNO_3$ ($M-tBu+2H$)⁺: $m/z = 266,1$; encontrada 266,1.

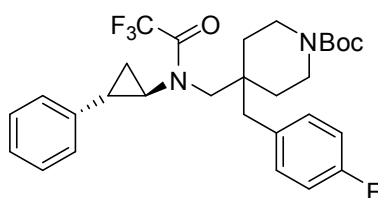
Etapas 4: 4-(4-fluorobencil)-4-([(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)metil)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo



A una solución de 4-(4-fluorobencil)-4-formilpiperidina-1-carboxilato de ter-butilo (4,2 g, 13 mmol) y (1R, 2S)-2-fenilciclopropanamina (1,96 g, 14,7 mmol) (preparada usando procedimientos como los descritos en *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 4429) en 1,2-dicloroetano (50 mL) se agregó ácido acético

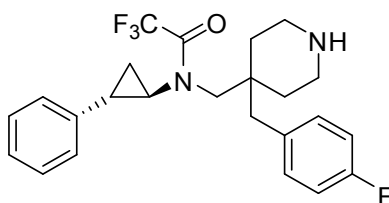
(1,1 mL, 20, mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (5,7 g, 27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución acuosa 1 N de NaOH, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM (0-6 %) para proporcionar el producto deseado (5,0 g, 87 %). LC-MS calculada para C₂₇H₃₆FN₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 439,3; encontrada 439,2.

Etapa 5: 4-(4-fluorobencil)-4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil-(trifluoroacetil)amino]metil}piperidina-1-carboxilato de ter-butilo



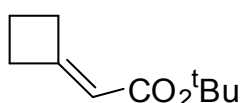
Se agregó anhídrido trifluoroacético (2,08 mL, 14,7 mmol) a una solución de 4-(4-fluorobencil)-4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil}piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (4,3 g, 9,8 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (4,3 mL, 24 mmol) en cloruro de metileno (40 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, después se diluyó con éter y se lavó con HCl 1 N, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-30 %) para proporcionar el producto deseado (4,6 g, 88 %). LC-MS calculada para C₂₅H₂₇F₄N₂O₃ (M-^tBu+2H)⁺: m/z = 479,2; encontrada 479,2.

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



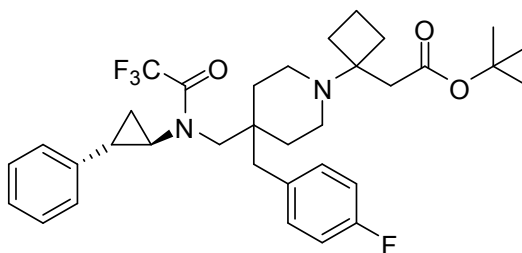
Se agregó cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 20 mL, 80 mmol) a una solución de 4-(4-fluorobencil)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]metil]-piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (4,6 g, 8,6 mmol) en cloruro de metileno (6 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se concentró. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{24}H_{27}F_4N_2O$ (M+H)⁺: m/z = 435,2; encontrada 435,2.

Etapa 7: Ciclobutilidenoacetato de ter-butilo



A una suspensión de hidruro de sodio (1,2 g, 30 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) a 0 °C se agregó (dietoxifosforil)acetato de ter-butilo (6,8 g, 27 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se agregó ciclobutanona (1,0 g, 14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se inactivó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y después se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano (0-10 %) para proporcionar el producto deseado (2,0 g, 84 %). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,50 – 5,46 (m, 1H), 3,14 – 3,05 (m, 2H), 2,84 – 2,76 (m, 2H), 2,11 – 2,02 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Etapa 8: [1-(4-(4-fluorobencil)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]metil]piperidin-1-il)ciclobutil]acetato de ter-butilo



1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (57 μ L, 0,38 mmol) se agregó a una mezcla de 2,2,2-trifluoro-N-{[4-(4-fluorobencil)piperidin-4-il]metil}-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*etapa 6*: 110, mg, 0,25 mmol) y ciclobutilidenoacetato

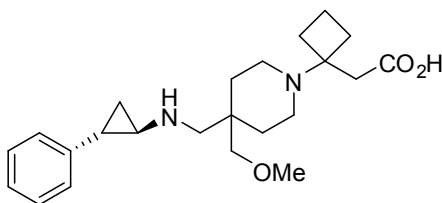
de ter-butilo (64 mg, 0,38 mmol) en acetonitrilo (0,6 mL, 10 mmol). La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 3 días, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano (0-20 %) para proporcionar el producto deseado (90 mg, 59 %). LC-MS calculada para $C_{34}H_{43}F_4N_2O_3$ (M+H)⁺: m/z = 603,3; encontrada 603,3.

Etapas 9: **Ácido {1-[4-(4-fluorobencil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]ciclobutil}acético**

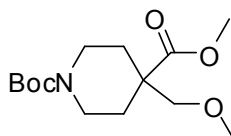
Se agregó ácido trifluoroacético (0,5 mL) a una solución de [1-(4-(4-fluorobencil)-4-{{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino}metil}piperidin-1-il)ciclobutil]acetato de ter-butilo (22,0 mg, 0,0364 mmol) en cloruro de metileno (0,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se concentró. El residuo se disolvió en THF/metanol (0,3/0,3 mL) y después se agregó NaOH (1 N en agua, 1,0 mL). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{28}H_{36}FN_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 451,3; encontrada 451,3.

Ejemplo 54

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



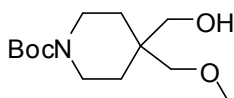
Etapas 1: **4-metil 4-(metoximetil)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-ter-butilo**



A una solución de 4-metil piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-ter-butilo (AstaTech, n.º

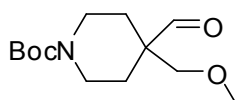
de cat. B56857: 2,43 g, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ se agregó diisopropilamida de litio (2 M en THF, 5,8 mL, 12 mmol). La mezcla resultante se agitó a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min y después se agregó clorometil metil éter (1,2 mL, 16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h, después se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice (de 0 a 20 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (2,6 g, 90 %). LC-MS calculada para $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_3$ (M-Boc+2H) $^{+}$: $m/z = 188,1$; encontrada 188,1.

Etapas 2: 4-(hidroximetil)-4-(metoximetil)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo



A una solución de 4-metil 4-(metoximetil)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-ter-butilo (2,3 g, 8,0 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se agregó LiAlH_4 (1 M en THF, 10, mL, 10, mmol) lentamente. La mezcla resultante se agitó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min, después se inactivó con la adición de agua (0,1 mL), NaOH (15 % en peso en agua, 0,1 mL) y agua (0,1 mL). La mezcla se agitó durante 10 min, luego se filtró y se lavó con THF. El filtrado se concentró y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculada para $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_4$ (M-tBu+2H) $^{+}$: $m/z = 204,1$; encontrada 204,1.

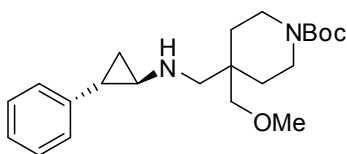
Etapas 3: 4-formil-4-(metoximetil)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo



Se agregó sulfóxido de dimetilo (1,7 mL, 24 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) a una solución de cloruro de oxalilo (1,0 mL, 12 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en el transcurso de 10 min. La mezcla resultante se calentó hasta $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ en el transcurso de 25 min, luego se agregó una solución de 4-(hidroximetil)-4-(metoximetil)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (1,6 g, 6,0 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) lentamente. La mezcla se calentó hasta $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ en el transcurso de

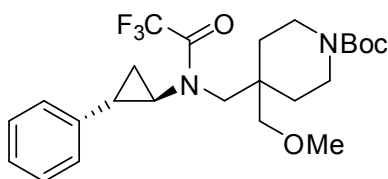
30 min y después se agregó trietilamina (6,7 mL, 48 mmol). La mezcla se calentó hasta 0 °C en el transcurso de 15 min. Luego, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa 1 N de HCl y se extrajo con éter dietílico. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 20 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado (1,3 g, 84 %). LC-MS calculada para C₈H₁₆NO₂ (M-Boc+2H)⁺: m/z = 158,1; encontrada 158,1.

Etapa 4: 4-(metoximetil)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)-piperidina-1-carboxilato de ter-butilo



Una mezcla de 4-formil-4-(metoximetil)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (1,3 g, 5,0 mmol), ácido acético (0,43 mL, 7,5 mmol) y (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (699 mg, 5,25 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (2,1 g, 10, mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 8 % de metanol en DCM para proporcionar el producto deseado (1,7 g, 91 %). LC-MS calculada para C₂₂H₃₅N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 375,3; encontrada 375,2.

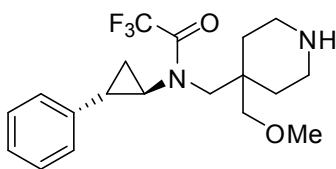
Etapa 5: 4-(metoximetil)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]-(trifluoroacetil)amino}metil)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo



Se agregó anhídrido trifluoroacético (0,96 mL, 6,8 mmol) a una solución de 4-(metoximetil)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidina-1-carboxilato de

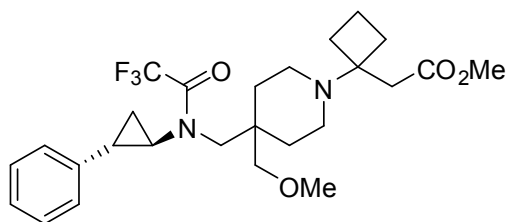
ter-butilo (1,7 g, 4,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,6 mL, 9,1 mmol) en cloruro de metileno (25 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 20 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado (1,8 g, 84 %). LC-MS calculada para C₁₉H₂₆F₃N₂O₂ (M-Boc+2H)⁺: m/z = 371,2; encontrada 371,1.

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



Se agregó cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (7 mL, 28 mmol) a una solución de 4-(metoximetil)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]metil]-piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (1,8 g, 3,8 mmol) en cloruro de metileno (4 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se concentró. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₁₉H₂₆F₃N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 371,2; encontrada 371,2.

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



Se agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (40, µL, 0,26 mmol) a una mezcla de 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(metoximetil)piperidin-4-il]metil]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (65, mg, 0,17 mmol) y ciclobutilidenoacetato de metilo (SynChem, n.º de cat. SC-25429: 33 mg, 0,26 mmol) en acetonitrilo (0,4 mL). La

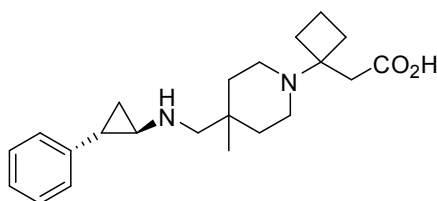
mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 3 días, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 50 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₂₆H₃₆F₃N₂O₄ (M+H)⁺: m/z = 497,3; encontrada 497,2.

Etapa 8: **Ácido** {1-[4-(metoximetil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]ciclobutil}acético

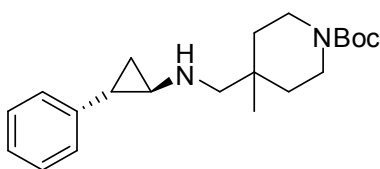
A la solución de [1-(4-(metoximetil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino}metil)piperidin-1-il)ciclobutil]acetato de metilo (60,0 mg, 0,12 mmol) en MeOH/THF (0,5/0,5 mL) se agregó NaOH 1 N (1 mL). La mezcla se agitó a 40 °C durante 6 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₃H₃₅N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 387,3; encontrada 387,3.

Ejemplo 55

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



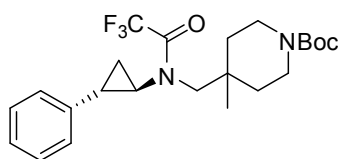
Etapa 1: 4-metil-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo



Una mezcla de 4-formil-4-metilpiperidina-1-carboxilato de ter-butilo (Synnovator, n.º de cat. PBN2011767: 2,50 g, 11,0 mmol), ácido acético (0,94 mL, 16 mmol) y (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (1,54 g, 11,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se agregó

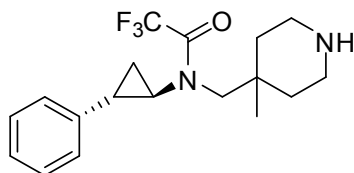
triacetoxiborohidruro de sodio (4,7 g, 22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con NaHCO_3 saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 8 % de MeOH en DCM para proporcionar el producto deseado (3,4 g, 90 %). LC-MS calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 345,3; encontrada 345,2.

Etapa 2: 4-metil-4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino}metil}piperidina-1-carboxilato de ter-butilo



Se agregó anhídrido trifluoroacético (0,96 mL, 6,8 mmol) a una solución de 4-metil-4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil}piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (1,6 g, 4,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,6 mL, 9,1 mmol) en cloruro de metileno (25 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con NaHCO_3 saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 20 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado (1,8 g, 90 %). LC-MS calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}-t\text{Bu}+2\text{H}$)⁺: m/z = 385,2; encontrada 385,2.

