

INHIBIDORES DE MOLÉCULA PEQUEÑA DE LA FUNCIÓN DE SLC6A19 DE MAMÍFERO

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud invoca el beneficio de prioridad de las Solicitudes Provisionales de Patente de los EEUU N°: 63/308.790, presentada el 10 de febrero de 2022; 63/292.815, presentada el 22 de diciembre de 2021; 63/234.487, presentada el 18 de agosto de 2021; 63/226.551, presentada el 28 de julio de 2021; y 63/159.271, presentada el 10 de marzo de 2021.

ANTECEDENTES

La fenilcetonuria (PKU) es un error congénito del metabolismo causado por mutaciones en la fenilalanina hidroxilasa (PAH), la enzima responsable de metabolizar la fenilalanina. La PKU es un trastorno metabólico autosómico recesivo en el cual la fenilalanina no es metabolizada apropiadamente y da como resultado niveles anormalmente altos de fenilalanina en plasma. Las personas que padecen PKU tienen niveles de fenilalanina en sangre anormalmente altos, lo cual si no se trata puede conducir a un daño neurológico irreversible que dará como resultado un espectro de complicaciones tales como alteraciones intelectuales, convulsiones, trastornos del desarrollo neurológico y de la conducta. La PKU es difícil de tratar porque los niveles de fenilalanina en sangre están relacionados de manera directa con la dieta. Los pacientes deben adoptar una dieta de por vida y estricta que afecta todos los aspectos de las vidas de los pacientes. El estándar de cuidado actual comprende una terapia de sustitución de enzimas y cofactores enzimáticos pero estas terapias no son efectivas en todos los pacientes, y conllevan un riesgo potencial de eventos adversos.

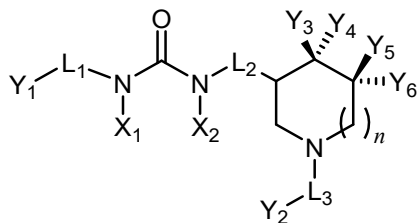
La enzima responsable de metabolizar la fenilalanina, y por consiguiente de mantener la homeostasis de fenilalanina, es la fenilalanina hidroxilasa (PAH). Se sabe que las mutaciones de pérdida-de-función (LOF) en el gen PAH en el cromosoma 12q23.2 causan la mayor parte de las formas de PKU. Estas mutaciones LOF que resultan en una PKU se pueden diagnosticar como una PKU clásica (la forma más severa) y “PKU leve” o “hiperfe” una forma menos severa. Además de la PAH, las mutaciones en otras enzimas que afectan el metabolismo de la fenilalanina, tal como la dihidropteridina reductasa (DHPR), la enzima responsable de la síntesis de los cofactores requeridos para la actividad de la PAH, también puede dar como resultado niveles elevados de fenilalanina. Además de la dieta, los niveles de aminoácidos en sangre, inclusive los niveles de fenilalanina, están regulados por SLC6A19. SCL6A19 se localiza en el túbulo proximal del riñón y es responsable de la reabsorción de aminoácidos nuevamente hacia la sangre.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

Un aspecto de la invención provee compuestos, composiciones y métodos que son de

utilidad para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno asociado con niveles de aminoácidos anormales mediante la modulación del transporte de SLC6A19.

De manera acorde, se provee un compuesto con la estructura de Fórmula (I):



5 donde:

n es 0, 1, o 2;

L_1 está ausente o se selecciona entre -alquil-, -hidroxialquil-, -cicloalquil-, y -heteroaril- CH_2 -;

L_2 está ausente o es $-CH_2-$;

10 L_3 está ausente o es $-C(O)-$;

X_1 y X_2 se seleccionan en forma independiente entre -H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, y heterociclilo; con la salvedad de que X_1 y X_2 no son ambos -H;

Y_1 se selecciona entre arilo y heteroarilo;

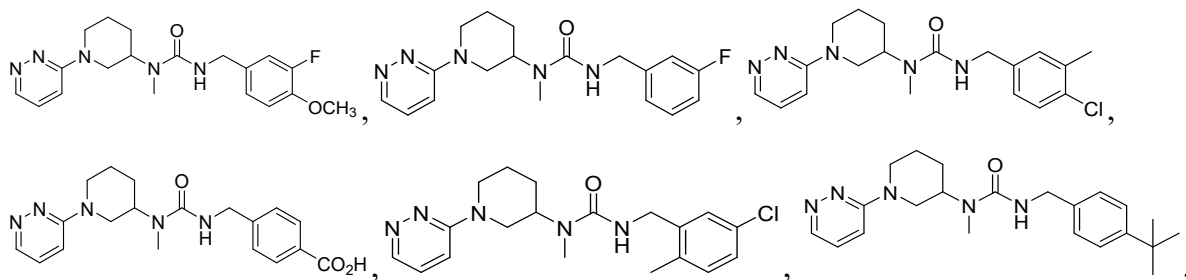
15 Y_2 se selecciona entre alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alcoxialquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-NH(Y_2')$, y $-N(Y_2'')_2$;

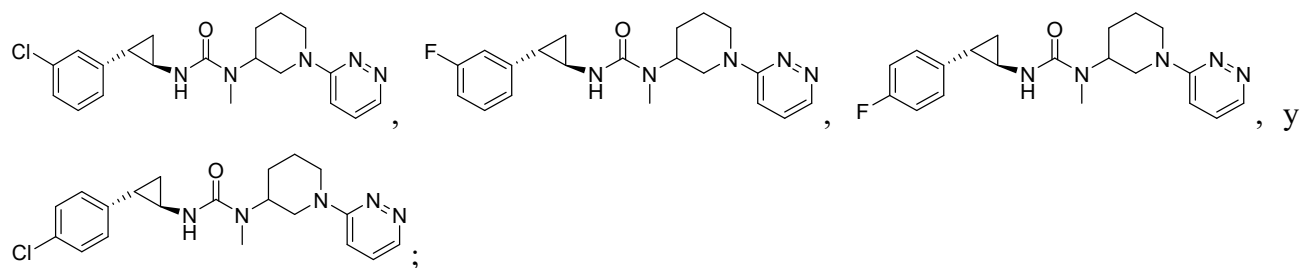
Y_2' se selecciona entre -H, -OH, alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, y cicloalquilo;

cada Y_2'' es alquilo, o ambas instancias se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidas para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros; y

20 Y_3 , Y_4 , Y_5 , y Y_6 se seleccionan en forma independiente entre -H, -OH, haluro, alquilo, haloalquilo, y alcoxi; con la salvedad de que Y_3 y Y_4 o Y_5 y Y_6 no son ambos -OH;

con la salvedad de que cuando L_3 es $-C(O)-$, luego Y_2 no es arilo; y el compuesto no se selecciona entre:





o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

Otro aspecto de la invención se relaciona con métodos para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno asociado con un defecto genético en la fenilalanina hidroxilasa en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

Otro aspecto de la invención se relaciona con métodos para tratar o prevenir la fenilketonuria, hiperfenilalaninemia, tirosinemia, hiperglicinemia no cetósica, acidemia isovalérica, acidemia metilmalónica, acidemia propiónica, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, deficiencia de DNAJC12, trastornos del ciclo de la urea o hiperamonemia en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

Otro aspecto de la invención se relaciona con métodos para modular el transporte de SLC6A19 en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

A menos que se definan de otro modo, todos los términos científicos y técnicos usados en la presente tienen el mismo significado que le dan los expertos en la materia al que concierne esta invención. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes de aquellos que se describen en la presente para la práctica o evaluación de la presente invención, más adelante se describen los materiales y los métodos adecuados. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas aquí se incorporan por completo en la presente a modo de referencia. En caso de conflicto, prevalecerá la presente descripción, inclusive las definiciones. Además, los materiales, los métodos y los ejemplos solamente se ofrecen a efectos ilustrativos y no en un sentido limitante.

Otras características, objetos y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción detallada y de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es una tabla donde se resumen los datos del transporte de isoleucina para ejemplos de los compuestos de la invención. A = IC₅₀ <500 nM; B = IC₅₀ 500 nM – 1500 nM; C = IC₅₀ 1500 nM – 5000 nM; D = IC₅₀ 5000 nM – 10000 nM; E = IC₅₀ >10000 nM.

La Figura 2 es una tabla donde se resumen los datos del transporte de isoleucina para ejemplos adicionales de los compuestos de la invención. A = IC₅₀ <500 nM; B = IC₅₀ 500 nM – 1.500 nM; C = IC₅₀ 1.500 nM – 5.000 nM; D = IC₅₀ 5.000 nM – 10.000 nM; y E = IC₅₀ >10.000 nM.

La Figura 3 es una tabla donde se resumen los datos del transporte de isoleucina para ejemplos adicionales de los compuestos de la invención. A = IC₅₀ <500 nM; B = IC₅₀ 500 nM – 1.500 nM; C = IC₅₀ 1.500 nM – 5.000 nM; D = IC₅₀ 5.000 nM – 10.000 nM; y E = IC₅₀ >10.000 nM.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

Para mayor conveniencia, antes de continuar con la divulgación de la presente invención, aquí se reúnen algunos términos empleados en la Memoria Descriptiva, los ejemplos y las reivindicaciones adjuntas. Estas definiciones se deben considerar a la luz de la divulgación remanente y según las interpreta un experto en la materia. A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el comúnmente comprendido por el experto en la materia.

Para que se pueda comprender la presente invención con más facilidad, a continuación y en toda la memoria descriptiva se definirán algunos términos y frases.

El artículo "un" y "una" se usan en la presente para hacer referencia a uno o a más de uno (es decir, a por lo menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, “un elemento” puede significar un elemento o más de un elemento.

La frase “y/o”, tal como se usa en la presente en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, se debe interpretar en el sentido de “cualquiera o ambos” de los elementos así unidos, es decir, elementos que en algunos casos están presentes conjuntamente y en otros casos están separados. Los múltiples elementos enumerados con “y/o” se deberán considerar de la misma manera, es decir, “uno o más” de los elementos así unidos. Opcionalmente, puede haber otros elementos presentes distintos de los elementos identificados específicamente por el término “y/o”, ya sea si están relacionados o no con aquellos elementos identificados específicamente. Por lo tanto, a modo de ejemplo no taxativo, la referencia a “A y/o B”, cuando se utiliza con un lenguaje abierto, tal como “que comprende”, se refiere, en una forma de realización, a A solamente (incluyendo opcionalmente elementos distintos de B); en otra forma de realización, a B solamente (incluyendo opcionalmente elementos distintos de A); en aún otra forma de realización, a ambos A y B (incluyendo opcionalmente otros elementos); etc.

Tal como se usa en la presente en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, “o” se deberá interpretar con el mismo significado “y/o” definido antes. Por ejemplo, cuando se separan

componentes en una lista, “o” o “y/o” se interpretarán en un sentido inclusivo, es decir, la inclusión de por lo menos uno, pero que también incluye más de uno, de una cantidad o lista de elementos, y, opcionalmente, componentes no enumerados adicionales. Sólo los términos que indican claramente lo contrario, tal como “solo uno entre” o “exactamente uno entre”, o, cuando se usa en las reivindicaciones, “que consiste en” se refiere a la inclusión de exactamente un elemento de una cantidad o una lista de elementos. En general, el término “o”, tal como se usa en la presente, solo se interpretará como una indicación de alternativas excluyentes (es decir, “uno o el otro pero no ambos”) cuando es precedido por términos de exclusividad, tales como “ya sea”, “uno entre”, “sólo uno entre” o “exactamente uno entre”. “Que consiste esencialmente en”, cuando se usa en las reivindicaciones, tendrá su significado común, tal como se usa en el campo de la ley de patentes.

Tal como se usa en la presente en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, la frase “por lo menos uno”, con referencia a una lista de uno o más elementos, se interpretará como por lo menos un elemento seleccionado entre cualesquiera uno o más de los elementos en la lista de elementos, pero no incluye necesariamente por lo menos uno entre todos y cada uno de los elementos enumerados específicamente en la lista de elementos y no excluye ninguna combinación de los elementos en la lista de elementos. Esta definición también permite que opcionalmente puede haber elementos distintos de los elementos identificados específicamente en la lista de elementos a los cuales se refiere la frase “por lo menos uno”, ya sea si están relacionados o no con tales elementos identificados específicamente. Por consiguiente, a modo de ejemplo no taxativo, “por lo menos uno entre A y B” (o, de manera equivalente, “por lo menos uno entre A o B” o, de manera equivalente “por lo menos uno entre A y/o B”) se refieren, en una forma de realización, a por lo menos uno, que opcionalmente incluye más de uno, A, sin la presencia de B (y que opcionalmente incluye elementos distintos de B); en otra forma de realización, a por lo menos uno, que opcionalmente incluye más de uno, B, sin la presencia de A (y que opcionalmente incluye elementos distintos de A); en aún otra forma de realización, a por lo menos uno, que opcionalmente incluye más de uno, A, y por lo menos uno, que opcionalmente incluye más de uno, B (y que opcionalmente incluye otros elementos); etc.