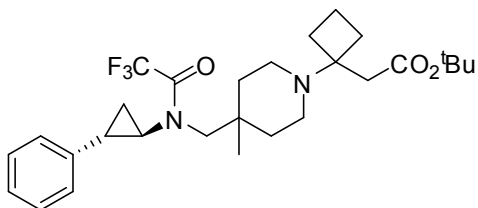
Etapa 3: 2,2,2-trifluoro-N-[(4-metilpiperidin-4-il)metil]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]-acetamida



A una solución de 4-metil-4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino}metil}piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (1,5 g, 3,4 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) se agregó cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 6 mL, 24 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y

después se concentró. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{18}H_{24}F_3N_2O$ ($M+H$)⁺: m/z = 341,2; encontrada 341,2.

Etapa 4: [1-(4-metil-4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino}metil)piperidin-1-il)ciclobutil]acetato de ter-butilo



Se agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (40, μ L, 0,26 mmol) a una mezcla de 2,2,2-trifluoro-N-[(4-metilpiperidin-4-il)metil]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (60,0 mg, 0,176 mmol) y ciclobutilidenoacetato de ter-butilo (*ejemplo 53, etapa 7*: 44 mg, 0,26 mmol) en acetonitrilo (0,4 mL). La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 3 días, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 30 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado (60 mg, 67 %). LC-MS calculada para $C_{28}H_{40}F_3N_2O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 509,3; encontrada 509,3.

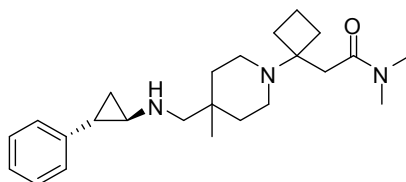
Etapa 5: Ácido {1-[4-metil-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]ciclobutil}acético

A la solución de [1-(4-metil-4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino}metil)piperidin-1-il)ciclobutil]acetato de ter-butilo (60 mg) en cloruro de metileno (0,5 mL) se agregó ácido trifluoroacético (0,5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se concentró. El residuo se disolvió en metanol/THF (0,5/0,5 mL) y después se agregó NaOH (15 % en peso en agua, 0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, después se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{33}N_2O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 357,3; encontrada 357,2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,19 – 7,16 (m, 2H), 3,16 – 2,97 (m, 6H), 2,96 – 2,89 (m, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,48 – 2,42 (m, 3H), 2,30 – 2,20 (m, 2H), 1,90 – 1,75 (m, 4H), 1,75 – 1,65 (m,

2H), 1,56 – 1,44 (m, 1H), 1,32 – 1,21 (m, 1H), 1,10 (s, 3H).

Ejemplo 56

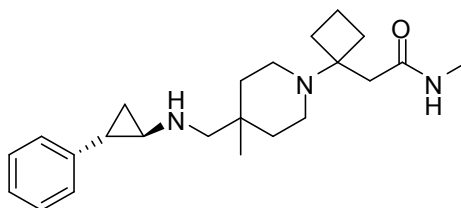
N,N-dimetil-2-{1-[4-metil-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]ciclobutil}acetamida



A una solución de ácido {1-[4-metil-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]ciclobutil}acético (*ejemplo 55*: 9,0 mg, 0,025 mmol) y (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (21 mg, 0,04 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,6 mL) se agregó dimetilamina (2 M en THF, 0,2 mL, 0,5 mmol), seguida de trietilamina (24, μ L, 0,17 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{38}N_3O$ (M+H)⁺: m/z = 384,3; encontrada 384,3.

Ejemplo 57

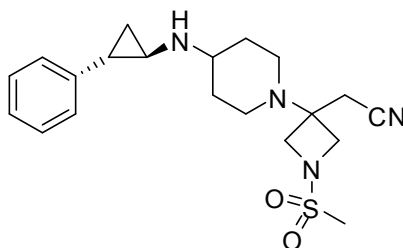
N-metil-2-{1-[4-metil-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]ciclobutil}acetamida



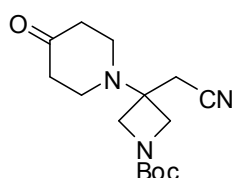
Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 56* con metilamina en lugar de dimetilamina. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{36}N_3O$ (M+H)⁺: m/z = 370,3; encontrada 370,3.

Ejemplo 58

[1-(metilsulfonil)-3-(4-[[1R,2S]-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidina-3-il]acetonitrilo

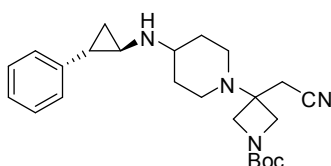


Etapas 1: 3-(cianometil)-3-(4-oxopiperidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de ter-butilo



A la mezcla de hidrato de piperidin-4-ona clorhidrato (*Aldrich*, n.º de cat. 151769: 1,54 g, 10,0 mmol) y 3-(cianometileno)azetidina-1-carboxilato de ter-butilo (preparado utilizando métodos similares a los descritos en la bibliografía tal como WO 2012/177606: 2,33 g, 12,0 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (1,94 mL, 13,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 75 °C durante la noche, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 60 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado (2,26 g, 77 %). LC-MS calculada para C₁₁H₁₆N₃O₃ (M-^tBu+2H)⁺: m/z = 238,1; encontrada 238,2.

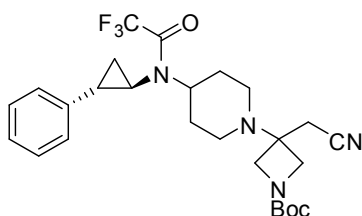
Etapas 2: 3-(cianometil)-3-(4-[[1R,2S]-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de ter-butilo



A la solución de (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (2,16 g, 16,2 mmol) (preparada usando los procedimientos descritos en *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 4429) y 3-(cianometil)-3-(4-oxopiperidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de ter-butilo (4,77 g, 16,2 mmol) en cloruro de metileno (80 mL) se agregó ácido acético (1,85

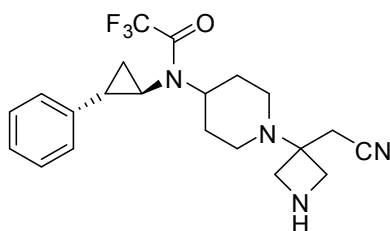
mL, 32,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 h y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (10,3 g, 48,8 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 10 % de MeOH en DCM para proporcionar el producto deseado (5,62 g, 84 %). LC-MS calculada para C₂₄H₃₅N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 411,3; encontrada 411,3.

Etapas 3: 3-(cianometil)-3-{4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]piperidin-1-il]azetidina-1-carboxilato de ter-butilo



A la solución de 3-(cianometil)-3-{4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il]azetidina-1-carboxilato de ter-butilo (5,62 g, 13,7 mmol) en cloruro de metileno (80 mL) a 0 °C se agregó N,N-diisopropiletilamina (5,96 mL, 34,2 mmol), seguida de anhídrido trifluoroacético (2,90 mL, 20,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y después se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 60 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado (5,66 g, 82 %). LC-MS calculada para C₂₆H₃₄F₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 507,3; encontrada 507,2.

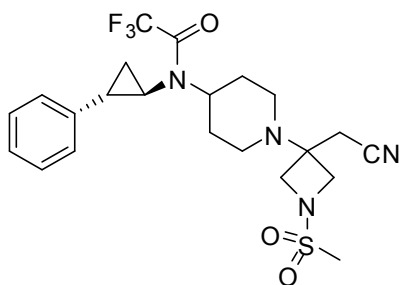
Etapas 4: N-{1-[3-(cianometil)azetidina-3-il]piperidin-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida



A una solución del producto (5,66 g) de la *etapa 3* en cloruro de metileno (60

mL) a 0 °C se agregó ácido trifluoroacético (10,5 mL). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró. El residuo se disolvió en 50 mL de DCM, después se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 20 % de MeOH en DCM para proporcionar el producto deseado (4,32 g). LC-MS calculada para C₂₁H₂₆F₃N₄O (M+H)⁺: m/z = 407,2; encontrada 407,2.

Etapas 5: N-{1-[3-(cianometil)-1-(metilsulfonil)azetidin-3-il]piperidin-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida



A una solución de N-{1-[3-(cianometil)azetidin-3-il]piperidin-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (2,00 g, 4,92 mmol) en cloruro de metileno (30 mL) a 0 °C se agregó N,N-diisopropiletilamina (2,57 mL, 14,8 mmol), seguida de cloruro de metanosulfonilo (0,57 mL, 7,38 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, después se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 50 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado (2,13 g, 89 %) como un sólido blanco. LC-MS calculada para C₂₂H₂₈F₃N₄O₃S (M+H)⁺: m/z = 485,2; encontrada 485,1.

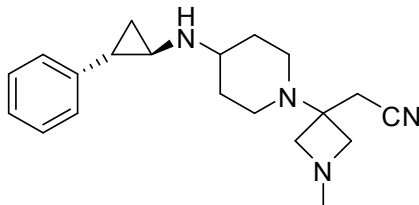
Etapas 6: [1-(metilsulfonil)-3-(4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo

A una solución del producto (2,13 g) de la *etapa 5* en tetrahidrofurano (20 mL) y metanol (10 mL) se agregó hidróxido de sodio (2 M en agua, 12 mL, 24 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Los

extractos combinados se lavaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 10 % de MeOH en DCM para proporcionar el producto deseado (1,48 g) como un sólido blanco, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 389,2; encontrada 389,2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,07 (br, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,24 – 7,20 (m, 1H), 7,19 – 7,15 (m, 2H), 3,91 – 3,81 (m, 2H), 3,75 – 3,68 (m, 2H), 3,29 – 3,17 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 3,00 – 2,92 (m, 3H), 2,86 – 2,75 (m, 2H), 2,45 – 2,36 (m, 1H), 2,27 – 2,12 (m, 2H), 2,09 – 1,96 (m, 2H), 1,63 – 1,49 (m, 2H), 1,48 – 1,38 (m, 1H), 1,37 – 1,28 (m, 1H).

Ejemplo 59

[1-metil-3-(4-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo

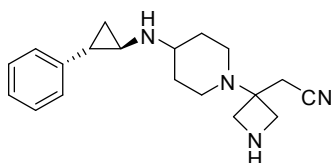


A la solución de N-{1-[3-(cianometil)azetidin-3-il]piperidin-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*ejemplo 58, etapa 4*: 50,0 mg, 0,123 mmol) en cloruro de metileno (4 mL) se agregó formaldehído (37 % en peso en agua, 46 μL , 0,62 mmol), seguido de ácido acético (21 μL , 0,37 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (78 mg, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se neutralizó con solución acuosa saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y después se concentraron. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL) y metanol (2 mL), y después se agregó hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,31 mL, 0,62 mmol). La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 5 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM. La mezcla se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y luego se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo y después se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el

producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{20}H_{29}N_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 325,2$; encontrada 325,2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7,33 – 7,28 (m, 2H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,19 – 7,15 (m, 2H), 4,31 – 4,11 (m, 2H), 3,98 – 3,78 (m, 2H), 3,32 – 3,18 (m, 1H), 3,08 – 2,94 (m, 3H), 2,94 – 2,76 (m, 5H), 2,47 – 2,38 (m, 1H), 2,31 – 2,20 (m, 2H), 2,13 – 1,99 (m, 2H), 1,66 – 1,51 (m, 2H), 1,50 – 1,41 (m, 1H), 1,39 – 1,29 (m, 1H).

Ejemplo 60

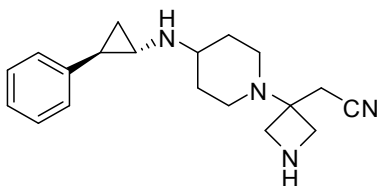
[3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo



A la solución de 3-(cianometil)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il]azetidina-1-carboxilato de ter-butilo (*ejemplo 58, etapa 2*: 20 mg) en DCM (0,5 mL) se agregó TFA (0,5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo y después se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{19}H_{27}N_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 311,2$; encontrada 311,2.

Ejemplo 61

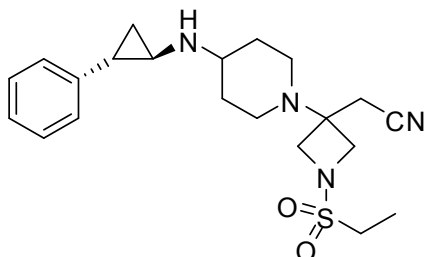
[3-(4-[[[(1S,2R)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 60* con (1S,2R)-2-fenilciclopropanamina (preparada utilizando los procedimientos descritos en *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 4429) en lugar de (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{19}H_{27}N_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 311,2$; encontrada 311,2.