También se comprenderá que, a menos que claramente se indique lo contrario, en cualquiera de los métodos reivindicados en la presente que incluyen más de un paso o acción, el orden de los pasos o las acciones del método no se limita necesariamente al orden en que se indican dichos pasos o acciones del método.

En las reivindicaciones, así como en la memoria descriptiva precedente, todas las frases de transición, tales como “que comprende”, “que incluye”, “que lleva”, “que tiene”, “que contiene”,

“que involucra”, “que alberga”, “compuesto por” y semejantes, se considerarán abiertas, es decir, significan que incluye pero en un sentido no taxativo. Solamente las frases de transición “que consiste en” y “que consiste esencialmente en” serán frases de transición cerradas o semicerradas, respectivamente, como se describe en el Manual de Procedimientos de Examen de Patentes de la Oficina de Patentes de los EEUU [*United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures*], Sección 2111.03.

Algunos compuestos contenidos en las composiciones de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. Además, los polímeros de la presente invención también pueden ser ópticamente activos. La presente invención contempla todos dichos compuestos, inclusive los isómeros cis y trans, los enantiómeros *R* y *S*, diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L), las mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas de los mismos, como comprendidos dentro del alcance de la invención. Puede haber uno o más átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente, tal como un grupo alquilo. Se considera que todos dichos isómeros, así como las mezclas de los mismos, están incluidos en esta invención.

Un “isómero geométrico” se refiere a isómeros que difieren en la orientación de los átomos sustituyentes con relación a un enlace doble carbono-carbono, a un anillo cicloalquilo o a un sistema bicíclico con puentes. Los átomos (distintos de H) a cada lado de un enlace doble carbono-carbono se pueden encontrar en una configuración E (los sustituyentes se encuentran en lados opuestos del enlace doble carbono- carbono) o Z (los sustituyentes están orientados del mismo lado). “R”, “S”, “S*”, “R*”, “E”, “Z”, “cis” y “trans”, indican las configuraciones con relación a la molécula central. Algunos de los compuestos divulgados pueden existir como formas “atropisoméricas” o como “atropisómeros.” Los atropoisómeros son los estereoisómeros que resultan de una rotación impedida alrededor de los enlaces simples, donde la barrera de restricción estérica es suficientemente alta como para permitir el aislamiento de los conformeros. Los compuestos de la invención se pueden preparar como isómeros individual ya sea mediante una síntesis específica del isómero o resolución a partir de una mezcla de isómeros. Las técnicas de resolución convencionales incluyen la formación de una sal de una base libre de cada isómero de un par isomérico usando un ácido ópticamente activo (seguido por cristalización fraccionada y regeneración de la base libre), formación de una sal de la forma ácida de cada isómero de un par isomérico usando una amina ópticamente activa (seguido por cristalización fraccionada y regeneración del ácido libre), formación un éster o amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico usando un ácido, una amina o un alcohol ópticamente puro (seguido por separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral) o resolución de una mezcla isomérica de cualquiera entre un material de partida o un producto final

usando varios métodos cromatográficos bien conocidos.

Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, se puede preparar mediante una síntesis asimétrica o mediante derivación con un auxiliar quiral, donde se separa la mezcla diastereomérica resultante y el grupo auxiliar es escindido para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Como alternativa, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, se forman las sales diastereoméricas con un ácido o una base ópticamente activa apropiada, seguido por resolución de los diastereómeros así formados mediante cristalización fraccionada o medios cromatográficos bien conocidos en la materia, y la subsiguiente recuperación de los enantiómeros puros.

El porcentaje de pureza por fracción molar es la relación de los moles de enantiómero (o diastereómero) o con respecto a los moles del enantiómero (o diastereómero) más los moles de su isómero óptico. Cuando la estereoquímica de un compuesto divulgado se nombra o se representa mediante una estructura, el estereoisómero nombrado o representado es por lo menos aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 90%, aproximadamente 99% o aproximadamente 99,9% por fracción molar pura con relación a los demás estereoisómeros. Cuando se nombra o representa un solo enantiómero por su estructura, el enantiómero representado o nombrado es por lo menos aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 90%, aproximadamente 99% o aproximadamente 99,9% por fracción molar pura. Cuando se nombra o representa un solo diastereómero por su estructura, el diastereómero representado o nombrado es por lo menos aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 90%, aproximadamente 99% o aproximadamente 99,9% por fracción molar pura.

Cuando un compuesto se nombra o representa mediante una estructura sin indicar la estereoquímica, y el compuesto tiene por lo menos un centro quiral, se comprenderá que el nombre o la estructura abarca ya sea un enantiómero del compuesto libre del correspondiente isómero óptico, una mezcla racémica del compuesto o mezclas enriquecidas en un enantiómero con relación a su correspondiente isómero óptico. Cuando un compuesto divulgado se nombre o representa por su estructura sin indicar la estereoquímica y tiene dos o más centros quirales, se comprenderá que dicho nombre o estructura abarca un diastereómero libre de otros diastereómeros, una cantidad de diastereómeros libres de otros pares diastereoméricos, mezclas de diastereómeros, mezclas de pares diastereoméricos, mezclas de diastereómeros en los cuales un diastereómero está enriquecido con relación a los demás diastereómero/s o mezclas de diastereómeros en donde uno o más

diastereómero está enriquecido con relación a los otros diastereómeros. La invención abarca todas estas formas.

Las estructuras representadas en la presente también pretenden incluir compuestos que solamente difieren en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos producidos mediante el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C - o ^{14}C , se encuentran dentro del alcance de esta invención.

El término “profármaco”, tal como se usa en la presente, abarca compuestos que, en condiciones fisiológicas, son convertidos en agentes terapéuticamente activos. Un método común para elaborar un profármaco comprende incluir unidades seleccionadas que son hidrolizadas en condiciones fisiológicas para revelar la molécula deseada. En otras formas de realización, el profármaco es convertido por una actividad enzimática del animal huésped.

La frase "excipiente farmacéuticamente aceptable" o "vehículo farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en la presente, significa un material, una composición o un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, un diluyente, un excipiente, un solvente o un material encapsulante, relacionado con llevar o transportar el compuesto objeto desde un órgano, o una porción del cuerpo, a otro órgano, o a otro órgano o porción del cuerpo. Cada vehículo debe ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación, y no debe ser perjudicial para el paciente, y debe ser sustancialmente no pirogénico.

Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tal como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes amortiguadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones amortiguadoras de fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en las formulaciones farmacéuticas. En determinadas formas de realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención no son pirogénicas, es decir, no deben inducir aumentos de temperatura significativos cuando se administran a un paciente.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales de adición ácida inorgánicas u orgánicas, relativamente no tóxicas, de el o los compuestos. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada. Las sales representativas incluyen las sales bromhidrato, clorhidrato, sulfatos, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato y semejantes. (Véase, por ejemplo, Berge y col., (1977) “Pharmaceutical Salts”, *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19.)

En otros casos, los compuestos que son de utilidad en los métodos de la presente invención pueden contener uno o más grupos funcionales ácidos y, por ende, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. En estos casos, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales de adición ácida inorgánicas u orgánicas, relativamente no tóxicas, de el o los compuestos. Estas sales se pueden preparar asimismo *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos o mediante reacción por separado del compuesto purificado en su forma ácida libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco o con una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalino-térreas representativas incluyen sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y semejantes. Otras aminas orgánicas representativas de utilidad para la formación de sales de adición básica incluyen dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y semejantes (véase, por ejemplo, Berge y col., *supra*).

El término “cocristales farmacéuticamente aceptables” se refiere a coformadores sólidos que no forman interacciones iónicas formales con la molécula pequeña.

Una “cantidad terapéuticamente eficaz” (o “cantidad eficaz”) de un compuesto con respecto a su uso en un tratamiento, se refiere a una cantidad del compuesto en una preparación que, cuando se administra como parte de un régimen de dosificación deseado (a un mamífero, preferiblemente un ser humano) alivia un síntoma, mejora una condición o retarda el inicio de las condiciones de enfermedad de acuerdo con los estándares clínicamente aceptables para el trastorno o la condición a tratar o el propósito cosmético, por ejemplo, con un riesgo razonable de beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico.

El término tratamiento “profiláctico o terapéutico” es reconocido en la materia e incluye la administración al huésped de una o más de las composiciones objeto. Si se administra antes de la

manifestación clínica de la condición indeseada (por ejemplo, una enfermedad u otro estado indeseado del animal huésped) entonces el tratamiento es profiláctico, (es decir, protege al huésped contra el desarrollo de la condición indeseada), en tanto si se administra después de la manifestación de la condición indeseada, el tratamiento es terapéutico, (es decir, pretende disminuir, mejorar o estabilizar la condición indeseada existente o efectos secundarios de la misma).

El término “paciente” o “sujeto” se refiere a un mamífero que necesita un tratamiento particular. En determinadas formas de realización, el paciente es un primate, canino, felino o equino. En determinadas formas de realización, el paciente es un ser humano.

Una cadena alifática comprende las clases de alquilo, alquenilo y alquinilo que se definen más adelante. Una cadena alifática lineal está limitada a unidades de cadenas de carbono no ramificadas. Tal como se usa en la presente, el término “grupo alifático” se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclica que incluye grupos alifáticos saturados e insaturados, tal como un grupo alquilo, un grupo alquenilo o un grupo alquinilo.

Un “alquilo” se refiere a una unidad de una cadena de carbono cíclica o acíclica completamente saturada, ramificada o no ramificada que tiene el número de átomos de carbono especificado o hasta 30 átomos de carbono si no hay ninguna especificación. Por ejemplo, un alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono se refiere a unidades tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo, y aquellas unidades que son isómeros de posición de estas unidades.

Un alquilo de entre 10 y 30 átomos de carbono incluye decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, eicosilo, heneicosilo, docosilo, tricosilo y tetracosilo. En determinadas formas de realización, un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada comprende 30 o menos átomos de carbono en su esqueleto (por ejemplo, C₁-C₃₀ para las cadenas lineales, C₃-C₃₀ para cadenas ramificadas) y más preferiblemente 20 o menos.

Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

Tal como se usa en la presente, el término “heteroalquilo” se refiere a una unidad alquilo definido precedentemente que contiene uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio en lugar de átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, el término “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo definido precedentemente sustituido con por lo menos un halógeno.

Tal como se usa en la presente, el término “hidroxialquilo” se refiere a un grupo alquilo definido precedentemente sustituido con por lo menos un hidroxilo.

Tal como se usa en la presente, el término “alquileno” se refiere a un grupo alquilo que

comprende el número especificado de carbonos, por ejemplo entre 2 y 12 átomos de carbono, que contiene dos puntos de unión al resto del compuesto en su cadena de carbono más larga. Los ejemplos no taxativos de grupos alquileo incluyen metileno $-(CH_2)-$, etileno $-(CH_2CH_2)-$, n-propileno $-(CH_2CH_2CH_2)-$, isopropileno $-(CH_2CH(CH_3))-$ y semejantes. Los grupos alquileo
5 pueden ser unidades de carbono cíclicas o acíclicas, ramificadas o no ramificadas, y pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes.

Un "cicloalquilo" se refiere a anillos carbocíclicos mono o bicíclicos o con puentes o espirocíclicos, o policíclicos saturados, cada uno de los cuales tiene entre 3 y 12 átomos de carbono. Los cicloalquilos preferidos tienen 3-10 átomos de carbono en su estructura en anillo, y más
10 preferiblemente tienen 3-6 carbonos en la estructura del anillo. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

Tal como se usa en la presente, el término "halocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo definido precedentemente sustituido con por lo menos un halógeno.

Un "cicloheteroalquilo" se refiere a una unidad cicloalquilo definida precedentemente que
15 contiene uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio en lugar de átomos de carbono. Los cicloheteroalquilos preferidos tienen 4-8 átomos de carbono o heteroátomos en su estructura en anillo, y más preferiblemente tienen 4-6 carbonos o heteroátomos en la estructura del anillo. Los grupos cicloheteroalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

A menos que el número de carbonos se especifique de otra manera, un "alquilo inferior", tal
20 como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo, definido antes, pero que tiene entre uno y diez carbonos, más preferiblemente entre uno y seis átomos de carbono en la estructura de su esqueleto, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y ter-butilo. Asimismo, un "alquenilo inferior" y un "alquinilo inferior" tienen longitudes de cadena similares. En toda la solicitud, los grupos alquilo preferidos son alquilos inferiores. En determinadas formas de
25 realización, un sustituyente indicado en la presente como alquilo es un alquilo inferior.

Un "alquenilo" se refiere a cualquier unidad de cadena de carbono cíclica o acíclica, ramificada o no ramificada insaturada que tiene la cantidad de átomos de carbono especificada, o hasta 26 átomos de carbono si no se especifica la limitación en cuanto al número de átomos de carbono; y que tiene uno o más enlaces dobles en la unidad. Los ejemplos de alquenos de entre 6 y
30 26 átomos de carbono comprenden hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo, dodecenilo, tridecenilo, tetradecenilo, pentadecenilo, hexadecenilo, heptadecenilo, octadecenilo, nonadecenilo, eicosenilo, heneicosoenilo, docosenilo, tricosenilo y tetracosenilo, en sus diversas formas isoméricas, donde dichos uno o más enlaces insaturados se pueden encontrar en cualquier

parte de la unidad y se pueden encontrar en la configuración (Z) o (E) alrededor de dichos uno o más enlaces dobles.

Un “alquinilo” se refiere a unidades hidrocarbilo dentro del alcance de los alquenilos, pero que tienen uno o más enlaces triples en la unidad.

5 El término “arilo”, tal como se usa en la presente, incluye grupos aromáticos en anillo simple de 3 a 12 miembros, sustituidos o no sustituidos, en donde cada átomo del anillo es carbono (es decir, un arilo carbocíclico) o donde uno o más átomos son heteroátomos (es decir, heteroarilo). Preferiblemente, los grupos arilo incluyen anillos de 5 a 12 miembros, más preferiblemente anillos de 6 a 10 miembros. El término “arilo” también incluye sistemas en anillo policíclicos que contienen
10 dos o más anillos cíclicos en los cuales hay dos o más carbonos en común entre dos anillos adjuntos, en donde por lo menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los demás anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterociclicos. Los grupos arilo carbocíclicos incluyen benceno, naftaleno, fenantreno, fenol, anilina y semejantes. Los grupos heteroarilo incluyen estructuras en anillo aromáticas, sustituidas o no sustituidas, de 3 a 12
15 miembros, más preferiblemente anillos de 5 a 12 miembros, más preferiblemente anillos de 5 a 10 miembros, cuyas estructuras en anillo incluyen entre uno y cuatro heteroátomos. Los grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y semejantes. Un arilo y heteroarilo puede ser monocíclico, bicíclico o policíclico.

20 El término “halo”, “haluro” o “halógeno”, tal como se usa en la presente, se refiere a un halógeno e incluye, por ejemplo, y en un sentido enunciativo no taxativo, flúor, cloro, bromo, iodo y semejantes, en ambas formas radioactivas y no radioactivas. En una forma de realización preferida, el halo se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro y bromo.

Los términos “heterociclilo” o “grupo heterocíclico” se refieren a estructuras en anillo
25 aromáticas, sustituidas o no sustituidas, de 3 a 12 miembros, más preferiblemente anillos de 5 a 12 miembros, más preferiblemente anillos de 5 a 10 miembros, cuyas estructuras en anillo incluyen entre uno y cuatro heteroátomos. Los heterociclos pueden ser monocíclicos, bicíclicos, espirocíclicos o policíclicos. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxatiina, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina,
30 quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazano, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina,

morfolina, lactonas, lactamas tales como azetidinonas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas y semejantes. El anillo heterocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones con los sustituyentes descritos precedentemente, como por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfato, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, sulfamoílo, sulfinilo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, una unidad aromática o heteroaromática, -CF₃, -CN y semejantes.

El término “sustituido” se refiere a unidades que comprenden sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del esqueleto. Se comprenderá que los términos "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita que dicha sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución resulte en un compuesto estable, por ejemplo, que no sufra una transformación espontáneamente tal como por reordenamiento, ciclación, eliminación, etc. Tal como se usa en la presente, se contempla que el término "sustituido" incluya todos los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permitidos incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes permitidos pueden ser uno o más y pueden ser iguales o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. A los efectos de esta invención, los heteroátomos, tal como nitrógeno, pueden contener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permitido de los compuestos orgánicos descritos en la presente que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Los sustituyentes pueden incluir cualquier sustituyente descrito en la presente, por ejemplo, un halógeno (por ejemplo, fluoro), un hidroxilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un alcoxicarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), un alcóxido, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, una amida, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoílo, una sulfonamida, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo o una unidad aromática o heteroaromática. En formas de realización preferidas, los sustituyentes en los alquilos sustituidos se seleccionan entre C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, halógeno, carbonilo, ciano o hidroxilo. En formas de realización más preferidas, los sustituyentes en los alquilos sustituidos se seleccionan entre fluoro, carbonilo, ciano o hidroxilo. Los expertos en la materia comprenderán que los propios sustituyentes pueden a su vez estar sustituidos, si fuera apropiado. A menos que se defina específicamente como “no sustituido”, se comprenderá que las referencias en la presente a las unidades químicas incluyen variantes sustituidas. Por ejemplo, la referencia a un grupo o unidad “arilo” incluye implícitamente ambas variantes sustituidas y no sustituidas.

Tal como se usa en la presente, la definición de cada expresión, por ejemplo, alquilo, m, n, etc., cuando aparece más de una vez en cualquier estructura, se considera independiente de su definición para otra parte de la misma estructura.

5 Tal como se usa en la presente, las “moléculas pequeñas” se refieren a moléculas orgánicas o inorgánicas pequeñas de peso molecular por debajo de aproximadamente 3.000 Daltons. En general, las moléculas pequeñas que son útiles para la invención tienen un peso molecular menor que 3.000 Daltons (Da). Las moléculas pequeñas pueden comprender, por ejemplo, entre por lo menos aproximadamente 100 Da y aproximadamente 3.000 Da (por ejemplo, entre aproximadamente 100 y aproximadamente 3.000 Da, entre aproximadamente 100 y aproximadamente 2500 Da, entre
10 aproximadamente 100 y aproximadamente 2.000 Da, entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1.750 Da, entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1.500 Da, entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1.250 Da, entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1.000 Da, entre aproximadamente 100 y aproximadamente 750 Da, entre aproximadamente 100 y aproximadamente 500 Da, entre aproximadamente 200 y aproximadamente
15 1500, entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1000, entre aproximadamente 300 y aproximadamente 1000 Da o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 250 Da).

En algunas formas de realización, una “molécula pequeña” se refiere a un compuesto orgánico, inorgánico u organometálico que típicamente tiene un peso molecular menor que aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, una molécula pequeña es un compuesto
20 orgánico, con un tamaño en el orden de 1 nm. En algunas formas de realización, los fármacos de molécula pequeña de la invención abarcan oligopéptidos y otras biomoléculas que tienen un peso molecular menor que aproximadamente 1000.

Una "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para obtener resultados beneficiosos o deseados. Por ejemplo, una cantidad terapéutica es aquella que permite lograr el efecto terapéutico
25 deseado. Esta cantidad puede ser igual o diferente de una cantidad profilácticamente eficaz, que es la cantidad necesaria para impedir el comienzo de una enfermedad o de los síntomas de una enfermedad. Una cantidad eficaz se puede administrar en una o más administraciones, aplicaciones o dosificaciones. Una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición depende de la composición seleccionada. Las composiciones se pueden administrar entre una o más veces por día
30 y una o más veces por semana; inclusive una vez cada dos días. El experto podrá apreciar que existen determinados factores que pueden afectar la dosificación y el tiempo requeridos para tratar efectivamente a un sujeto, incluyendo, pero en un sentido no taxativo, la severidad de la enfermedad o el trastorno, tratamientos anteriores, el estado de salud general y/o la edad del sujeto, y la

presencia de otras enfermedades. Además, el tratamiento de un sujeto con una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición descrita en la presente puede incluir un tratamiento único o una serie de tratamientos.

Los términos “disminuir”, “reducir”, “reducido”, “reducción”, “disminución” e “inhibición” se utilizan todos en la presente para hacer referencia en general a una disminución en una cantidad estadísticamente significativa con relación a una referencia. Sin embargo, para evitar toda duda, “reducir”, “reducción” o “disminución” o “inhibir” típicamente se refieren a una disminución en por lo menos un 10% en comparación con un nivel de referencia y puede incluir, por ejemplo, una disminución en por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 55%, por lo menos aproximadamente 60%, por lo menos aproximadamente 65%, por lo menos aproximadamente 70%, por lo menos aproximadamente 75%, por lo menos aproximadamente 80%, por lo menos aproximadamente 85%, por lo menos aproximadamente 90%, por lo menos aproximadamente 95%, por lo menos aproximadamente 98%, por lo menos aproximadamente 99%, hasta e inclusive, por ejemplo, la ausencia completa de la entidad o el parámetro dado en comparación con el nivel de referencia, o cualquier disminución entre un 10-99% en comparación con la ausencia de un tratamiento dado.

Los términos “aumentado”, “aumentar” o “mejorar” o “activar” se utilizan todos en la presente para hacer referencia en general a un aumento en una cantidad estadísticamente significativa; para evitar toda duda, los términos “aumentado”, “aumentar” o “mejorar” o “activar” se refieren a un aumento de por lo menos un 10% en comparación con un nivel de referencia, por ejemplo un aumento de por lo menos aproximadamente 20%, o por lo menos aproximadamente 30%, o por lo menos aproximadamente 40%, o por lo menos aproximadamente 50%, o por lo menos aproximadamente 60%, o por lo menos aproximadamente 70%, o por lo menos aproximadamente 80%, o por lo menos aproximadamente 90% o hasta e inclusive un 100% de aumento o cualquier aumento entre 10-100% en comparación con un nivel de referencia, o por lo menos aproximadamente un aumento de 2 veces, o por lo menos aproximadamente 3 veces, o por lo menos aproximadamente 4 veces, o por lo menos aproximadamente 5 veces o por lo menos aproximadamente 10 veces, o cualquier aumento entre 2 veces y 10 veces o más en comparación con un nivel de referencia.

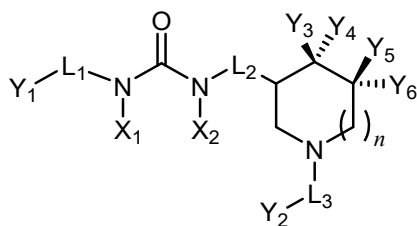
Tal como se usa en la presente, el término “modular” incluye un aumento y una disminución de la expresión, por ejemplo, una mejora o una inhibición de una respuesta.

Un “agente radiofarmacéutico”, definido en la presente, se refiere a un agente farmacéutico que contiene por lo menos un radioisótopo emisor de radiación. Los agentes radiofarmacéuticos se utilizan de manera rutinaria en la medicina nuclear para el diagnóstico y/o la terapia de diversas enfermedades. El agente farmacéutico marcado radioactivamente, por ejemplo, un anticuerpo
5 marcado radioactivamente, contiene un radioisótopo (RI) que sirve como la fuente de radiación. Tal como se contempla en la presente, el término “radioisótopo” incluye radioisótopos metálicos y no metálicos. El radioisótopo se selecciona en base a la aplicación médica de los agentes farmacéuticos marcados radioactivamente. Cuando el radioisótopo es un radioisótopo metálico, típicamente se emplea un quelador para unir el radioisótopo metálico al resto de la molécula. Cuando el
10 radioisótopo es un radioisótopo no metálico, el radioisótopo no metálico típicamente está unido de manera directa, o por medio de un conector, al resto de la molécula.

A los efectos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 67^a Ed., 1986-87, cubierta interior.

15 Compuestos de la invención

Un aspecto de la invención se relaciona con un compuesto de Fórmula (I):



donde:

n es 0, 1, o 2;

20 L_1 está ausente o se selecciona entre –alquil–, –hidroxialquil–, –cicloalquil–, y –heteroaril–
 CH_2 –;

L_2 está ausente o es $-CH_2-$;

L_3 está ausente o es $-C(O)-$;

X_1 y X_2 se seleccionan en forma independiente entre –H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo,
25 alquil–cicloalquilo, y heterociclilo; con la salvedad de que X_1 y X_2 no son ambos –H;

Y_1 se selecciona entre arilo y heteroarilo;

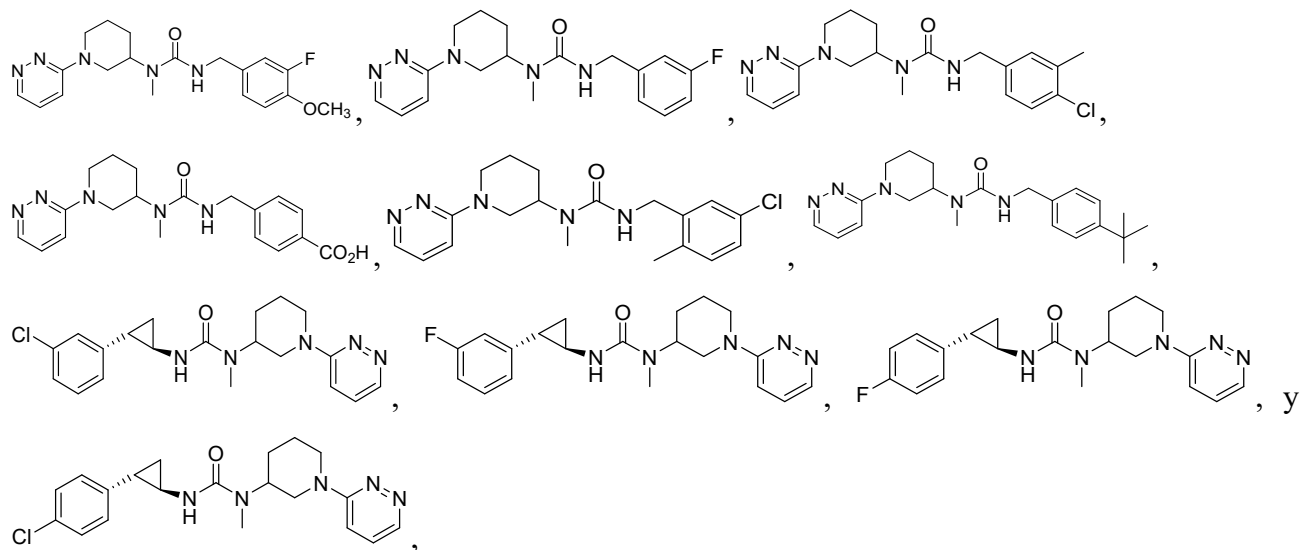
Y_2 se selecciona entre alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alcoxialquilo, hidroxialquilo,
cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-NH(Y_2')$, y $-N(Y_2'')_2$;