Ejemplo 62

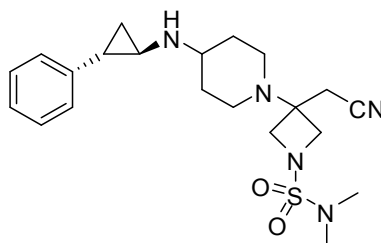
[1-(etilsulfonil)-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 58*. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{31}N_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 403,2; encontrada 403,2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,99 (br, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,19 – 7,16 (m, 2H), 3,90 – 3,80 (m, 2H), 3,72 – 3,60 (m, 2H), 3,31 – 3,17 (m, 1H), 3,13 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,02 – 2,91 (m, 3H), 2,82 – 2,70 (m, 2H), 2,43 – 2,33 (m, 1H), 2,25 – 2,13 (m, 2H), 2,06 – 1,97 (m, 2H), 1,62 – 1,47 (m, 2H), 1,46 – 1,38 (m, 1H), 1,37 – 1,30 (m, 1H), 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 63

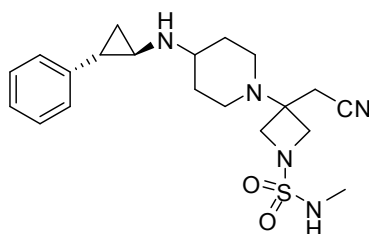
3-(cianometil)-N,N-dimetil-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidina-1-sulfonamida



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 58* con cloruro de dimetilsulfamoilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo en la *etapa 5*. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{32}N_5O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 418,2; encontrada 418,2.

Ejemplo 64

3-(cianometil)-N-metil-3-(4-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-1-sulfonamida



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 58* con cloruro de metilsulfamoilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo en la *etapa 5*. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{20}H_{30}N_5O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 404,2; encontrada 404,2. ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 7,19 – 7,12 (m, 2H), 3,81 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,63 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,38 – 3,22 (m, 1H), 2,89 – 2,76 (m, 5H), 2,67 (s, 3H), 2,60 – 2,48 (m, 1H), 2,38 – 2,24 (m, 2H), 2,19 – 2,05 (m, 2H), 1,78 – 1,62 (m, 2H), 1,63 – 1,51 (m, 1H), 1,42 – 1,29 (m, 1H).

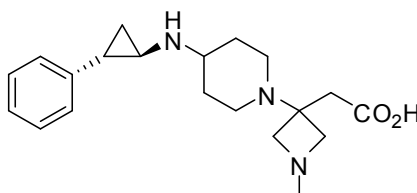
Ejemplo 65

A la solución de isocianato de clorosulfonilo (86 µL, 0,98 mmol) en cloruro de metileno (1,0 mL) a 0 °C se agregó una solución de alcohol ter-butílico (94 µL, 0,98 mmol) en cloruro de metileno (1,0 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min, después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Luego, la mezcla se agregó a una solución de N-{1-[3-(cianometil)azetidín-3-il]piperidín-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*ejemplo 58*, *etapa 4*: 100, mg, 0,246 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (210 µL, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ y luego se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (1,5 mL) y luego se agregó ácido trifluoroacético (1,5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2,0 mL) y después se agregó hidróxido de

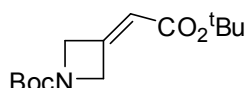
sodio 2,0 M en agua (1,8 mL, 3,7 mmol), seguido de metanol (2,0 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se purificó con HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua+NH₄OH) para proporcionar el producto deseado como un polvo blanco.

Ejemplo 66

Ácido [1-metil-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidín-3-il]acético

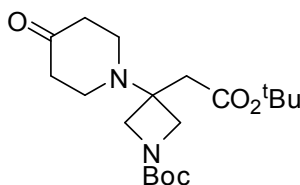


Etapas 1: 3-(2-ter-butoxi-2-oxoetilideno)azetidina-1-carboxilato de ter-butilo



Se agregó ter-butoxido de potasio 1,0 M en THF (20,0 mL, 20,0 mmol) a una solución de (dietoxifosforil)acetato de ter-butilo (5,00 g, 19,8 mmol) en tetrahydrofurano (22,0 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se enfrió hasta 0 °C y se agregó una solución de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de ter-butilo (2,83 g, 16,5 mmol) en 10 mL de THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 20 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado (4,46 g, *cuant.*).

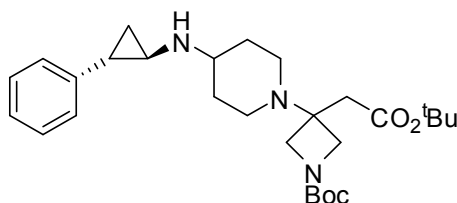
Etapas 2: 3-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-3-(4-oxopiperidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de ter-butilo



A la mezcla de hidrato de piperidin-4-ona clorhidrato (922 mg, 6,00 mmol)

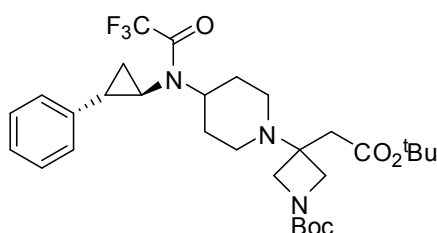
en acetonitrilo (5,0 mL) se agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,08 mL, 7,20 mmol), seguido de 3-(2-ter-butoxi-2-oxoetilideno)azetidina-1-carboxilato de ter-butilo (1080 mg, 4,00 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 75 °C y se agitó durante 2 días. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 60 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado (424 mg, 29 %). LC-MS calculada para C₁₉H₃₃N₂O₅ (M+H)⁺: m/z = 369,2; encontrada 369,2.

Etapas 3: 3-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]-piperidin-1-il]azetidina-1-carboxilato de ter-butilo



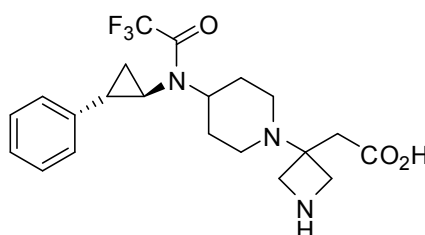
A la solución de (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (173 mg, 1,30 mmol) y 3-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-3-(4-oxopiperidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de ter-butilo (479 mg, 1,30 mmol) en cloruro de metileno (6 mL) se agregó ácido acético (150 µL, 2,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (550 mg, 2,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con DCM, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 10 % de MeOH en DCM para proporcionar el producto deseado (512 mg, 81 %). LC-MS calculada para C₂₈H₄₄N₃O₄ (M+H)⁺: m/z = 486,3; encontrada 486,4.

Etapas 4: 3-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-3-{4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]piperidin-1-il]azetidina-1-carboxilato de ter-butilo



A la solución de 3-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il]azetidina-1-carboxilato de ter-butilo (497 mg, 1,02 mmol) en cloruro de metileno (8 mL) a 0 °C se agregó N,N-diisopropiletilamina (530 µL), seguida de anhídrido trifluoroacético (190 µL, 1,3 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y después se inactivó con solución saturada de NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y después se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 60 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado (583 mg, 98 %). LC-MS calculada para C₃₀H₄₃F₃N₃O₅ (M+H)⁺: m/z = 582,3; encontrada 582,3.

Etapa 5: Diclorhidrato de ácido (3-{4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]piperidin-1-il]azetidina-3-il)acético



A una solución del producto de la *etapa 4* en cloruro de metileno (6 mL) se agregó cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (2,0 mL, 8,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se concentró para proporcionar un sólido amarillo claro (548 mg), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₂₁H₂₇F₃N₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 426,2; encontrada 426,1.

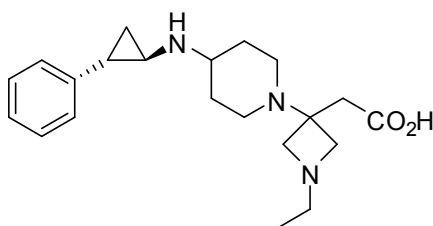
Etapa 6: Ácido [1-metil-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il]azetidina-3-il)acético

A una solución de diclorhidrato de ácido (3-{4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]piperidin-1-il]azetidina-3-il)acético (30, mg, 0,060 mmol) en cloruro de metileno (2 mL, 30 mmol) se agregó formaldehído (37 % en peso en agua, 22 µL, 0,30 mmol), seguido de ácido acético (10, µL, 0,18 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (38 mg, 0,18 mmol). La mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (1,0 mL) y después se agregó hidróxido de sodio 2,0 M en agua (1,0 mL, 2,0 mmol), seguido de metanol (1,0 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{20}H_{30}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 344,2; encontrada 344,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,19 – 7,14 (m, 2H), 4,40 – 4,28 (m, 1H), 4,15 – 4,03 (m, 1H), 3,99 – 3,87 (m, 1H), 3,84 – 3,70 (m, 1H), 3,31 – 3,17 (m, 1H), 3,03 – 2,75 (m, 6H), 2,74 – 2,59 (m, 2H), 2,47 – 2,36 (m, 1H), 2,18 – 2,08 (m, 2H), 2,07 – 1,96 (m, 2H), 1,65 – 1,49 (m, 2H), 1,50 – 1,40 (m, 1H), 1,38 – 1,25 (m, 1H).

Ejemplo 67

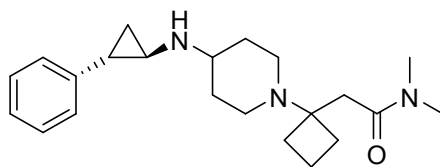
Ácido [1-etil-3-(4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acético



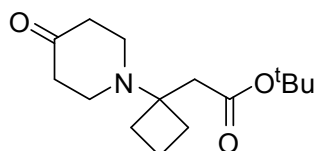
Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 66* con acetaldehído (5 M en THF) en lugar de formaldehído. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{32}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 358,2; encontrada 358,2.

Ejemplo 68

N,N-dimetil-2-[1-(4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)ciclobutil]acetamida

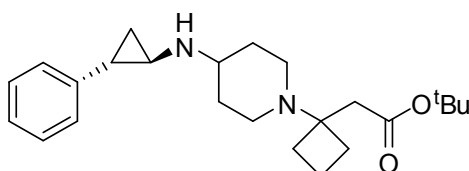


Etapas 1: [1-(4-oxopiperidin-1-il)ciclobutil]acetato de ter-butilo



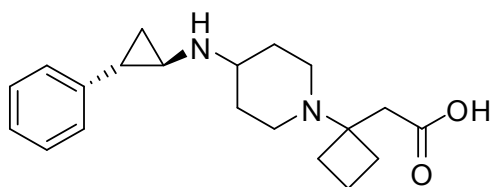
A la mezcla de hidrato de piperidin-4-ona clorhidrato (614 mg, 4,00 mmol) en acetonitrilo (3,0 mL) se agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,69 mL, 4,6 mmol), seguido de ciclobutilidenoacetato de ter-butilo (336 mg, 2,00 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 75 °C y se agitó durante 2 días. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 50 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado (57 mg, 11 %). LC-MS calculada para C₁₅H₂₆NO₃ (M+H)⁺: m/z = 268,2; encontrada 268,1.

Etapas 2: [1-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)ciclobutil]acetato de ter-butilo



A la solución de (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (28 mg, 0,21 mmol) y [1-(4-oxopiperidin-1-il)ciclobutil]acetato de ter-butilo (57 mg, 0,21 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) se agregó ácido acético (24 µL, 0,43 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (90, mg, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 10 % de MeOH en DCM para proporcionar el producto deseado (79 mg, 96 %). LC-MS calculada para C₂₄H₃₇N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 385,3; encontrada 385,3.

Etapla 3: Diclorhidrato de ácido [1-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)ciclobutil]acético



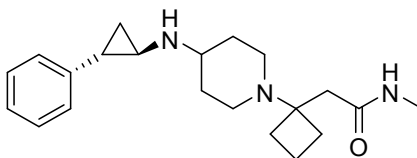
El producto de la *etapa 2* se disolvió en cloruro de metileno (3 mL) y después se agregó cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (0,533 mL, 2,13 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró. El residuo (73 mg, sólido blanco) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{20}H_{29}N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 329,2; encontrada 329,2.

Etapla 4: N,N-dimetil-2-[1-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)ciclobutil]acetamida

A la solución de diclorhidrato de ácido [1-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)ciclobutil]acético (24 mg, 0,060 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se agregó N,N-diisopropiletilamina (100, µL, 0,574 mmol) y dimetilamina 2,0 M en THF (0,15 mL, 0,30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y después se agregó hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (29, mg, 0,066 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluyó con acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua+NH₄OH) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculada para $C_{22}H_{34}N_3O$ (M+H)⁺: m/z = 356,3; encontrada 356,3.

Ejemplo 69

N-metil-2-[1-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)ciclobutil]acetamida

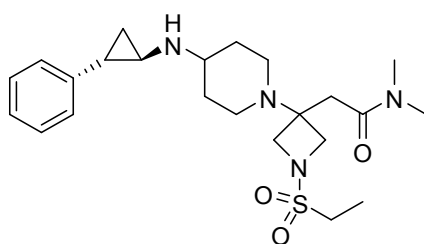


Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos

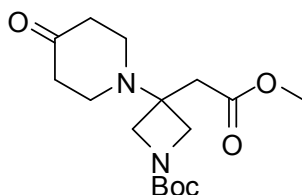
para la síntesis del *ejemplo 68* con metilamina (2 M en THF) en lugar de dimetilamina. La mezcla resultante se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua+NH₄OH) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculada para C₂₁H₃₂N₃O (M+H)⁺: m/z = 342,3; encontrada 342,3.