Y_2' se selecciona entre –H, –OH, alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, hidroxialquilo, y cicloalquilo;

cada Y₂" es alquilo, o ambas instancias se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidas para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros; y

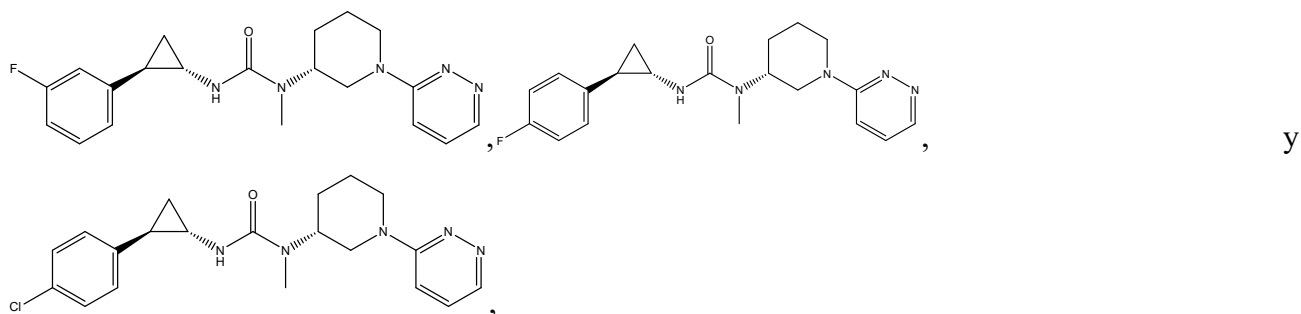
Y₃, Y₄, Y₅, y Y₆ se seleccionan en forma independiente entre -H, -OH, haluro, alquilo, haloalquilo, y alcoxi; con la salvedad de que Y₃ y Y₄ o Y₅ y Y₆ no son ambos -OH;

5 con la salvedad de que cuando L_3 es $-C(O)-$, luego Y_2 no es arilo; y el compuesto no se selecciona entre:



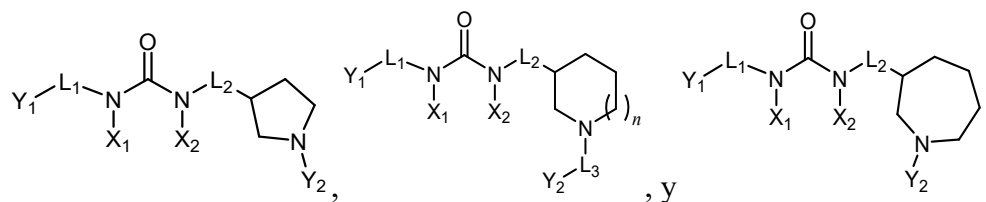
o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto tampoco se selecciona entre:



15 o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene una estructura seleccionada entre:



En algunas formas de realización, Y₂' se selecciona entre -H, -OH, alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, y cicloalquilo.

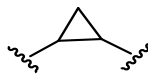
En algunas formas de realización, uno de X_1 y X_2 es $-H$; y el otro de X_1 y X_2 se selecciona entre C_1 - C_4 alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, y heterociclilo.

En algunas formas de realización, uno de X_1 y X_2 es $-H$; y el otro de X_1 y X_2 se selecciona entre $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, , , y .

5 En algunas formas de realización, X_1 es $-H$ y X_2 es $-CH_3$; X_2 es $-H$ y X_1 es $-CH_3$; X_1 es $-H$ y X_2 es ; o X_2 es $-H$ y X_1 es .

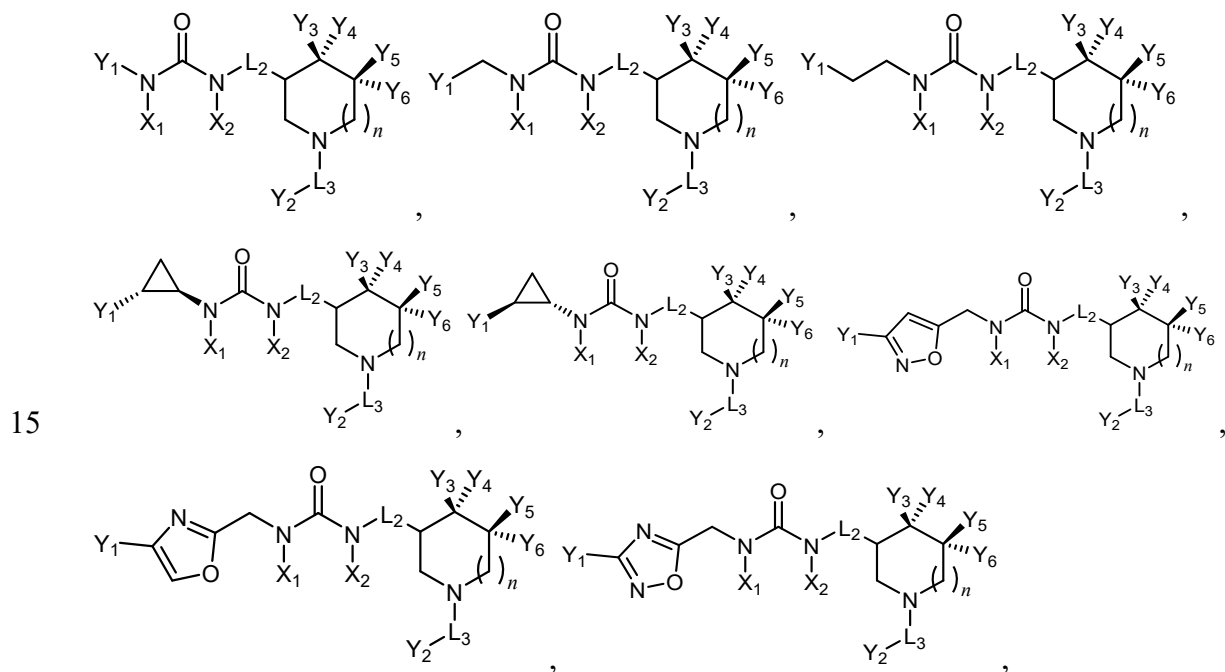
En algunas formas de realización, L_1 está ausente. En otras formas de realización, L_1 se selecciona entre $-alquil-$, $-hidroxialquil-$, $-cicloalquil-$, y $-heteroaril-CH_2-$.

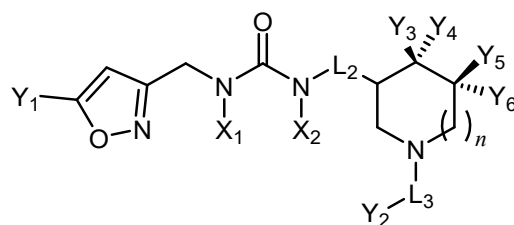
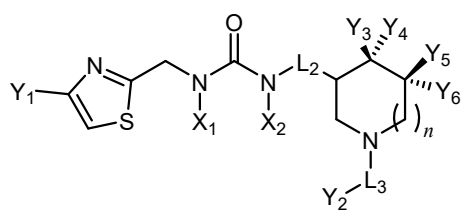
En algunas formas de realización, L_1 se selecciona entre $-CH_2-$, $-C(H)(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, y

10 $-C(H)(OH)CH_2-$. En otras formas de realización, L_1 es . En otras formas de realización,

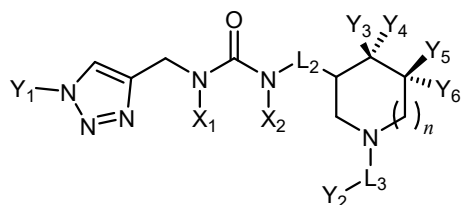
L_1 se selecciona entre  y . En otras formas de realización, L_1 se selecciona entre , , , ,  y .

En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona entre:



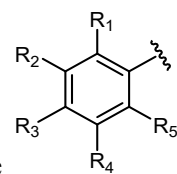


y



En algunas formas de realización, Y₁ es arilo no sustituido, por ejemplo fenilo no sustituido y naftilo no sustituido.

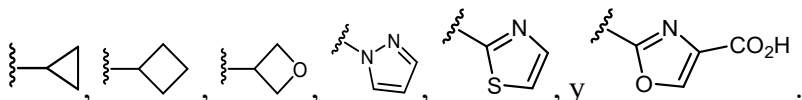
- 5 En algunas formas de realización, Y₁ es arilo sustituido.



En algunas formas de realización, Y₁ es en forma independiente

R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ se seleccionan en forma independiente entre -H, halógeno, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CF₂CH₃, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo; con la salvedad de que uno de R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ no es -H.

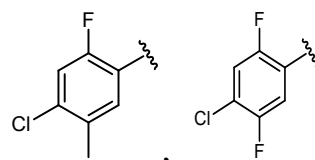
- 10 En algunas formas de realización, R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ se seleccionan en forma independiente entre -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CHF₂, -CF₂CH₃, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂,



En algunas formas de realización, R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ se seleccionan en forma independiente

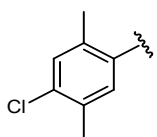
entre -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCF₃, y .

- 15 En algunas formas de realización, dos de R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ no son -H. En otras formas de realización, tres de R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ no son -H.

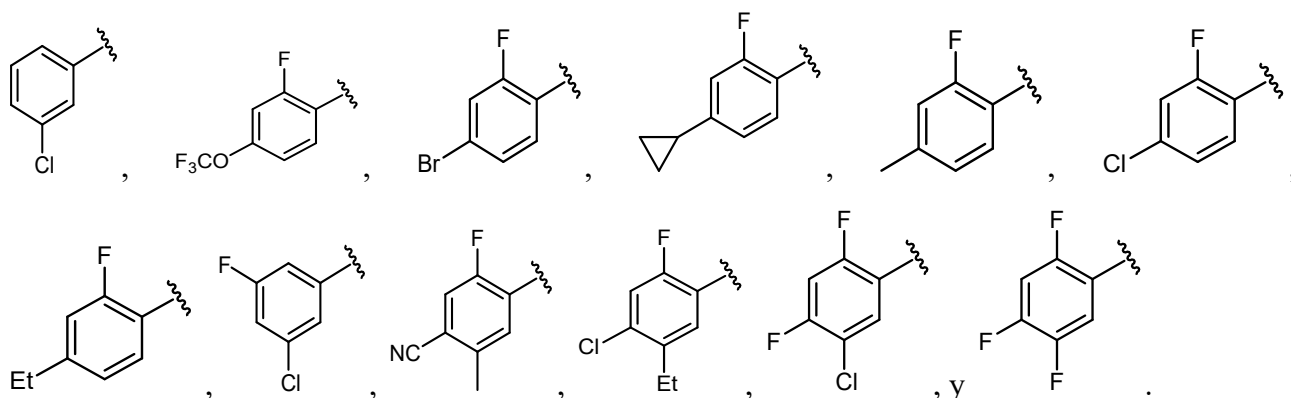
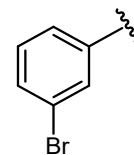


En algunas formas de realización, Y₁ se selecciona entre

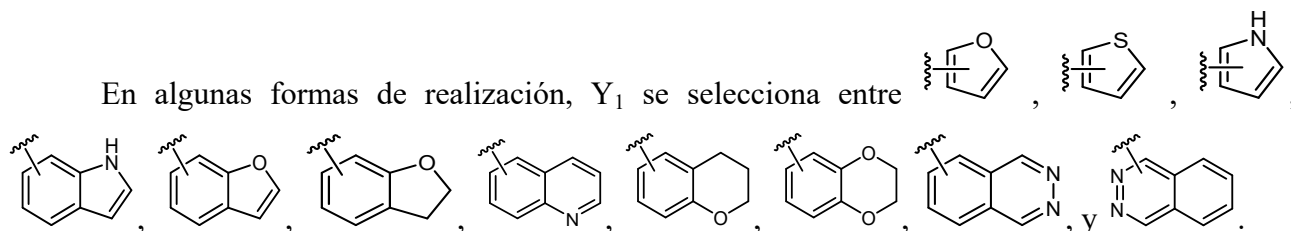
, y



En algunas formas de realización, Y_1 se selecciona entre Y_1 se selecciona entre

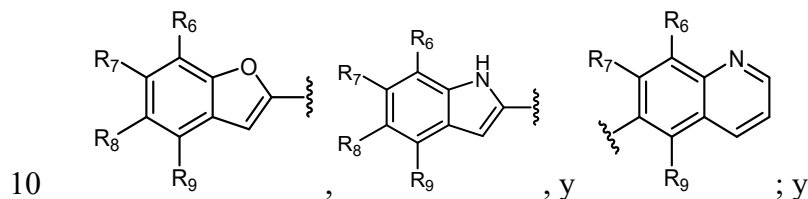


5 En algunas formas de realización, Y_1 es heteroarilo no sustituido.



En algunas formas de realización, Y_1 es heteroarilo sustituido.