Ejemplo 70

2-[1-(etilsulfonil)-3-(4-[[1R,2S]-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-3-il]-N,N-dimetilacetamida



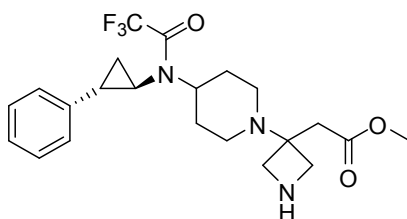
Etapas 1: 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-(4-oxopiperidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de *ter*-butilo



A la mezcla de hidrato de piperidin-4-ona clorhidrato (0,77 g, 5,0 mmol) y 3-(2-metoxi-2-oxoetilideno)azetidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (MolBridge, *n.º de cat.* MB00001187: 1,2 g, 5,5 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0,90 mL, 6,0 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 75 °C y se agitó durante dos días. La mezcla se diluyó con EtOAc y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 70 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado (1,08 g, 66 %). LC-MS calculada para C₁₂H₁₉N₂O₅ (M-^tBu+2H)⁺: m/z = 271,1; encontrada 271,2.

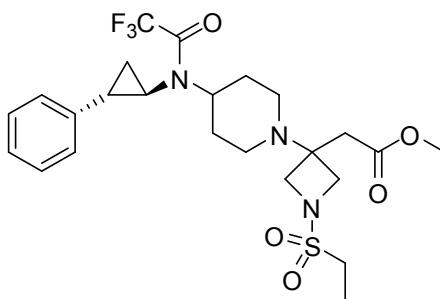
Etapas 2: 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-(4-[[1R,2S]-2-fenilciclopropil]amino)-piperidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de *ter*-butilo

Etapa 4: Diclorhidrato de (3-{4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]](trifluoroacetil)amino]piperidin-1-il}azetidín-3-il)acetato de metilo



A la solución del producto de la *etapa 3* en cloruro de metileno (6 mL) se agregó cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (2,50 mL, 10,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se concentró para proporcionar 400 mg de sólido amarillo claro, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{22}H_{29}F_3N_3O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 440,2$; encontrada 440,2.

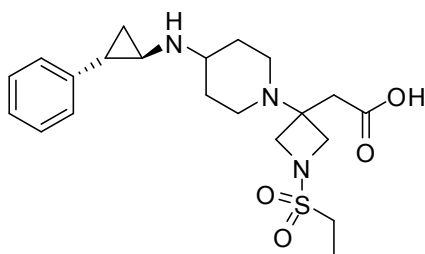
Etapa 5: (1-(etilsulfonil)-3-{4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]](trifluoroacetil)amino]piperidin-1-il}azetidín-3-il)acetato de metilo



A la suspensión de diclorhidrato de (3-{4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]](trifluoroacetil)amino]piperidin-1-il}azetidín-3-il)acetato de metilo (150 mg, 0,29 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se agregó N,N-diisopropiletilamina (255 μ L, 1,46 mmol) y después se agregó cloruro de etanosulfonilo (55,5 μ L, 0,585 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y después se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 60 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{24}H_{33}F_3N_3O_5S$ ($M+H$)⁺: $m/z = 532,2$; encontrada 532,2.

Etapa 6: Ácido [1-(etilsulfonil)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]]amino]piperidin-1-il}azetidín-3-il)acetato de metilo]

il)azetidin-3-il]acético



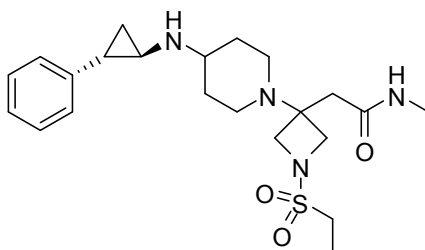
El producto de la *etapa 5* se disolvió en tetrahidrofurano (2,5 mL) y metanol (2,5 mL), y después se agregó hidróxido de sodio 2,0 M en agua (1,0 mL, 2,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{32}N_3O_4S$ (M+H)⁺: m/z = 422,2; encontrada 422,1.

Etapa 7: 2-[1-(etilsulfonil)-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidin-3-il]-N,N-dimetilacetamida

A una solución de bis(trifluoroacetato) de ácido [1-(etilsulfonil)-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidin-3-il]acético (36 mg, 0,055 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 mL) se agregó N,N-diisopropiletilamina (58 µL, 0,33 mmol), seguida de dimetilamina 2,0 M en THF (150 µL, 0,30 mmol). Después, se agregó hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris-(dimetilamino)fosfonio (27 mg, 0,061 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se diluyó con acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua+NH₄OH) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculada para $C_{23}H_{37}N_4O_3S$ (M+H)⁺: m/z = 449,3; encontrada 449,3. ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ 7,27 – 7,20 (m, 2H), 7,16 – 7,10 (m, 1H), 7,07 – 7,01 (m, 2H), 3,99 – 3,90 (m, 2H), 3,78 – 3,69 (m, 2H), 3,07 – 2,95 (m, 5H), 2,85 (s, 3H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,61 – 2,53 (m, 1H), 2,32 – 2,24 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 2H), 1,88 – 1,80 (m, 2H), 1,80 – 1,73 (m, 1H), 1,37 – 1,22 (m, 5H), 1,03 – 0,91 (m, 2H).

Ejemplo 71

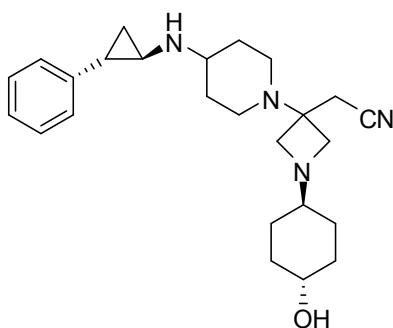
2-[1-(etilsulfonil)-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidin-3-il]-N-metilacetamida



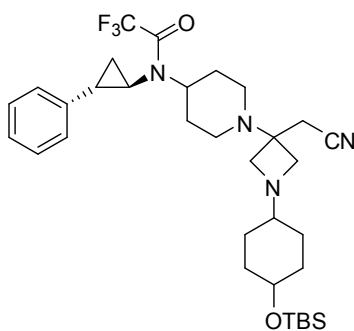
Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *ejemplo 70* con metilamina (2 M en THF) en lugar de dimetilamina en la *etapa 7*. La mezcla de reacción se sometió a HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua+NH₄OH) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculada para C₂₂H₃₅N₄O₃S (M+H)⁺: m/z = 435,2; encontrada 435,3.

Ejemplo 72

[1-(trans-4-hidrox ciclohexil)-3-(4-[[1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo



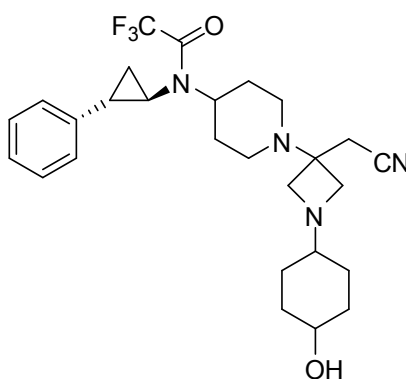
Etapa 1: N-{1-[1-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)-3-(cianometil)azetidín-3-il]piperidin-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida



A la solución de N-{1-[3-(cianometil)azetidín-3-il]piperidin-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*ejemplo 58, etapa 4*: 20, mg, 0,049 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) se agregó 4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexanona (*Aldrich, n.º de cat. 638153*: 62 µL, 0,25 mmol), seguida de ácido acético (8,4 µL,

0,15 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (31 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego se neutralizó con solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y después se concentraron. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculada para $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 619,4$; encontrada 619,3.

Etapa 2: N-{1-[3-(cianometil)-1-(4-hidroxiciclohexil)azetidín-3-il]piperidín-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida



El producto crudo de la *etapa 1* se disolvió en THF (1 mL) y después se agregó cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (0,5 mL, 2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 505,3$; encontrada 505,3.

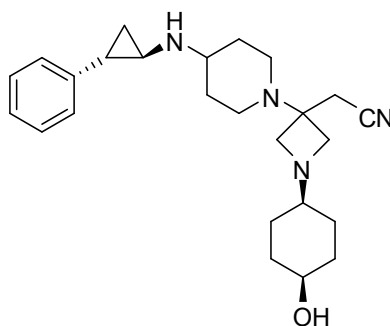
Etapa 3: *[1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo*

El producto crudo de la *etapa 2* se disolvió en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) y luego se agregó hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,5 mL, 1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h para proporcionar una mezcla de productos *cis*- y *trans*- que se separó y purificó mediante HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua+NH₄OH). LC-MS calculada para C₂₅H₃₇N₄O (M+H)⁺: m/z = 409,3; encontrada 409,2.

Para el isómero *trans*: ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ 7,26 – 7,21 (m, 2H), 7,15 – 7,10 (m, 1H), 7,06 – 7,01 (m, 2H), 3,50 – 3,40 (m, 1H), 3,22 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,83 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,66 – 2,53 (m, 3H), 2,29 – 2,18 (m, 3H), 2,03 – 1,95 (m, 1H), 1,86 – 1,68 (m, 7H), 1,30 – 1,11 (m, 4H), 1,02 – 0,90 (m, 4H). La configuración *trans* del anillo de ciclohexano se confirmó mediante NMR 2D. LC-MS analítica (pH = 10, acetonitrilo/agua+NH₄OH) con tiempo de retención *t* = 1,91 min.

Ejemplo 73

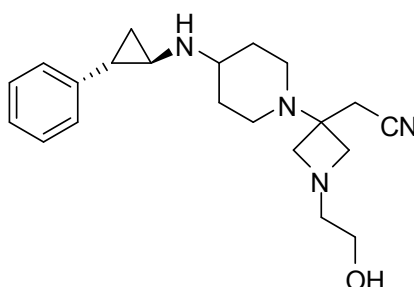
[1-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo



El isómero *cis* también se formó en la reacción del *ejemplo 72*, *etapa 3*. Se aisló mediante HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua+NH₄OH) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₂₅H₃₇N₄O (M+H)⁺: m/z = 409,3; encontrada 409,2. ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ 7,29 – 7,24 (m, 2H), 7,18 – 7,13 (m, 1H), 7,09 – 7,05 (m, 2H), 3,68 – 3,61 (m, 1H), 3,30 – 3,24 (m, 2H), 2,85 – 2,80 (m, 4H), 2,71 – 2,56 (m, 3H), 2,33 – 2,22 (m, 4H), 1,89 – 1,78 (m, 3H), 1,66 – 1,59 (m, 2H), 1,54 – 1,44 (m, 4H), 1,44 – 1,36 (m, 2H), 1,32 – 1,22 (m, 2H), 1,02 – 0,96 (m, 2H). LC-MS analítica (pH = 10, acetonitrilo/agua+NH₄OH) con tiempo de retención *t* = 2,06 min.

Ejemplo 74

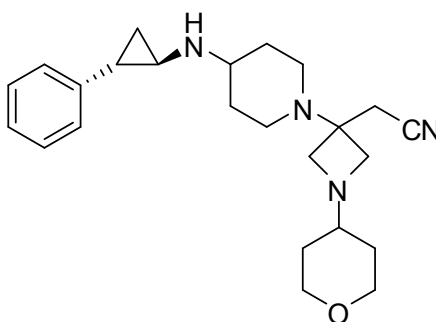
[1-(2-hidroxietil)-3-(4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 72* con {[ter-butil(dimetil)silil]oxi}acetaldehído (Aldrich, *n.º de cat.* 449458) en lugar de 4-[[ter-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexanona en la *etapa 1*. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua+NH₄OH) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₂₁H₃₁N₄O (M+H)⁺: m/z = 355,2; encontrada 355,2.

Ejemplo 75

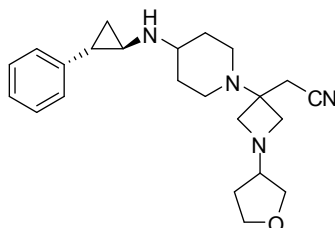
[3-(4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)azetidin-3-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 72* con tetrahydro-4H-piran-4-ona (Aldrich, *n.º de cat.* 198242) en lugar de 4-[[ter-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexanona en la *etapa 1*. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua+NH₄OH) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₂₄H₃₅N₄O (M+H)⁺: m/z = 395,3; encontrada 395,2.

Ejemplo 76

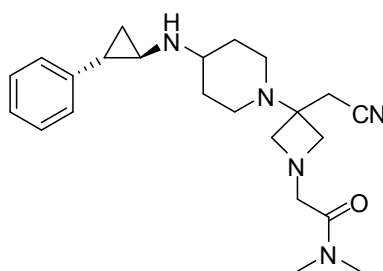
[3-(4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)azetidin-3-il]acetonitrilo (mezcla de diastereómeros)



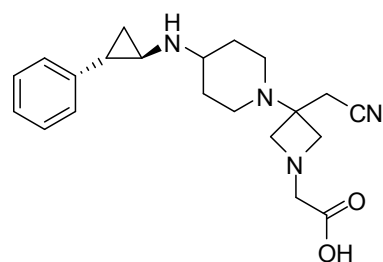
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 72* con dihidrofuran-3(2H)-ona (J&W PharmLab, *n.º de cat.* 10-0169) en lugar de 4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexanona en la *etapa 1*. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua+NH₄OH) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₂₃H₃₃N₄O (M+H)⁺: m/z = 381,3; encontrada 381,2.