En algunas formas de realización, Y_1 se selecciona entre



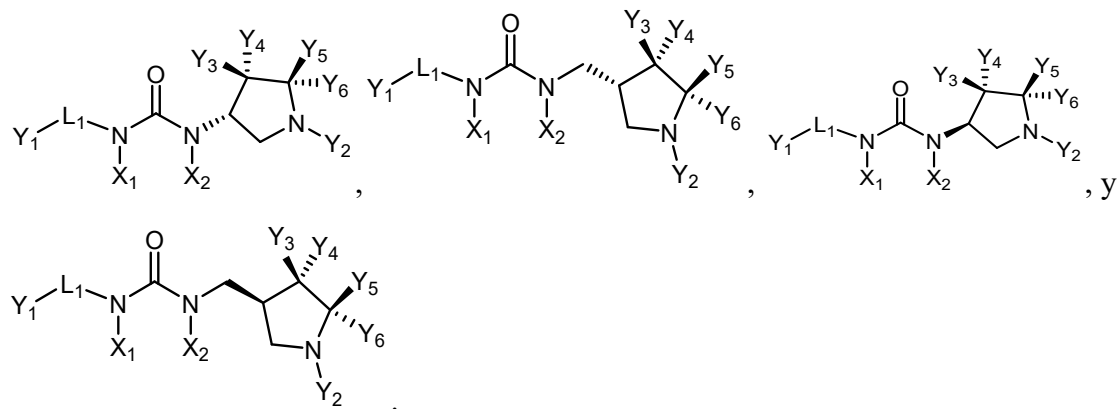
10 cada instancia de R_6 , R_7 , R_8 , y R_9 se seleccionan en forma independiente entre $-H$, halógeno, $-CN$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, alquilo, haloalquilo, alquénilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, y heteroarilo; con la salvedad de que al menos uno de R_6 , R_7 , R_8 , y R_9 no es $-H$.

15 En algunas formas de realización, L_2 está ausente. En otras formas de realización, L_2 es $-CH_2-$.

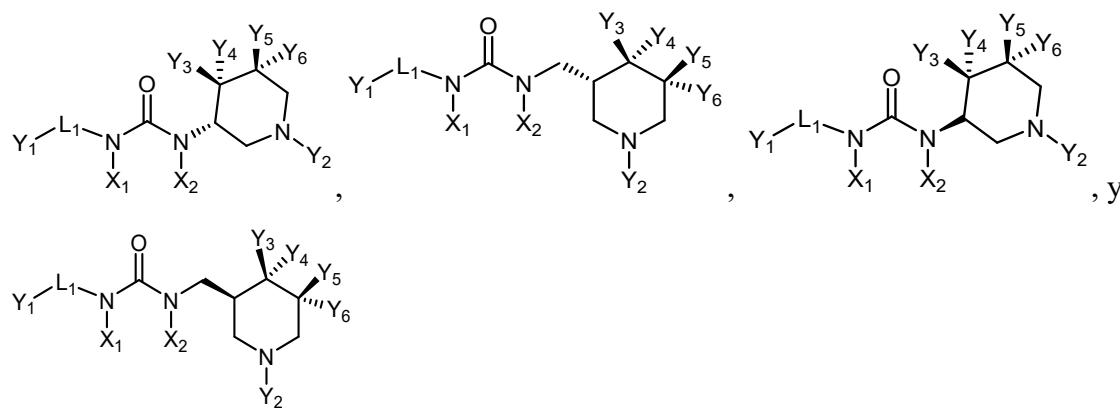
En algunas formas de realización, L_3 está ausente. En otras formas de realización, L_3 es $-C(O)-$.

En algunas formas de realización, n es 0. En otras formas de realización, n es 1. En otras formas de realización, n es 2.

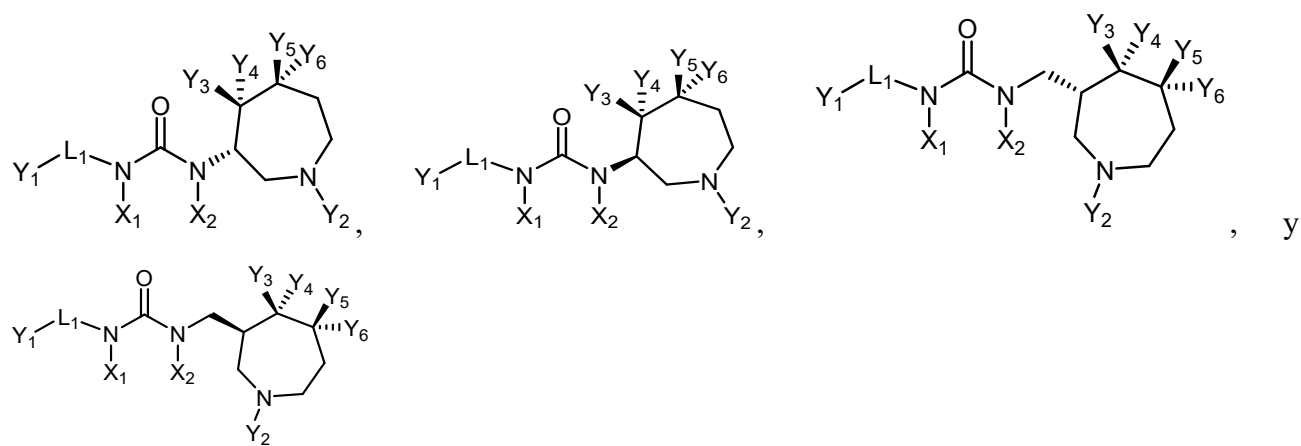
En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona entre:



En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona entre:

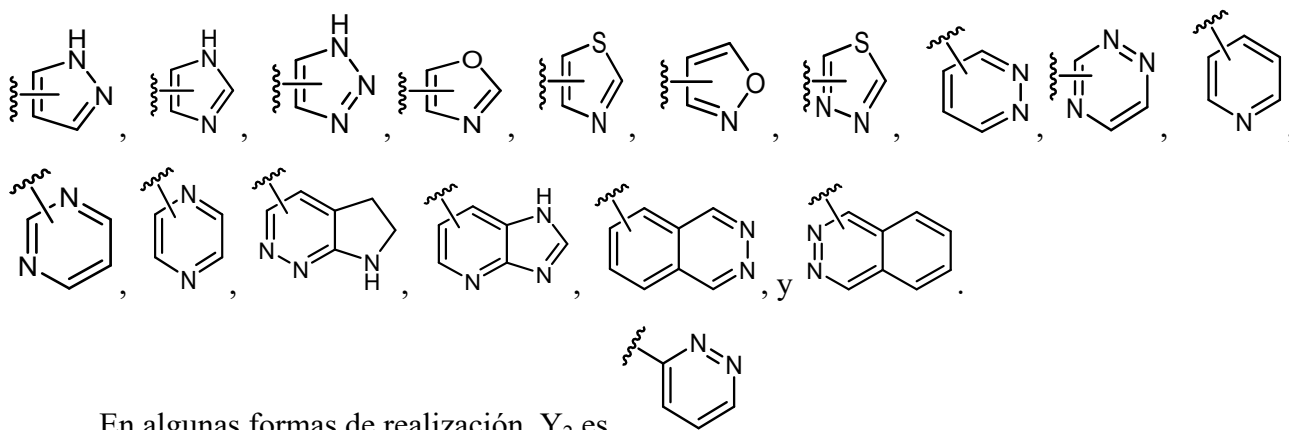


En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona entre:

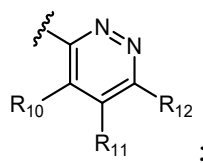


En algunas formas de realización, Y_2 es heteroarilo no sustituido.

En algunas formas de realización, Y_2 se selecciona entre



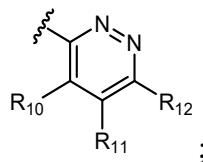
En algunas formas de realización, Y₂ es heteroarilo sustituido.



5 En algunas formas de realización, Y₂ es

R₁₀, R₁₁, y R₁₂ se seleccionan en forma independiente entre -H, halógeno, -CN, -OH, -NH₂, -OCF₃, -OCHF₂, -OAc, -NHAc, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)NR₁₃R₁₄, -CO₂R₁₅, y -C(O)NHSO₂R₁₅; con la salvedad de que al menos uno de R₁₀, R₁₁, y R₁₂ no es -H; y

10 cada instancia de R₁₃, R₁₄, y R₁₅ se selecciona en forma independiente entre -H, alquilo, arilo, y heteroarilo.



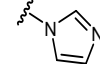
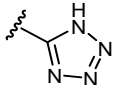
En algunas formas de realización, Y₂ es

R₁₀, R₁₁, y R₁₂ se seleccionan en forma independiente entre -H, halógeno, -CN, -OH, -NH₂, -OCF₃, -OCHF₂, -OAc, -NHAc, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)NR₁₃R₁₄, -CO₂R₁₅, y -C(O)NHSO₂R₁₅; con la salvedad de que al menos uno de R₁₀, R₁₁, y R₁₂ no es -H; y

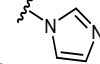
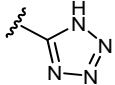
15 cada instancia de R₁₃, R₁₄, y R₁₅ se selecciona en forma independiente entre -H, alquilo, arilo, y heteroarilo.

En algunas formas de realización, R₁₀, R₁₁, y R₁₂ se seleccionan en forma independiente entre -H, -F, -Cl, -Br, -CN, , -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CHF₂, -CF₂CH₃, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OAc, -NH₂, -NHCH₃, -NHAc, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)NHCH₂CH₃, -C(O)NHSO₂CH₃, -C(O)NHSO₂CH₂CH₃, -CO₂H, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, imidazolilo, y tetrazolilo.

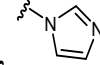
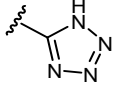
20 En algunas formas de realización, R₁₀ y R₁₂ son cada uno -H; y R₁₁ se selecciona entre -CN,

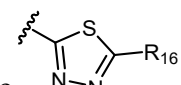
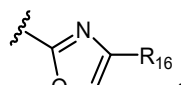
$-\text{CF}_3, -\text{CH}_3, -\text{OCH}_3, -\text{NH}_2, -\text{NHCH}_3, -\text{NHAc}, -\text{CO}_2\text{H}, -\text{C}(\text{O})\text{NH}_2, -\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3, -$
 $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3,$ , , , , y .

En algunas formas de realización, R_{11} y R_{12} son cada uno $-\text{H}$; y R_{10} se selecciona entre $-\text{CN}, -$
 $-\text{CF}_3, -\text{CH}_3, -\text{OCH}_3, -\text{NH}_2, -\text{NHCH}_3, -\text{NHAc}, -\text{CO}_2\text{H}, -\text{C}(\text{O})\text{NH}_2, -\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3, -$

5 $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3,$ , , , , y .

En algunas formas de realización, R_{10} y R_{11} son cada uno $-\text{H}$; y R_{12} se selecciona entre $-\text{CN}, -$
 $-\text{CF}_3, -\text{CH}_3, -\text{OCH}_3, -\text{NH}_2, -\text{NHCH}_3, -\text{NHAc}, -\text{CO}_2\text{H}, -\text{C}(\text{O})\text{NH}_2, -\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3, -$

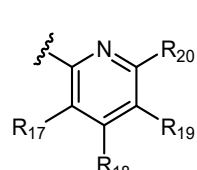
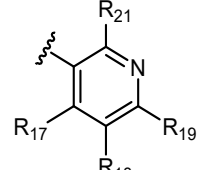
$\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3,$ , , , , y .

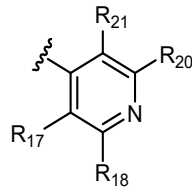
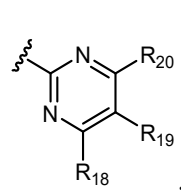
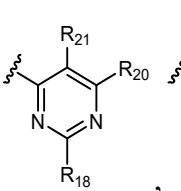
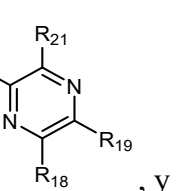
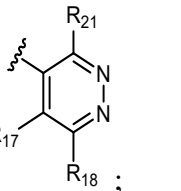
En algunas formas de realización, Y_2 se selecciona entre  y .

10 R_{16} para cada instancia se selecciona en forma independiente entre halógeno, $-\text{CN}, -\text{NH}_2, -$
 $\text{OCF}_3, -\text{OCHF}_2, -\text{OAc}, -\text{NHAc},$ alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino
 cicloalquilo, arilo, heteroarilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}, -\text{CO}_2\text{R}_{15};$ y

cada instancia de $\text{R}_{13}, \text{R}_{14},$ y R_{15} se selecciona en forma independiente entre $-\text{H},$ alquilo,
 arilo, y heteroarilo.

15 En algunas formas de realización, R_{16} se selecciona entre $-\text{CN}, -\text{CH}_3, -\text{CF}_3, -\text{C}(\text{O})\text{NH}_2, -$
 $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3,$ y .

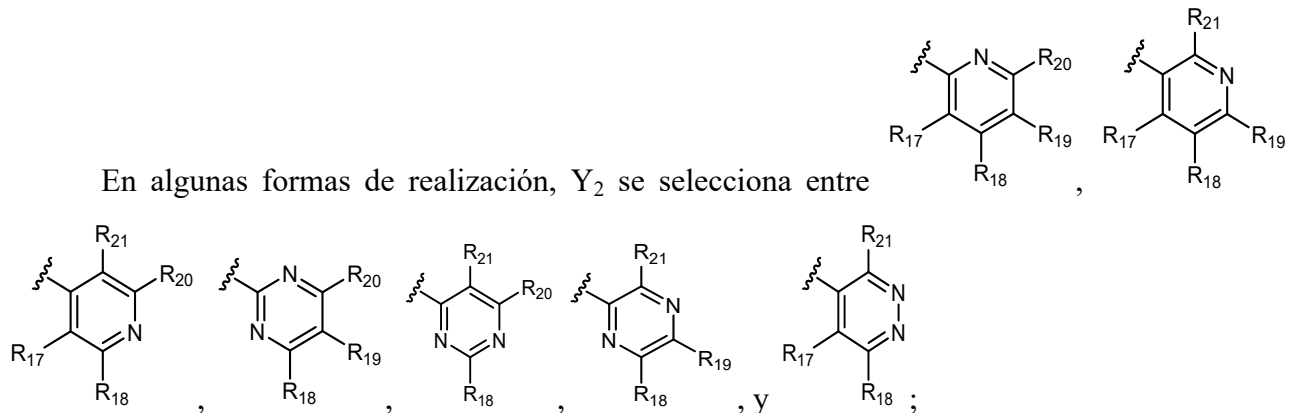
En algunas formas de realización, Y_2 se selecciona entre , ,

, , , , y .

20 cada instancia de $\text{R}_{17}, \text{R}_{18}, \text{R}_{19}, \text{R}_{20},$ y R_{21} se selecciona en forma independiente entre $-\text{H},$
 halógeno, $-\text{CN}, -\text{NH}_2, -\text{OCF}_3, -\text{OCHF}_2, -\text{OAc}, -\text{NHAc},$ alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo,
 alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino cicloalquilo, arilo, heteroarilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14},$ y $-\text{CO}_2\text{R}_{15};$
 con la salvedad de que al menos uno de $\text{R}_{17}, \text{R}_{18}, \text{R}_{19}, \text{R}_{20},$ y R_{21} no es $-\text{H};$ y

cada instancia de R_{13} , R_{14} , y R_{15} se selecciona en forma independiente entre -H, alquilo, arilo, y heteroarilo.

En algunas formas de realización, Y_2 se selecciona entre

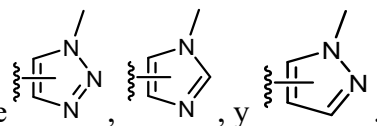


5 cada instancia de R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , y R_{21} se selecciona en forma independiente entre -H, halógeno, -CN, -NH₂, -OCF₃, -OCHF₂, -OAc, -NHAc, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, alquilamino cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)NR₁₃R₁₄, y -CO₂R₁₅; con la salvedad de que al menos uno de R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , y R_{21} no es -H; y

10 cada instancia de R_{13} , R_{14} , y R_{15} se selecciona en forma independiente entre -H, alquilo, arilo, y heteroarilo.

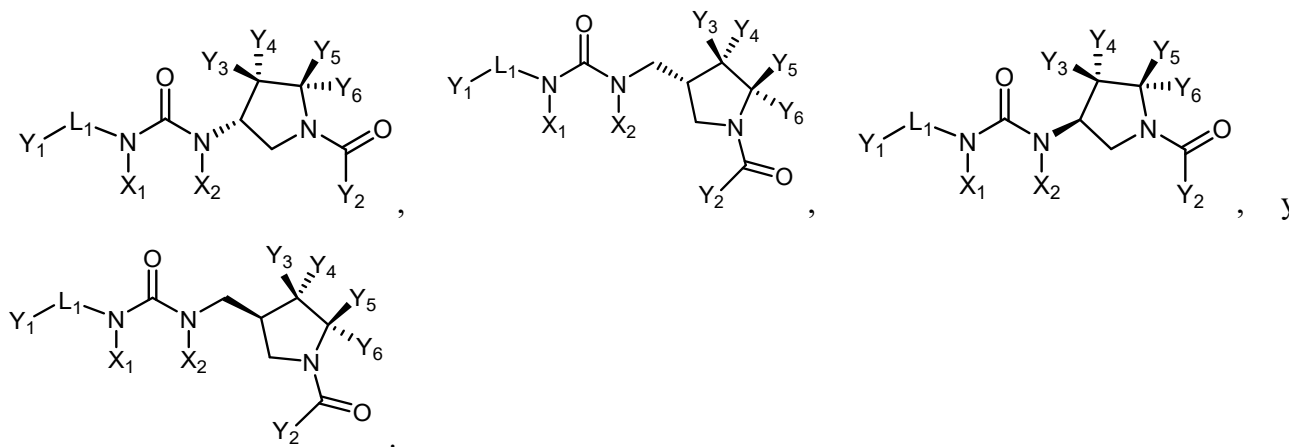
En algunas formas de realización, R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , y R_{21} se seleccionan en forma independiente entre -H, -CN, -CH₃, y -OCH₃.

En algunas formas de realización, Y_2 se selecciona entre

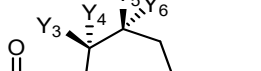
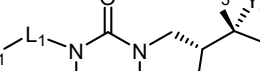


En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona entre:

15

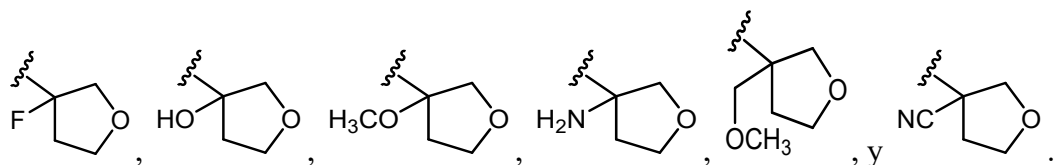


En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona entre:


[illegible]

En algunas formas de realización, Y₂ se selecciona entre , , ,



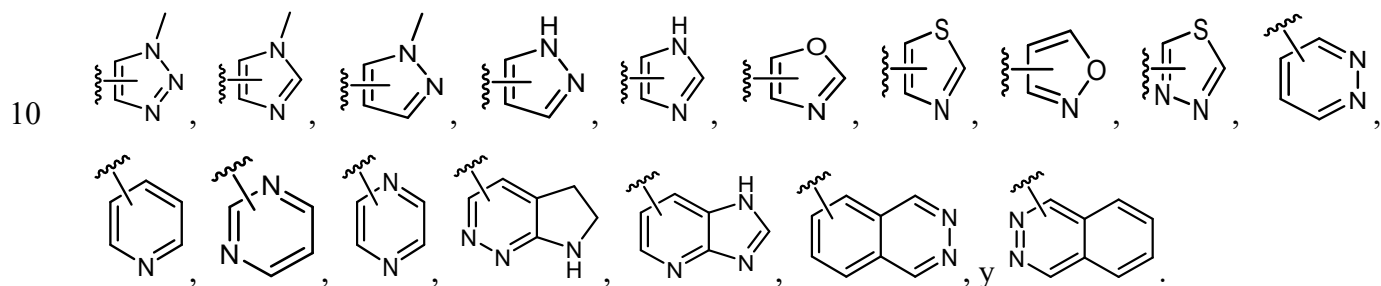
En algunas formas de realización, Y_2 se selecciona entre alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alcoxialquilo, y hidroxialquilo.

En algunas formas de realización, Y_2 se selecciona entre $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, y $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

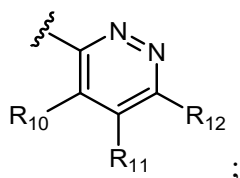
En algunas formas de realización, Y_2 se selecciona entre $-\text{CH}_2\text{OH}$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

En algunas formas de realización, Y_2 es heteroarilo.

En algunas formas de realización, Y_2 se selecciona entre



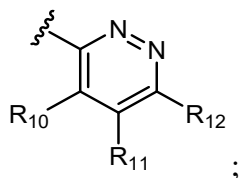
En algunas formas de realización, Y_2 es



R_{10} , R_{11} , y R_{12} se seleccionan en forma independiente entre $-\text{H}$, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OAc}$, $-\text{NHAc}$, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino cicloalquilo, arilo, heteroarilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, y $-\text{CO}_2\text{R}_{15}$; y

cada instancia de R_{13} , R_{14} , y R_{15} se selecciona en forma independiente entre $-\text{H}$, alquilo, arilo, y heteroarilo.

En algunas formas de realización, Y_2 es



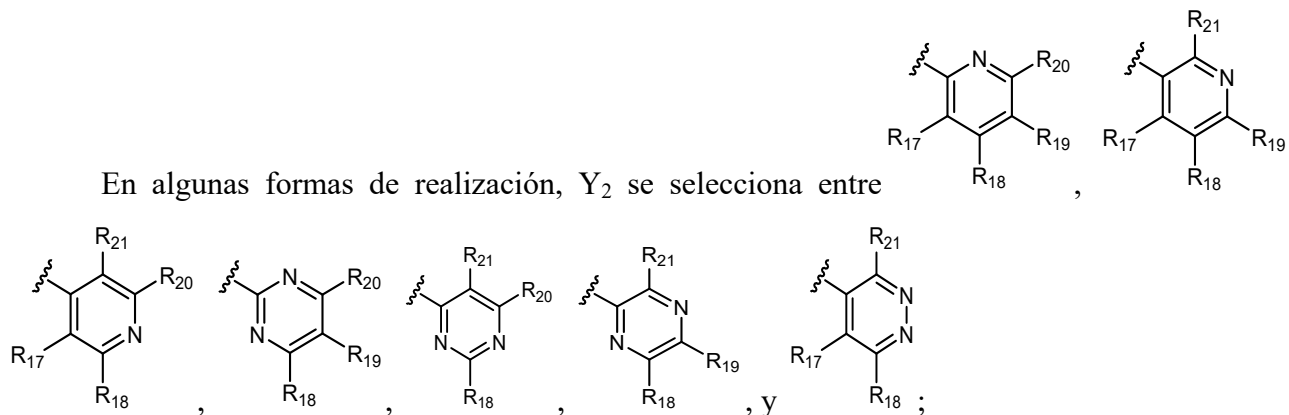
R_{10} , R_{11} , y R_{12} se seleccionan en forma independiente entre $-\text{H}$, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OAc}$, $-\text{NHAc}$, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino

cicloalquilo, arilo, heteroarilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, y $-\text{CO}_2\text{R}_{15}$; y

cada instancia de R_{13} , R_{14} , y R_{15} se selecciona en forma independiente entre $-\text{H}$, alquilo, arilo, y heteroarilo.

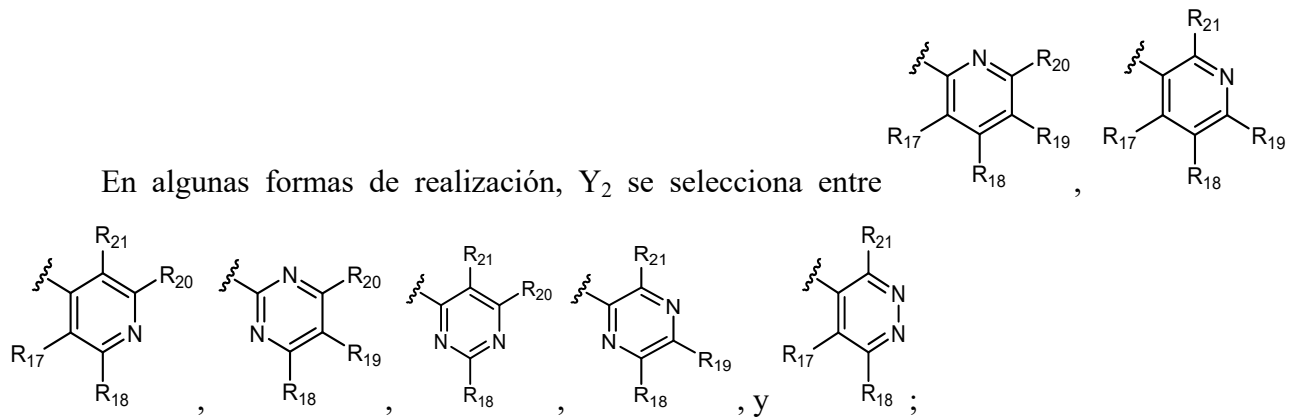
En algunas formas de realización, al menos uno de R_{10} , R_{11} , y R_{12} no es $-\text{H}$.