Ejemplo 77

2-(3-(cianometil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)piperidin-1-il)azetidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida



Etapa 1: Ácido [3-(cianometil)-3-(4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)azetidin-1-il]acético



A la solución de N-{1-[3-(cianometil)azetidin-3-il]piperidin-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*ejemplo 58, etapa 4*: 150 mg, 0,37 mmol) y

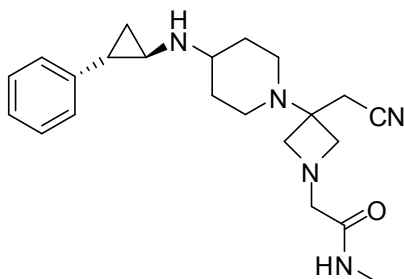
glioxilato de etilo 5,0 M en tolueno (88 μL , 0,44 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) se agregó ácido acético (62,9 μL , 1,11 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (160 mg, 0,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO_3 saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en THF (2 mL) y MeOH (2 mL), y luego se agregó una solución de hidróxido de litio, monohidrato (46 mg, 1,1 mmol) en agua (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 40 $^\circ\text{C}$ durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 4 con HCl (acuoso) y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 369,2; encontrada 369,2.

Etapas 2: 2-(3-(cianometil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)piperidin-1-il)azetidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida

Se agregó dimetilamina 2,0 M en THF (41 μL , 0,081 mmol) a una mezcla de ácido [3-(cianometil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)piperidin-1-il)azetidin-1-il]acético (20 mg, 0,05 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (29 mg, 0,065 mmol) en DMF (1 mL), seguido de trietilamina (20 μL , 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se ajustó a pH = 2 con TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 396,3; encontrada 396,2.

Ejemplo 78

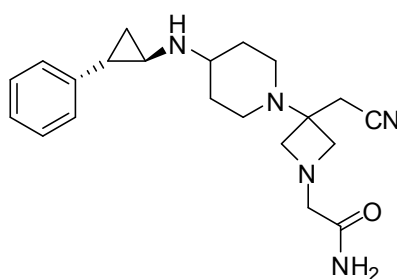
2-[3-(cianometil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)piperidin-1-il)azetidin-1-il]-N-metilacetamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 77* con metilamina en lugar de dimetilamina en la *etapa 2*. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{32}N_5O$ (M+H)⁺: m/z = 382,3; encontrada 382,2.

Ejemplo 79

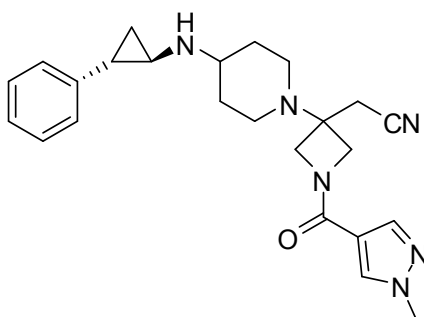
2-[3-(cianometil)-3-(4-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il]azetidin-1-il]acetamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 77* con carbonato de amonio en lugar de dimetilamina en la *etapa 2*. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{30}N_5O$ (M+H)⁺: m/z = 368,2; encontrada 368,2.

Ejemplo 80

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

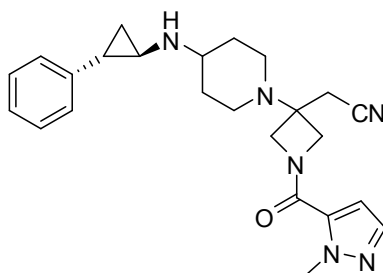


Se agregó hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (35 mg, 0,079 mmol) a una mezcla de N-{1-[3-(cianometil)azetidin-3-il]piperidin-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*ejemplo 58, etapa 4*: 25 mg, 0,061 mmol), ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (Aldrich, *n.º de cat.* 682063: 9,9 mg, 0,079 mmol) en acetonitrilo (1,0 mL), seguido de trietilamina (25 µL, 0,18

mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en THF (1 mL) y se agregó MeOH (1 mL) y luego NaOH 2 N (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se acidificó con TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 419,3; encontrada 419,3. La sal de TFA del producto se neutralizó para obtener la forma de base libre del producto, que se usó para obtener los datos de NMR. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,15 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,09 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,26 – 4,13 (m, 2H), 3,88 – 3,76 (m, 5H), 2,94 (s, 2H), 2,72 – 2,62 (m, 2H), 2,56 – 2,50 (m, 1H), 2,22 – 2,10 (m, 3H), 1,84 – 1,70 (m, 3H), 1,34 – 1,20 (m, 2H), 0,99 – 0,89 (m, 2H).

Ejemplo 81

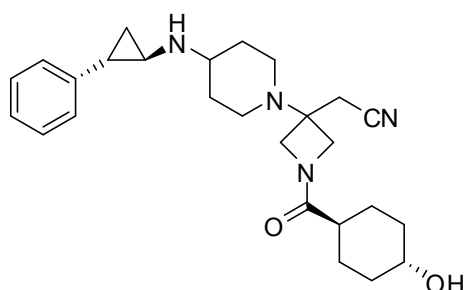
[1-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]-3-(4-[[1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 80* con ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 419,3; encontrada 419,3.

Ejemplo 82

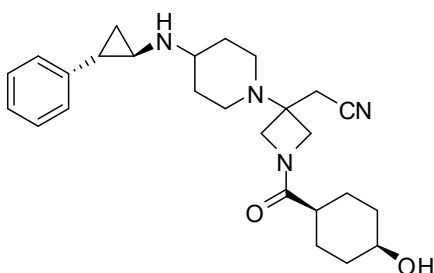
[1-[(trans-4-hidroxiciclohexil)carbonil]-3-(4-[[1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 80* con ácido trans-4-hidroxiciclohexanocarboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{26}H_{37}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 437,3; encontrada 437,3.

Ejemplo 83

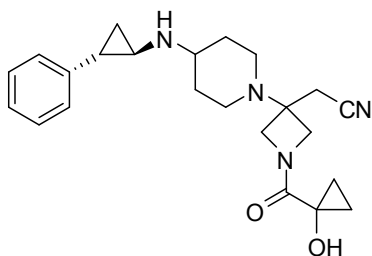
[1-[(cis-4-hidroxiciclohexil)carbonil]-3-(4-[[1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 80* con ácido cis-4-hidroxiciclohexanocarboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{26}H_{37}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 437,3; encontrada 437,3.

Ejemplo 84

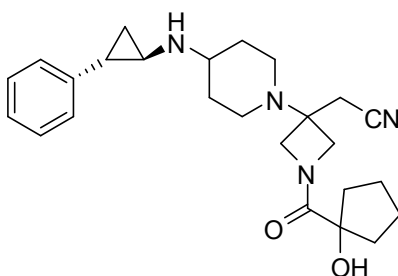
[1-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]-3-(4-[[1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 80* con ácido 1-hidroxiciclopropanocarboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{31}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 395,2; encontrada 395,2.

Ejemplo 85

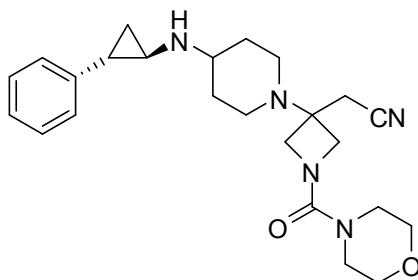
[1-[(1-hidroxiciclopentil)carbonil]-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 80* con ácido 1-hidroxiciclopentanocarboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{25}H_{35}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 423,3; encontrada 423,3.

Ejemplo 86

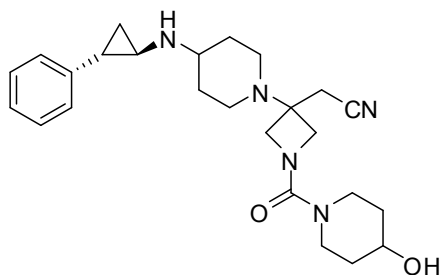
[1-(morfolin-4-ilcarbonil)-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo



Se agregó fosgeno (15 % en peso en tolueno, 80 μ L, 0,1 mmol) a una mezcla de N-{1-[3-(cianometil)azetidin-3-il]piperidin-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*ejemplo 58, etapa 4*: 30 mg, 0,08 mmol) y trietilamina (30 μ L, 0,2 mmol) en acetonitrilo (1 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró a presión reducida. Al residuo se agregó una solución de morfolina (10, μ L, 0,11 mmol) y trietilamina (20 μ L, 0,2 mmol) en acetonitrilo (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se agregó NaOH 2 N (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{34}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 424,3; encontrada 424,3.

Ejemplo 87

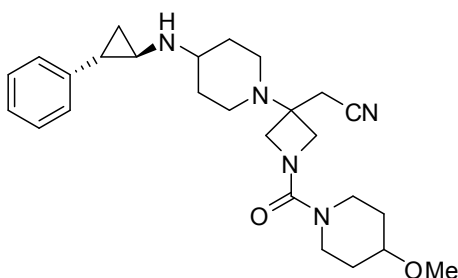
1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-(4-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos similares a los descritos para el *ejemplo 86* con 4-hidroxipiperidina en lugar de morfolina. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{25}H_{36}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 438,3; encontrada 438,3.

Ejemplo 88

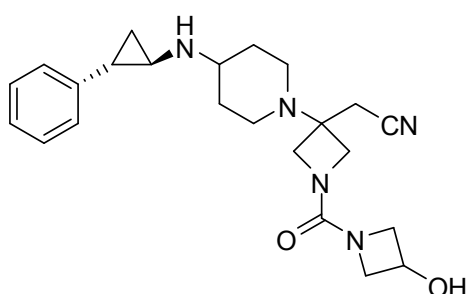
1-[(4-metoxipiperidin-1-il)carbonil]-3-(4-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 86* con 4-metoxipiperidina en lugar de morfolina. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{26}H_{38}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 452,3; encontrada 452,3.

Ejemplo 89

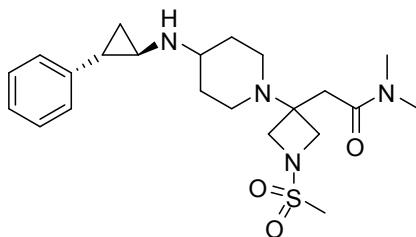
[1-[(3-hidroxiazetidin-1-il)carbonil]-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo



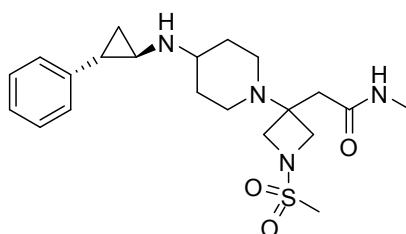
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 86* con clorhidrato de azetidin-3-ol en lugar de morfolina. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{32}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 410,3; encontrada 410,3.

Ejemplo 90

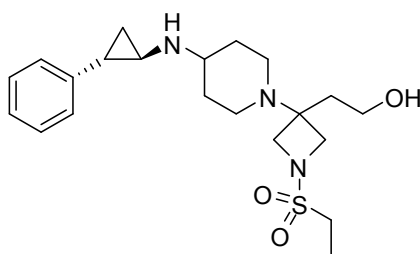
N,N-dimetil-2-(1-(metilsulfonil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)piperidin-1-il)azetidin-3-il)acetamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 70* con cloruro de metanosulfonilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo en la *etapa 5*. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{35}N_4O_3S$ (M+H)⁺: m/z = 435,2; encontrada 435,3.

Ejemplo 91**N-metil-2-[1-(metilsulfonil)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidín-3-il]acetamida**

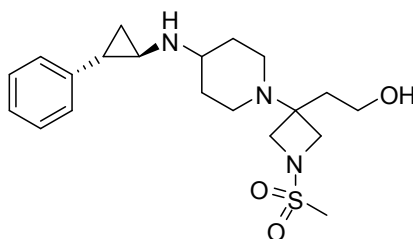
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 70* con cloruro de metanosulfonilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo en la *etapa 5*; y metilamina en lugar de dimetilamina en la *etapa 7*. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{33}N_4O_3S$ (M+H)⁺: m/z = 421,2; encontrada 421,3.

Ejemplo 92**2-[1-(etilsulfonil)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidín-3-il]etanol**

A la solución de bis(trifluoroacetato) de ácido [1-(etilsulfonil)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidín-3-il]acético (*ejemplo 70*, *etapa 6*: 33 mg, 0,051 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) a 0 °C se agregó tetrahidroaluminato de litio 1,0 M en THF (300 µL, 0,30 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1,5 h, después se inactivó con 0,1 mL de agua, 0,1 mL de NaOH (15 % en agua) y luego 0,3 mL de agua. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min, después se diluyó con THF y se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{34}N_3O_3S$ (M+H)⁺: m/z = 408,2; encontrada 408,2.