5 En algunas formas de realización, Y_2 se selecciona entre



cada instancia de R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , y R_{21} se selecciona en forma independiente entre $-\text{H}$, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OAc}$, $-\text{NHAc}$, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino cicloalquilo, arilo, heteroarilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, y $-\text{CO}_2\text{R}_{15}$; y

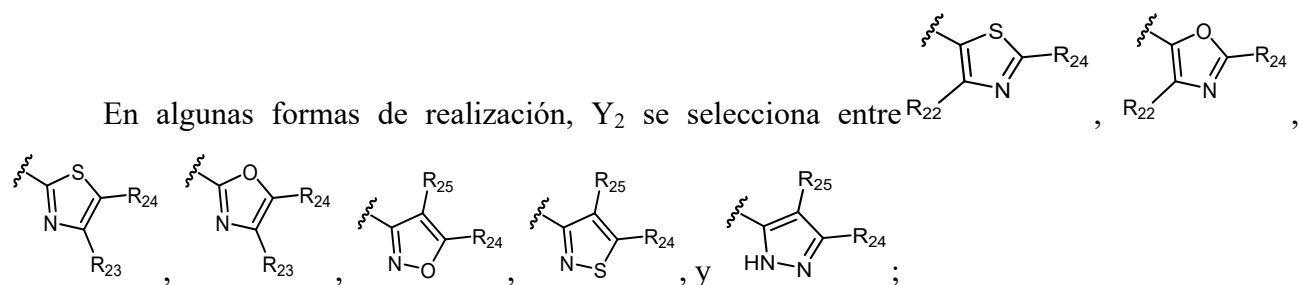
10 cada instancia de R_{13} , R_{14} , y R_{15} se selecciona en forma independiente entre $-\text{H}$, alquilo, arilo, y heteroarilo.



cada instancia de R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , y R_{21} se selecciona en forma independiente entre $-\text{H}$, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OAc}$, $-\text{NHAc}$, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino cicloalquilo, arilo, heteroarilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, y $-\text{CO}_2\text{R}_{15}$; y

15 cada instancia de R_{13} , R_{14} , y R_{15} se selecciona en forma independiente entre $-\text{H}$, alquilo, arilo, y heteroarilo.

En algunas formas de realización, al menos uno de R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , y R_{21} no es $-\text{H}$.



cada instancia de R_{22} , R_{23} , R_{24} , y R_{25} se selecciona en forma independiente entre -H, halógeno, -CN, -NH₂, -OCF₃, -OCHF₂, -OAc, -NHAc, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)NR₁₃R₁₄, y -CO₂R₁₅; y

cada instancia de R_{13} , R_{14} , y R_{15} se selecciona en forma independiente entre -H, alquilo, arilo, y heteroarilo.

En algunas formas de realización, cada instancia de R_{22} , R_{23} , R_{24} , y R_{25} se selecciona en forma independiente entre -H, y -CH₃.

En algunas formas de realización, Y_2 es -NH(Y_2') o Y_2 es -N(Y_2'')₂.

En algunas formas de realización, Y_2' se selecciona entre -H, -OH, -OCH₃, -CH₃, -



En algunas formas de realización, cada Y_2'' es -CH₃. En otras formas de realización, ambos Y_2'' tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un morfolinilo.

En algunas formas de realización, Y_2 es -NH(Y_2').

En algunas formas de realización, Y_2' se selecciona entre -H, alquilo, alcoxi, e hidroxialquilo. En otras formas de realización, Y_2' se selecciona entre -H, -OCH₃, -CH₃, y -CH₂CH₂OH.

En algunas formas de realización, Y_2' es H. En otras formas de realización, Y_2' es -CH₃. En otras formas de realización, Y_2' es -CH₂CH₃. En otras formas de realización, Y_2' es -OCH₃. En otras formas de realización, Y_2' es -CH₂OH. En otras formas de realización, Y_2' es -CH₂CH₂OH.

En algunas formas de realización, Y_3 y Y_4 son ambos -H o -F. En otras formas de realización, Y_3 se selecciona entre -F, -CF₃, -OH y -OCH₃; y Y_4 es -H. En otras formas de realización, Y_4 se selecciona entre -F, -CF₃, -OH y -OCH₃; y Y_3 es -H.

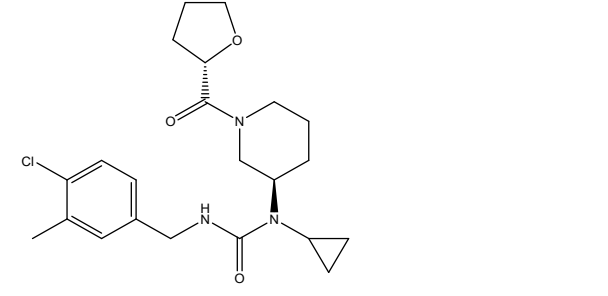
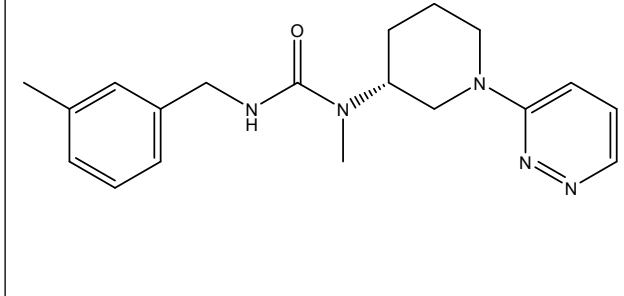
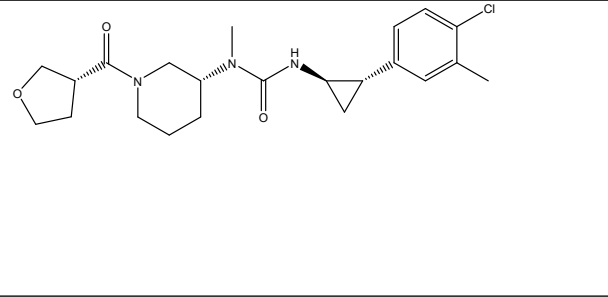
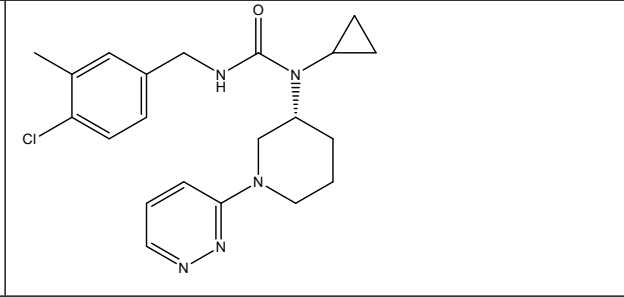
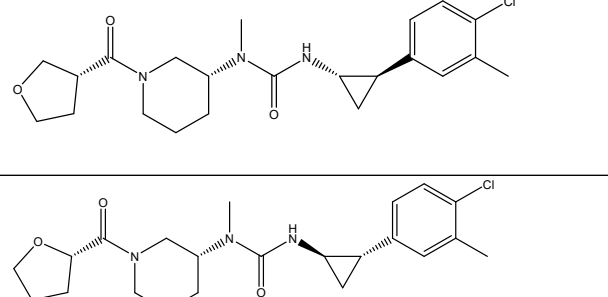
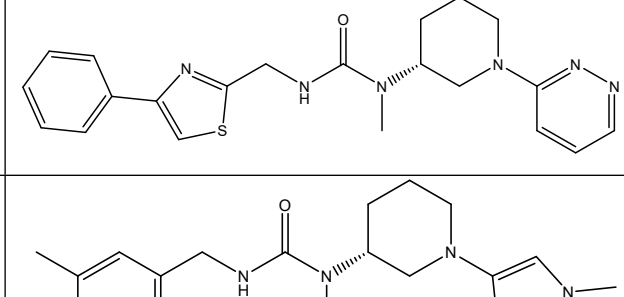
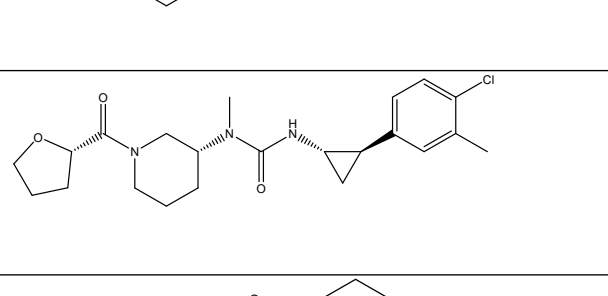
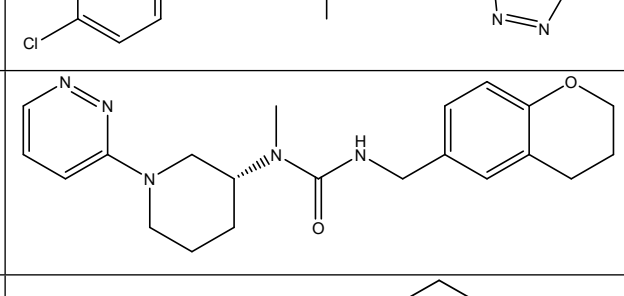
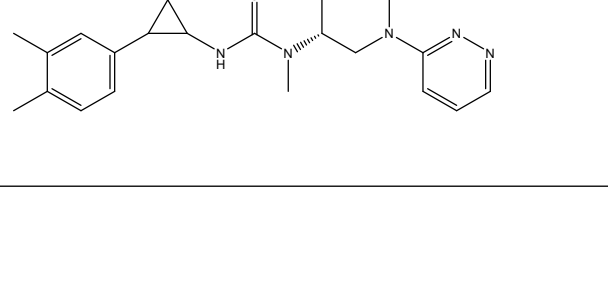
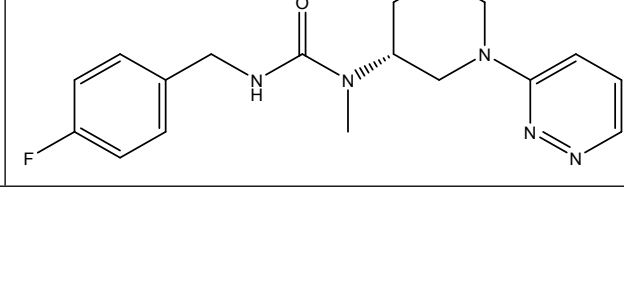
En algunas formas de realización, Y_3 y Y_4 son ambos -H. En otras formas de realización, Y_3 y Y_4 son ambos -F.

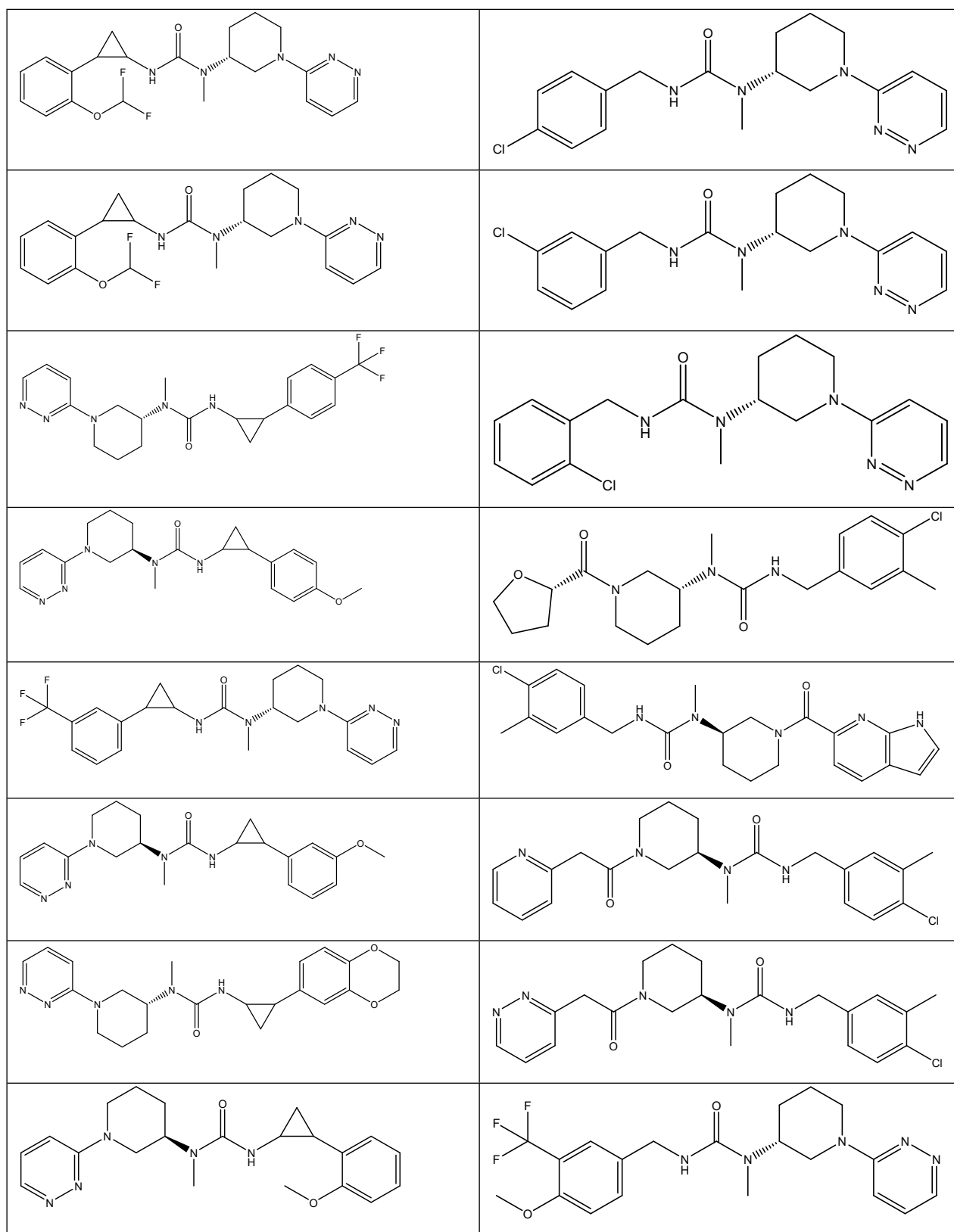
En algunas formas de realización, Y_5 y Y_6 son ambos -H o -F. En otras formas de realización, Y_5 se selecciona entre -F, -CF₃, -OH y -OCH₃; y Y_6 es -H. En otras formas de realización, Y_6 se selecciona entre -F, -CF₃, -OH y -OCH₃; y Y_5 es -H.