Ejemplo 93

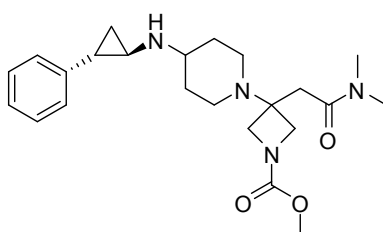
2-[1-(metilsulfonil)-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidina-3-il]etanol



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del ejemplo 70 (etapas 5, 6) y del *ejemplo 92*; con cloruro de metanosulfonilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo en el *ejemplo 70*, etapa 5. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{20}H_{32}N_3O_3S$ (M+H)⁺: m/z = 394,2; encontrada 394,2.

Ejemplo 94

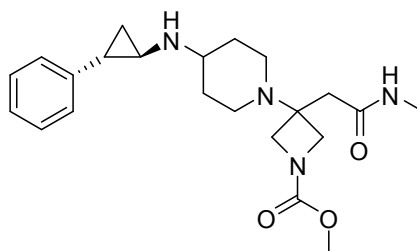
3-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de metilo



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 70* con cloroformiato de metilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{35}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 415,3; encontrada 415,3.

Ejemplo 95

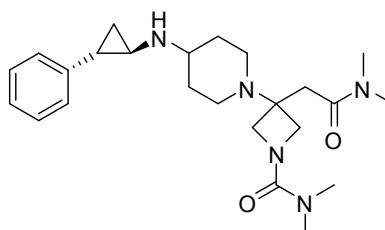
3-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}]piperidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de metilo



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 70* con metilamina en lugar de dimetilamina. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{33}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 401,3; encontrada 401,2.

Ejemplo 96

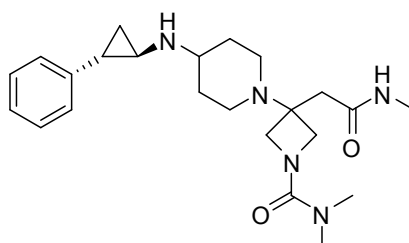
3-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-N,N-dimetil-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}]piperidin-1-il)azetidina-1-carboxamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 70* con cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo en la *etapa 5*. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{38}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 428,3; encontrada 428,3.

Ejemplo 97

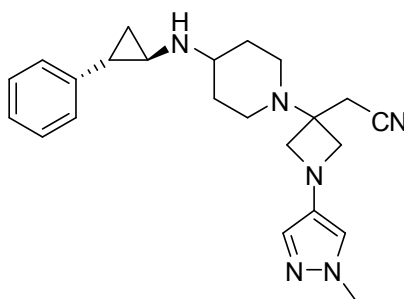
N,N-dimetil-3-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}]piperidin-1-il)azetidina-1-carboxamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 70* con cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo en la *etapa 5* y metilamina en lugar de dimetilamina en la *etapa 7*. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{36}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 414,3; encontrada 414,2.

Ejemplo 98

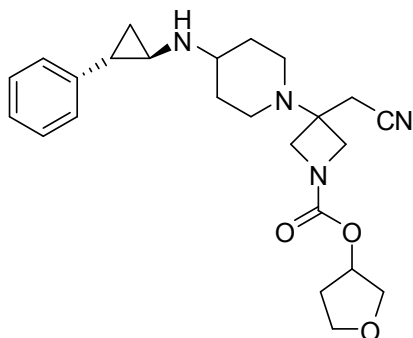
[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo



La mezcla de N-{1-[3-(cianometil)azetidin-3-il]piperidin-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*ejemplo 58, etapa 4*: 40 mg, 0,1 mmol), 4-bromo-1-metil-1H-pirazol (24 mg, 0,15 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (4 mg, 0,004 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (8,2 mg, 0,017 mmol) y carbonato de cesio (70, mg, 0,22 mmol) en tolueno (2 mL) se purgó con nitrógeno y después se agitó a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (2 mL) y luego se agregó NaOH 2 N (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{31}N_6$ (M+H)⁺: m/z = 391,3; encontrada 391,2.

Ejemplo 99

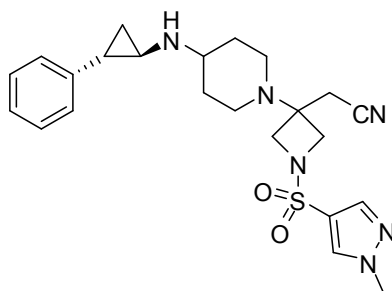
3-(cianometil)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il]azetidina-1-carboxilato de tetrahidrofuran-3-ilo (mezcla de diastereómeros)



A una mezcla de N-{1-[3-(cianometil)azetidin-3-il]piperidin-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*ejemplo 58, etapa 4*: 20 mg, 0,05 mmol) y trietilamina (20 μ L, 0,14 mmol) en acetonitrilo (0,8 mL) se agregó tetrahidrofuran-3-il carbonato de 4-nitrofenilo (preparado como se describe en WO 2010/108059: 16 mg, 0,063 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (1 mL) y luego se agregó NaOH 2 N (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 425,3; encontrada 425,3.

Ejemplo 100

[1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il]azetidina-3-il]acetonitrilo

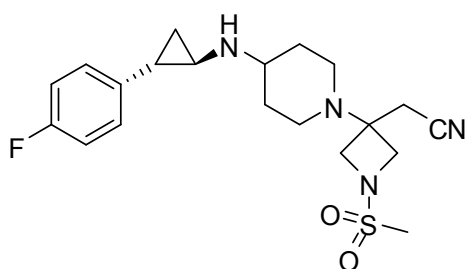


Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 58* con cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo en

la *etapa* 5. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{31}N_6O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 455,2; encontrada 455,2.

Ejemplo 101

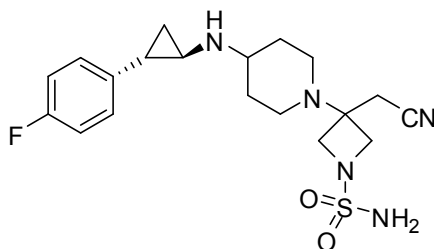
[3-(4-{[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino}piperidin-1-il)-1-(metilsulfonyl)azetidin-3-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo* 58 con (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina (Enamine, *n.º de cat.* EN300-189082) en lugar de (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina en la *etapa* 2. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{20}H_{28}FN_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 407,2; encontrada 407,1.

Ejemplo 102

3-(cianometil)-3-(4-{[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino}piperidin-1-il)azetidina-1-sulfonamida

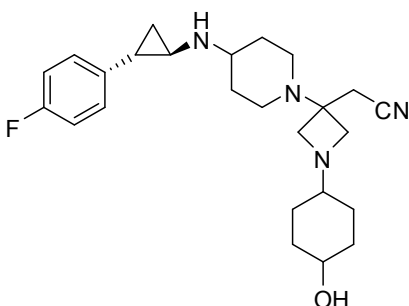


Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo* 65 con (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina (Enamine, *n.º de cat.* EN300-189082) en lugar de (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el

producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{19}H_{27}FN_5O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z = 408,2$; encontrada 408,1.

Ejemplo 103

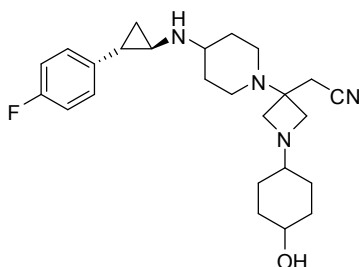
[3-(4-{[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino}piperidin-1-il)-1-(4-hidroxiciclohexil)azetidin-3-il]acetonitrilo (isómero 1)



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 72* con (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina (Enamine, *n.º de cat. EN300-189082*) en lugar de (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para separar dos isómeros como sus sales de TFA respectivas. El isómero uno se asignó como el *ejemplo 103*. LC-MS calculada para $C_{25}H_{36}FN_4O$ $(M+H)^+$: $m/z = 427,3$; encontrada 427,2.

Ejemplo 104

[3-(4-{[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino}piperidin-1-il)-1-(4-hidroxiciclohexil)azetidin-3-il]acetonitrilo (isómero 2)

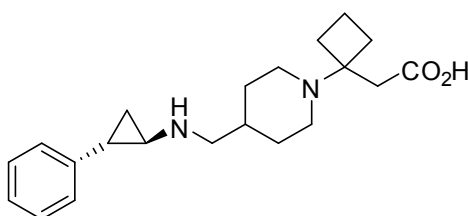


Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 72* con (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina (Enamine, *n.º de cat. EN300-189082*) en lugar de (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para separar dos isómeros como sus sales de TFA respectivas. El isómero dos se asignó como el

ejemplo 104. LC-MS calculada para $C_{25}H_{36}FN_4O$ (M+H)⁺: m/z = 427,3; encontrada 427,2.

Ejemplo 105

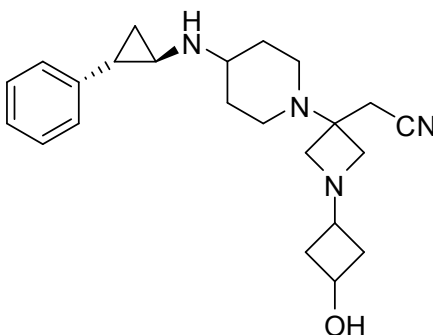
Ácido {1-[4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]ciclobutil}acético



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 55* con 1-boc-4-piperidinacarboxaldehído (Ark pharm, n.º de cat. AK-21827) en lugar de 4-formil-4-metilpiperidina-1-carboxilato de ter-butilo en la *etapa 1*. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{31}N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 343,2; encontrada 343,2.

Ejemplo 106

[1-(3-hidroxiciclobutil)-3-(4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo

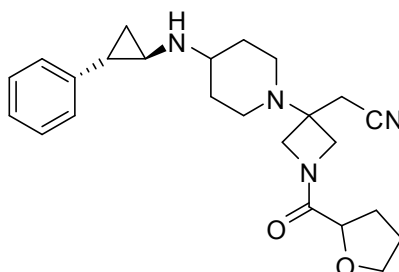


A la solución de N-{1-[3-(cianometil)azetidin-3-il]piperidin-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*ejemplo 58, etapa 4*: 20 mg, 0,05 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) se agregó benzoato de 3-oxociclobutilo (19 mg, 0,098 mmol), seguido de ácido acético (8,4 µL, 0,15 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se agregó triacetoxiborohidruro

de sodio (31 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (1 mL) y luego se agregó NaOH 4 N (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se purificó mediante HPLC preparativa ($\text{pH} = 2$, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 381,3$; encontrada 381,2.

Ejemplo 107

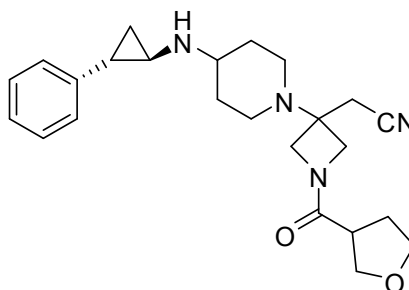
2-(3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)piperidin-1-il)-1-(tetrahydrofuran-2-carbonil)azetidin-3-il)acetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 80* con ácido tetrahydrofuran-2-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa ($\text{pH} = 2$, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 409,3$; encontrada 409,2.

Ejemplo 108

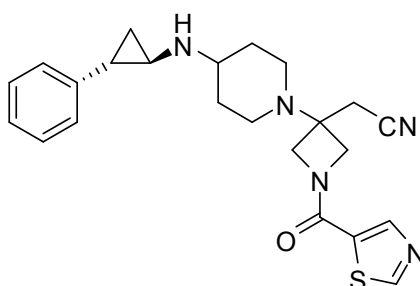
[3-(4-{{{(1R,2S)-2-fenilciclopropil}amino}}piperidin-1-il)-1-(tetrahydrofuran-3-il)carbonil)azetidin-3-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 80* con ácido tetrahydrofuran-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{33}N_4O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 409,3; encontrada 409,3.

Ejemplo 109

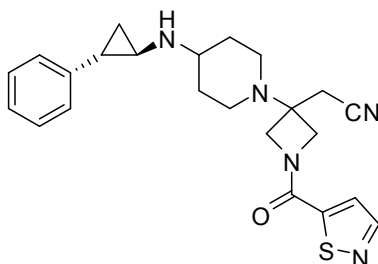
[3-(4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)-1-(1,3-tiazol-5-ilcarbonil)azetidin-3-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 80* con ácido tiazol-5-carboxílico (AstaTech, *n.º de cat.* 69866) en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{28}N_5OS$ ($M+H$)⁺: m/z = 422,2; encontrada 422,2.

Ejemplo 110

[1-(isotiazol-5-ilcarbonil)-3-(4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)azetidin-3-il]acetonitrilo

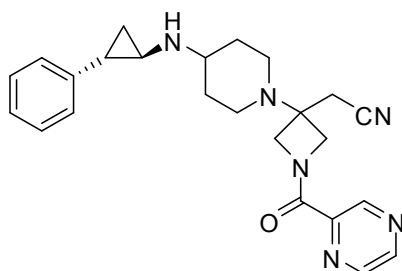


Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 80* con ácido isotiazol-5-carboxílico (AstaTech, *n.º de cat.* 62856) en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC

preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{28}N_5OS$ (M+H)⁺: m/z = 422,2; encontrada 422,2.

Ejemplo 111

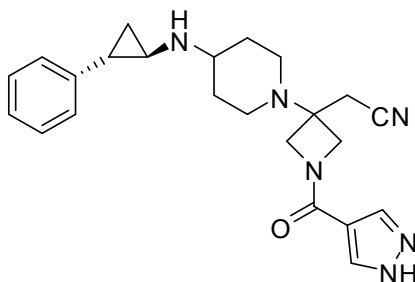
[3-(4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)-1-(pirazin-2-ilcarbonil)azetidín-3-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 80* con ácido 2-pirazinacarboxílico (Aldrich, *n.º de cat. P56100*) en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{29}N_6O$ (M+H)⁺: m/z = 417,2; encontrada 417,2.

Ejemplo 112

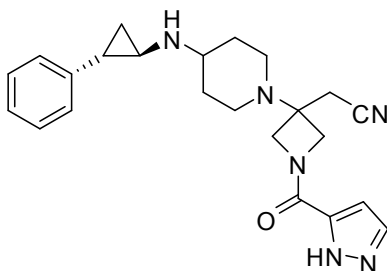
[3-(4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)-1-(1H-pirazol-4-ilcarbonil)azetidín-3-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 80* con ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (Ark Pharm, *n.º de cat. AK-25877*) en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{29}N_6O$ (M+H)⁺: m/z = 405,2; encontrada 405,3.

Ejemplo 113

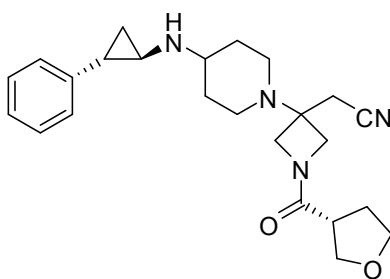
[3-(4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)-1-(1H-pirazol-5-ilcarbonil)azetidín-3-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 80* con ácido 1H-pirazol-5-carboxílico (Oakwood, *n.º de cat.* 014533) en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{29}N_6O$ (M+H)⁺: m/z = 405,2; encontrada 405,2.

Ejemplo 114

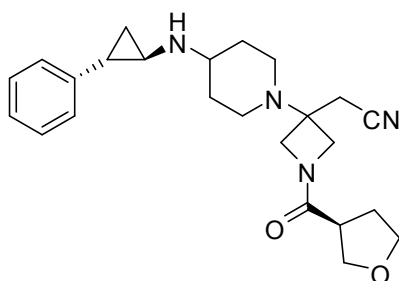
{3-(4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilcarbonil]azetidín-3-il}acetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 80* con ácido (R)-tetrahidrofuran-3-carboxílico (Aldrich, *n.º de cat.* 712280) en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{33}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 409,3; encontrada 409,4.

Ejemplo 115

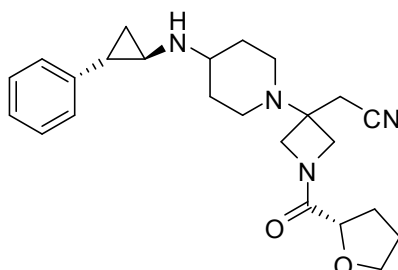
{3-(4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilcarbonil]azetidín-3-il}acetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 80* con ácido (S)-tetrahidrofuran-3-carboxílico (Astech, *n.º de cat.* 66517) en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₄H₃₃N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 409,3; encontrada 409,3.

Ejemplo 116

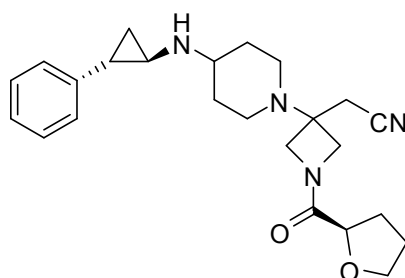
{3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il]-1-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]azetidín-3-il}acetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 80* con ácido (S)-2-tetrahidrofuroico (Aldrich, *n.º de cat.* 527890) en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₄H₃₃N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 409,3; encontrada 409,3.

Ejemplo 117

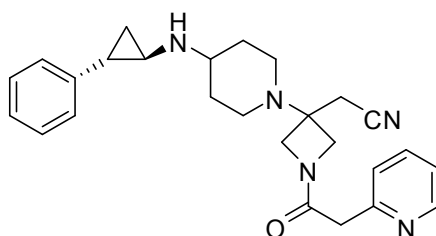
{3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il]-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]azetidín-3-il}acetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 80* con ácido (R)-2-tetrahidrofuroico (Aldrich, *n.º de cat.* 479292) en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{33}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 409,3; encontrada 409,2.

Ejemplo 118

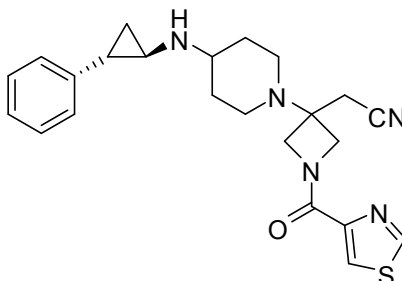
[3-(4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)-1-(piridin-2-ilacetil)azetidín-3-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 80* con clorhidrato de ácido 2-piridilacético (Aldrich, *n.º de cat.* P65606) en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{26}H_{32}N_5O$ (M+H)⁺: m/z = 430,3; encontrada 430,3.

Ejemplo 119

[3-(4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)-1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonil)azetidín-3-il]acetonitrilo

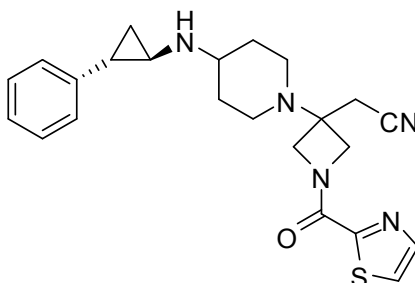


Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 80* con ácido tiazol-4-carboxílico (Aldrich, *n.º de cat.* 633658) en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado

como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{28}N_5OS$ (M+H)⁺: m/z = 422,2; encontrada 422,2.

Ejemplo 120

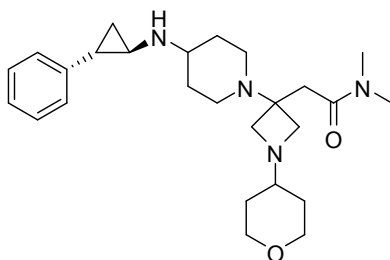
[3-(4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)-1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)azetidín-3-il]acetonitrilo



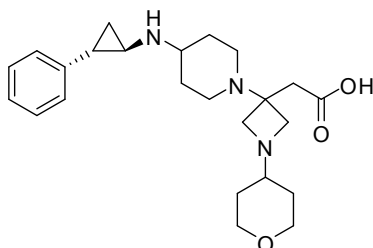
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 80* con ácido tiazol-2-carboxílico (Ark Pharm, n.º de cat. AK-21895) en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{28}N_5OS$ (M+H)⁺: m/z = 422,2; encontrada 422,2.

Ejemplo 121

N,N-dimetil-2-[3-(4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)azetidín-3-il]acetamida



Etapas 1: Ácido [3-(4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)azetidín-3-il]acético



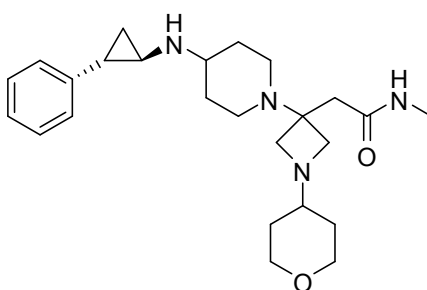
A una solución de (3-{4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]piperidin-1-il]azetidín-3-il)acetato de metilo (*ejemplo 70, etapa 4*: 150 mg, 0,29 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se agregó tetrahidro-4H-piran-4-ona (Aldrich, *n.º de cat.* 198242: 100 µL, 1 mmol), seguida de ácido acético (100 µL, 2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (190 mg, 0,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL) y después se agregó hidróxido de sodio 2,0 M en agua (2 mL, 4 mmol), seguido de metanol (5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₄H₃₆N₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 414,3; encontrada 414,3.

Etapla 2: N,N-dimetil-2-[3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)azetidín-3-il]acetamida

Ácido [3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)azetidín-3-il]acético (sal de TFA, 20 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL) y después se agregó hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (19 mg, 0,037 mmol), N,N-diisopropiletilamina (150 µL, 0,86 mmol) y dimetilamina 2,0 M en THF (80 µL, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₆H₄₁N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 441,3; encontrada 441,3.

Ejemplo 122

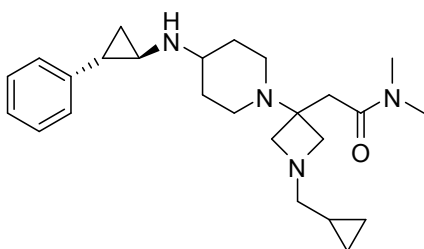
N-metil-2-[3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)azetidín-3-il]acetamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 121* con metilamina en lugar de dimetilamina en la *etapa 2*. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{25}H_{39}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 427,3; encontrada 427,3.

Ejemplo 123

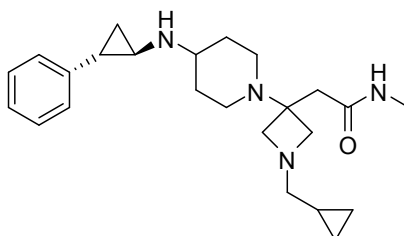
2-[1-(ciclopropilmetil)-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidín-3-il]-N,N-dimetilacetamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 121* ciclopropanocarboxaldehído en lugar de tetrahydro-4H-piran-4-ona en la *etapa 1*. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{25}H_{39}N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 411,3; encontrada 411,4.

Ejemplo 124

2-[1-(ciclopropilmetil)-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidín-3-il]-N-metilacetamida

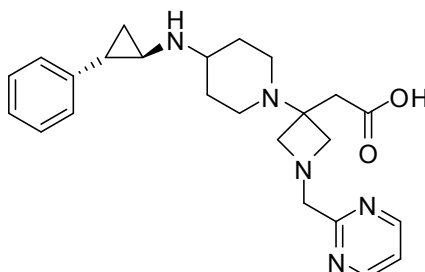


Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 123* con metilamina en lugar de dimetilamina. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{37}N_4O$ (M+H)⁺:

$m/z = 397,3$; encontrada 397,3.

Ejemplo 125

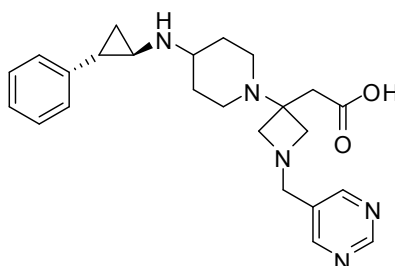
Ácido [3-(4-[[**(1R,2S)**-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(pirimidin-2-ilmetil)azetidín-3-il]acético



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 121, etapa 1* con pirimidina-2-carbaldehído (Synnovator, *n.º de cat. PB00379*) en lugar de tetrahidro-4H-piran-4-ona. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{32}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 422,3$; encontrada 422,2.

Ejemplo 126

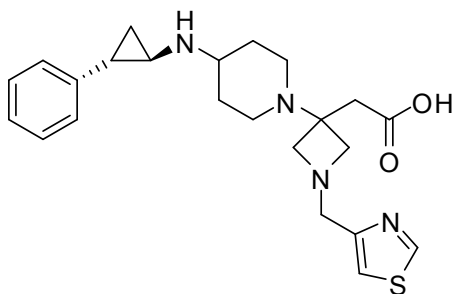
Ácido [3-(4-[[**(1R,2S)**-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(pirimidin-5-ilmetil)azetidín-3-il]acético



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 121, etapa 1* con pirimidina-5-carbaldehído (Matrix Scientific, *n.º de cat. 007321*) en lugar de tetrahidro-4H-piran-4-ona. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{32}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 422,3$; encontrada 422,2.

Ejemplo 127

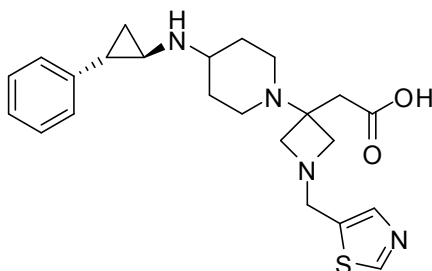
Ácido [3-(4-[[**(1R,2S)**-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(1,3-tiazol-4-

ilmetil)azetidín-3-il]acético

Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 121, etapa 1* con tiazol-4-carboxaldehído (Aldrich, *n.º de cat. 681105*) en lugar de tetrahidro-4H-piran-4-ona. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{31}N_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 427,2; encontrada 427,2.

Ejemplo 128

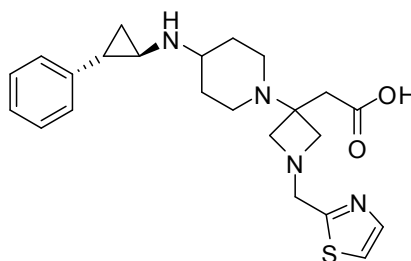
Ácido [3-(4-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)-1-(1,3-tiazol-5-ilmetil)azetidín-3-il]acético



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 121, etapa 1* con tiazol-5-carboxaldehído (Aldrich, *n.º de cat. 658103*) en lugar de tetrahidro-4H-piran-4-ona. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{31}N_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 427,2; encontrada 427,2.

Ejemplo 129

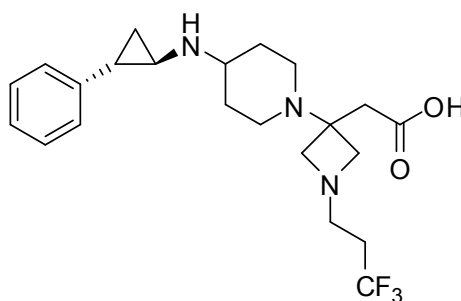
Ácido [3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)azetidín-3-il]acético



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 121, etapa 1* con tiazol-2-carboxaldehído (*Aldrich, n.º de cat. 422460*) en lugar de tetrahidro-4H-piran-4-ona. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{31}N_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 427,2; encontrada 427,2.

Ejemplo 130

Ácido [3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)azetidín-3-il]acético



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *ejemplo 121, etapa 1* con 3,3,3-trifluoropropanal (*Alfa Aesar, n.º de cat. H50472*) en lugar de tetrahidro-4H-piran-4-ona. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{31}F_3N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 426,2; encontrada 426,2.

Ejemplo A: Ensayo bioquímico de histona desmetilasa LSD1

Ensayo de desmetilasa LSD1/KDM1A LANCE - 10 µL de enzima LSD-1 1 nM

(ENZO BML-SE544-0050) en el tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 7,5, Tween-20 al 0,01 %, NaCl 25 mM, DTT 5 mM) se preincubaron durante 1 hora a 25 °C con 0,8 µL de compuesto/DMSO colocado en placas de poliestireno negras de 384 pocillos. Se dio comienzo a las reacciones mediante la adición de 10 µL de tampón de ensayo que contenía sustrato de péptido Histona H3 marcado con biotina 0,4 µM: ART-K(Me1)-QTARKSTGGKAPRKQLA-GGK(Biotina) SEQ ID NO:1 (AnaSpec 64355) con incubación durante 1 hora a 25 °C. Las reacciones se detuvieron mediante la adición de 10 µL de tampón de detección 1X LANCE (PerkinElmer CR97-100) complementado con anticuerpo Eu-anti-H3K4 sin modificar 1,5 nM (PerkinElmer TRF0404) y estreptavidina Ultra LANCE 225 nM (PerkinElmer TRF102) junto con tranilcipromina-HCl 0,9 mM (Millipore 616431). Después de la detención, las placas de reacción se incubaron durante 30 minutos y se leyeron en un lector de placas PHERAstar FS (BMG Labtech). Los compuestos con una IC₅₀ de 1 µM o menos se consideraron activos. Los datos de IC₅₀ para los compuestos de ejemplo se proporcionan en la tabla 1 (+ se refiere a una IC₅₀ ≤ 100 nM; ++ se refiere a una IC₅₀ > 100 nM y ≤ 500 nM).

Tabla 1

N.º de ejemplo	IC ₅₀ (nM)
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+

11	++
12	+
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	++
32	+
33	+

34	+
35	+
36	+
37	+
38	+
39	+
40	+
41	+
42	+
43	+
44	+
45	+
46	+
47	+
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+

57	+
58	+
59	+
60	+
61	+
62	+
63	+
64	+
66	+
67	+
68	+
69	+
70	+
71	+
72	+
73	+
74	+
75	+
76	+
77	+
78	+
79	+

80	+
81	+
82	+
83	+
84	+
85	+
86	+
87	+
88	+
89	+
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	+
96	+
97	+
98	+
99	+
100	+
101	+
102	

103	+
104	+
105	+
106	+
107	+
108	+
109	+
110	+
111	+
112	+
113	+
114	+
115	+
116	+
117	+
118	+
119	+
120	+
121	+
122	+
123	+
124	+
125	+

126	+
127	+
128	+
129	+
130	+

Diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en la presente, resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción que antecede. Dichas modificaciones también pretenden estar comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las referencias, incluidas todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones citadas en la presente solicitud se incorporan a este documento mediante referencia en su totalidad.

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-**INCYTE CORPORATION**.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**CICLOPROPILAMINAS COMO INHIBIDORES DE LSD1**". -Clase **C07D 401/14**. -Expediente de solicitud parental número **NC2016/0001337**.

1. Me refiero a mi memorial de respuesta al concepto técnico del día de hoy, 29 de Abril de 2019.

2. **PRESENTACIÓN DE SOLICITUD DIVISIONAL.**

Inicialmente y de conformidad con el Artículo 36 de la Decisión Andina 486 de 2000, el Artículo 7 del Decreto 2591 de 13 de Diciembre de 2000, el Artículo 11 de la Resolución número 00210 de 15 de Enero de 2001, y los numerales 1.2.2.3.2 y 1.2.2.3.2.1 del Artículo 1 de la Resolución No. 3719 de 2016, me permito manifestar que es deseo del solicitante dividir **la presente solicitud de patente en dos (2) solicitudes**, a saber:

- Una **solicitud parental** con un **nuevo capítulo reivindicatorio** compuesto por **4 reivindicaciones**, el cual encuentra sustento en los capítulos descriptivo y reivindicatorio actualmente presentados con la solicitud N° **NC2016/0001337**.
- Una **solicitud divisional** que presenta un **nuevo capítulo reivindicatorio** constituido por **34 reivindicaciones**, el cual encuentra sustento en los capítulos descriptivo y reivindicatorio presentados para la solicitud N° **NC2016/0001337**.

En conexión con lo anterior, me permito resaltar que lo anterior refleja una **división literal** del capítulo reivindicatorio de la solicitud N° **NC2016/0001337**, presentado en respuesta a la acción oficial N° **8627** el 26 de noviembre de 2018 y que consta de 38 reivindicaciones.

A continuación especifico, de manera detallada, la división de materia en cada una de las solicitudes anteriormente mencionadas:

a) Capítulo reivindicatorio de la solicitud parental No. NC2016/0001337: "CICLOPROPILAMINAS COMO INHIBIDORES DE LSD1"

Con base en lo anteriormente mencionado, la solicitud parental ahora cuenta con un **capítulo reivindicatorio modificado** compuesto por **4 reivindicaciones** las cuales corresponden de forma literal a las reivindicaciones **22, 23, 30 y 31** del capítulo reivindicatorio presentado bajo el radicado N° **NC2016/0001337**, el 26 de noviembre de 2018.

b) Capítulo reivindicatorio de la Solicitud divisional "CICLOPROPILAMINAS COMO INHIBIDORES DE LSD1"

La solicitud divisional cuenta con un **capítulo reivindicatorio** compuesto por **34 reivindicaciones**, las cuales corresponden de forma literal a las reivindicaciones **1 a 21, 24 a 29 y 32 a 38** del capítulo reivindicatorio presentado bajo el radicado N° **NC2016/0001337** el 26 de noviembre de 2018.

En relación con lo anterior, me permito reiterar que los capítulos reivindicatorios tanto de la solicitud parental como de la solicitud divisional cuentan con pleno sustento en la descripción correspondiente de las solicitudes en estudio y, además, no constituyen de ninguna manera una ampliación al alcance de la invención. Asimismo, dichos capítulos reivindicatorios reflejan una división literal de la materia del capítulo reivindicatorio presentado el 26 de noviembre de 2018.

c) Capítulo descriptivo de la solicitud divisional

Adicionalmente, con el fin de dar cumplimiento a los requerimientos establecidos en el Capítulo Primero, Título X de la Circular Única respecto a la división de solicitudes de patentes, junto a este memorial se adjunta una copia de la descripción de la solicitud divisional en la cual:

- Se eliminaron las referencias al compuesto 3-(cianometil)-3-(4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)azetidín-1-sulfonamida en el ejemplo 65 de la página 124 y 125.
- Se eliminó el ejemplo 65 de la tabla 1, en la página 170.

3. CONCLUSIÓN.

En conexión con lo anterior, me permito concluir que la anterior división de materia refleja una **división literal y consecutiva** de las reivindicaciones de la solicitud N°

NC2016/0001337. Asimismo, **la descripción de la solicitud divisional refleja la división literal** antes mencionada al eliminar la materia ahora reclamada en la solicitud parental.

De esta manera, la presente solicitud divisional cumple a cabalidad con los requerimientos establecidos en el Capítulo Primero, Título X de la Circular Única respecto a la división de solicitudes de patentes.

4. ANEXOS.

A continuación, anexo los documentos relacionados con la solicitud de divisional aquí presentada:

- Resumen-objeto y finalidad de la invención;
- Páginas **1 a 173** del texto de la descripción que corresponden al originalmente presentado en la solicitud N° NC2016/0001337 con los párrafos eliminados mostrados en una versión con control de cambios como texto ~~tachado~~;
- Páginas **1 a 179** del texto de la descripción que corresponden al texto modificado para reflejar la división literal, es decir, sin los párrafos eliminados mostrados en el texto del numeral anterior;
- Páginas **180 a 194** que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud divisional compuesto por **34 reivindicaciones**;
- Listado de secuencias;
- Copia del documento que acredita a la suscrita ALICIA LLOREDA, y/o a la doctora ANA MARÍA CASTRO y/o a la doctora TATIANA CARRILLO, en los términos del Párrafo 1º del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de INCYTE CORPORATION, domiciliada en Wilmington, Estado de Delaware, Estados Unidos de América; y
- Formato Único de Conversión, División y Fusión de Solicitudes.

Adicionalmente, me permito mencionar que los respectivos pagos por **(i)** los derechos que causa el presente fraccionamiento, y **(ii)** el examen de patentabilidad para el estudio de la divisional, se efectuaron a través de la plataforma SIPI el día de hoy.

5. Por otro lado, dado que la fecha de presentación de las solicitudes resultantes del presente fraccionamiento es la misma -29 de agosto de 2016-, atentamente solicito a usted se sirva reconocer esta fecha. Adicionalmente, la Clasificación Internacional, acorde con el objeto de las dichas solicitudes resultantes, es: **C07D 401/04**.

6. En cuanto a la reivindicación de las prioridades respecto a la solicitud divisional, es la misma invocada en la solicitud parental, las cuales fueron reivindicadas oportunamente en Fase Internacional y corresponden a las solicitudes número US 61/939,458 del 13 de febrero de 2014 y US 62/061,258 del 8 de octubre de 2014.

7. Así mismo, reitero a usted que los documentos que acreditan mi calidad de Representante Legal de dicha sociedad para todos los asuntos de la Propiedad Industrial, fueron presentados junto con el radicado de la presente solicitud el día 29 de agosto de 2016.

De conformidad con lo establecido por el artículo 36 de la Decisión Andina 486/2000, solicito a ese Despacho se sirva aceptar, estudiar la solicitud divisional presentada y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: notificacionesip@lloredacamacho.com
notificacionespatentes@lloredacamacho.com

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Incyte Corporation

<120> CICLOPROPILAMINAS COMO INHIBIDORES DE LSD1

<130> 20443-0325W01

<150> 61/939,458

<151> 2014-02-13

<150> 62/061,258

<151> 2014-10-18

<160> 1

<170> FastSEQ para Windows versión 4.0

 $\langle 210 \rangle \quad 1$

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> péptido sintético

 $\langle 400 \rangle \quad 1$

Gln Thr Ala Arg Lys Ser Thr Gly Gly Lys Ala Pro Arg Lys Gln Leu

1

5

10

15

Ala Gly Gly Lys

20

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión

☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del solicitante

☐ Persona Natural ☒ Persona Jurídica

INCYTE CORPORATION

Nombre o denominación / Nombre o razón social

ALICIA LLOREDA RICAURTE

Nombre del representante legal

Tipo de empresa ☐ Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☒ Otra

Documento de Identificación ☒ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número **C.C. 39.690.713**

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Estados Unidos de América.	1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, Estados Unidos de América.	Wilmington
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	3264270

☒

Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

LLOREDA RICAURTE ALICIA

Apellidos y Nombre

C.C. 39.690.713

Documento de identificación

53.215

Tarjeta profesional

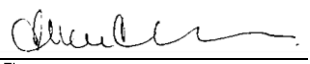
Dirección y domicilio	Dirección del titular	Ciudad
Calle 72 No. 5-83 Piso 5º		Bogotá D.C.
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	3264270

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente No. _____	Expediente No. NC2016/0001337	Expediente No. _____
De: _____	No. de divisionales 1	Expediente No. _____
A: _____		

5. Comprobante de Pago No	El pago se realizó por medio de la plataforma SIPI	Fecha	29	4	2019

6. Anexos	
☒	Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
☒	Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
☐	Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
☒	Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
☐	Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
ALICIA LLORED A RICAURTE	
Nombre y apellidos	Firma
C.C. 39.690.713 de Usaquén	53.215
C.C.	Tarjeta Profesional