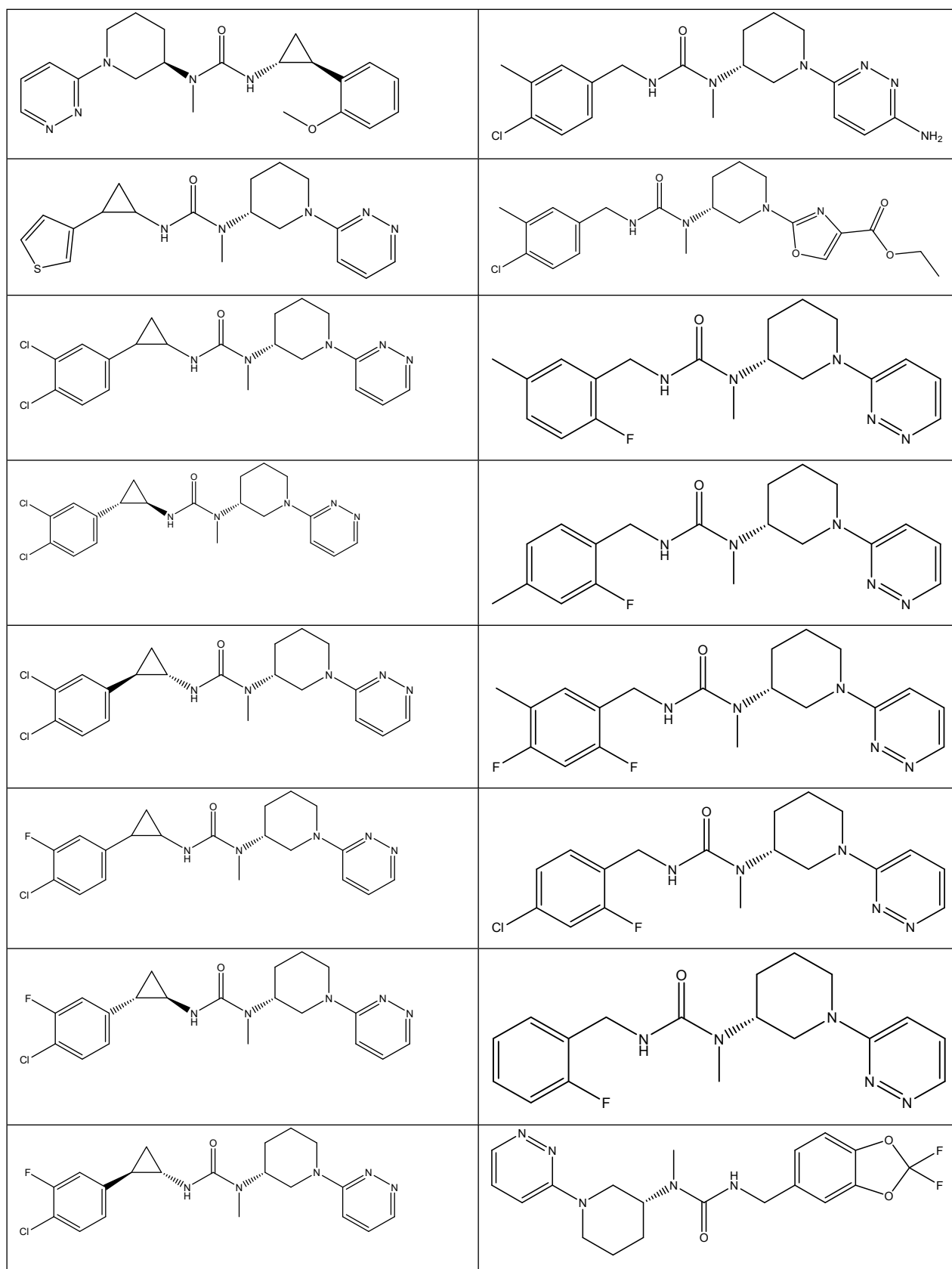
En algunas formas de realización, Y₅ y Y₆ son ambos –H. En otras formas de realización, Y₅ y Y₆ son ambos –F.

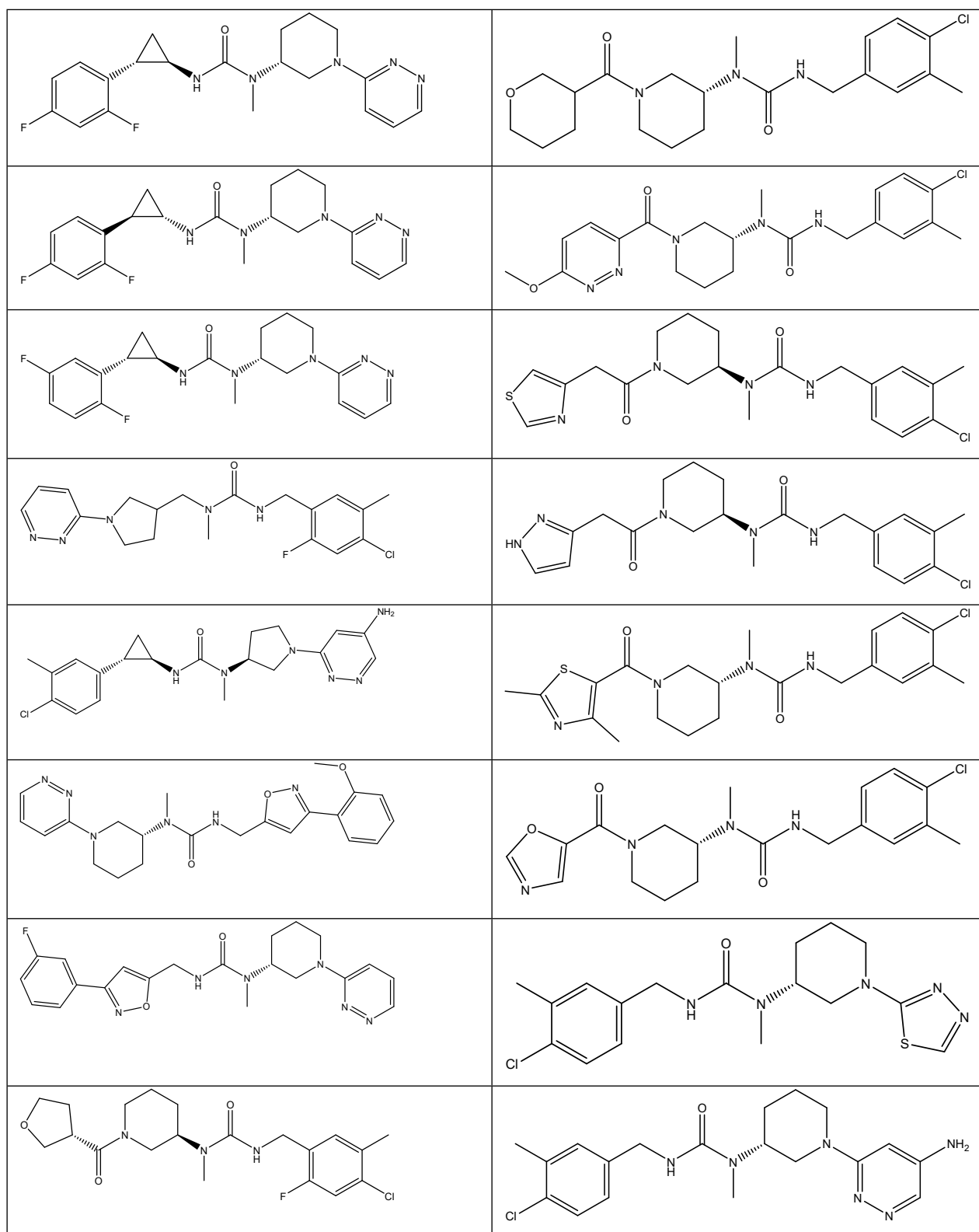
En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona de la siguiente Tabla 1:

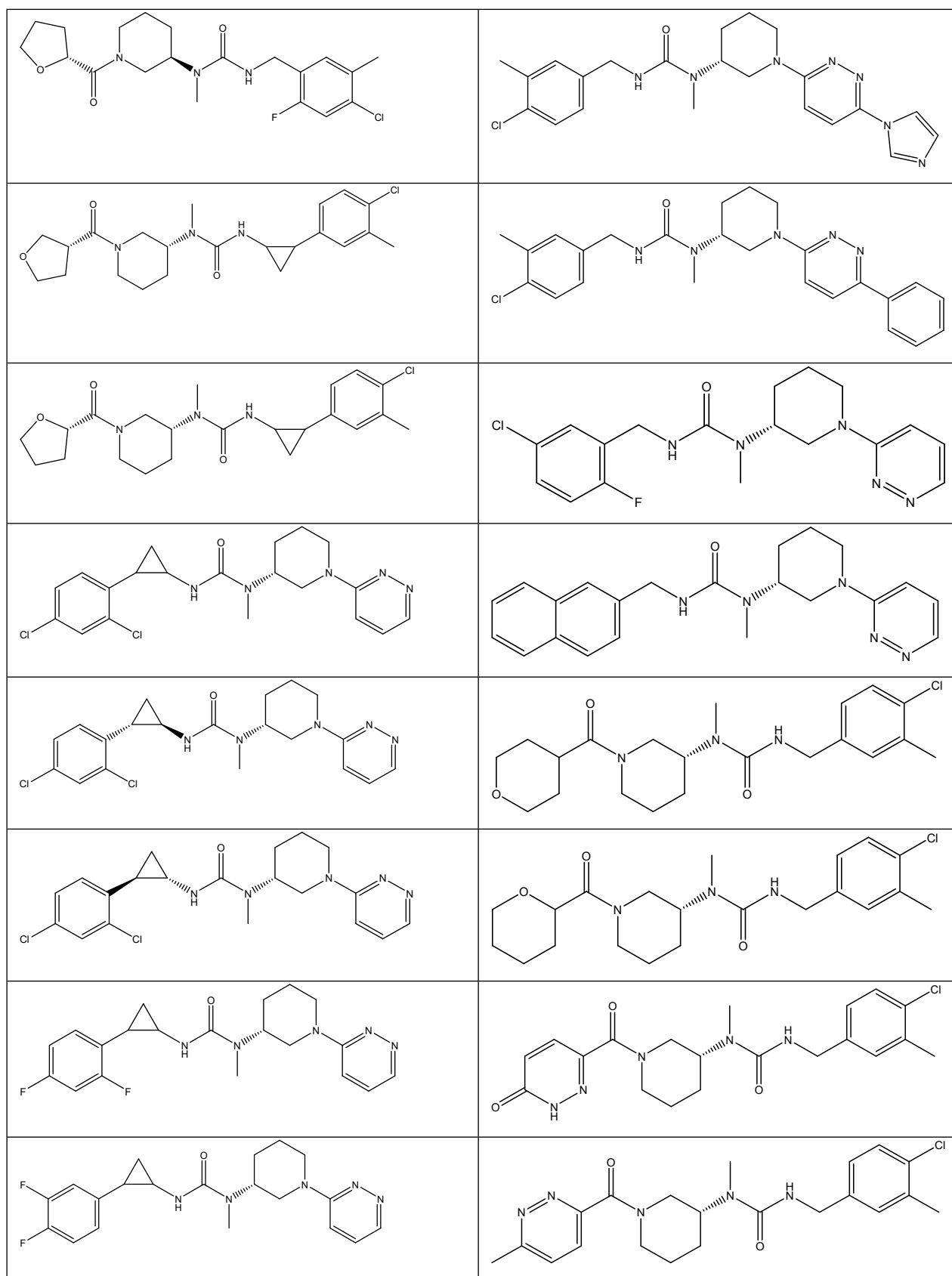
Tabla 1.

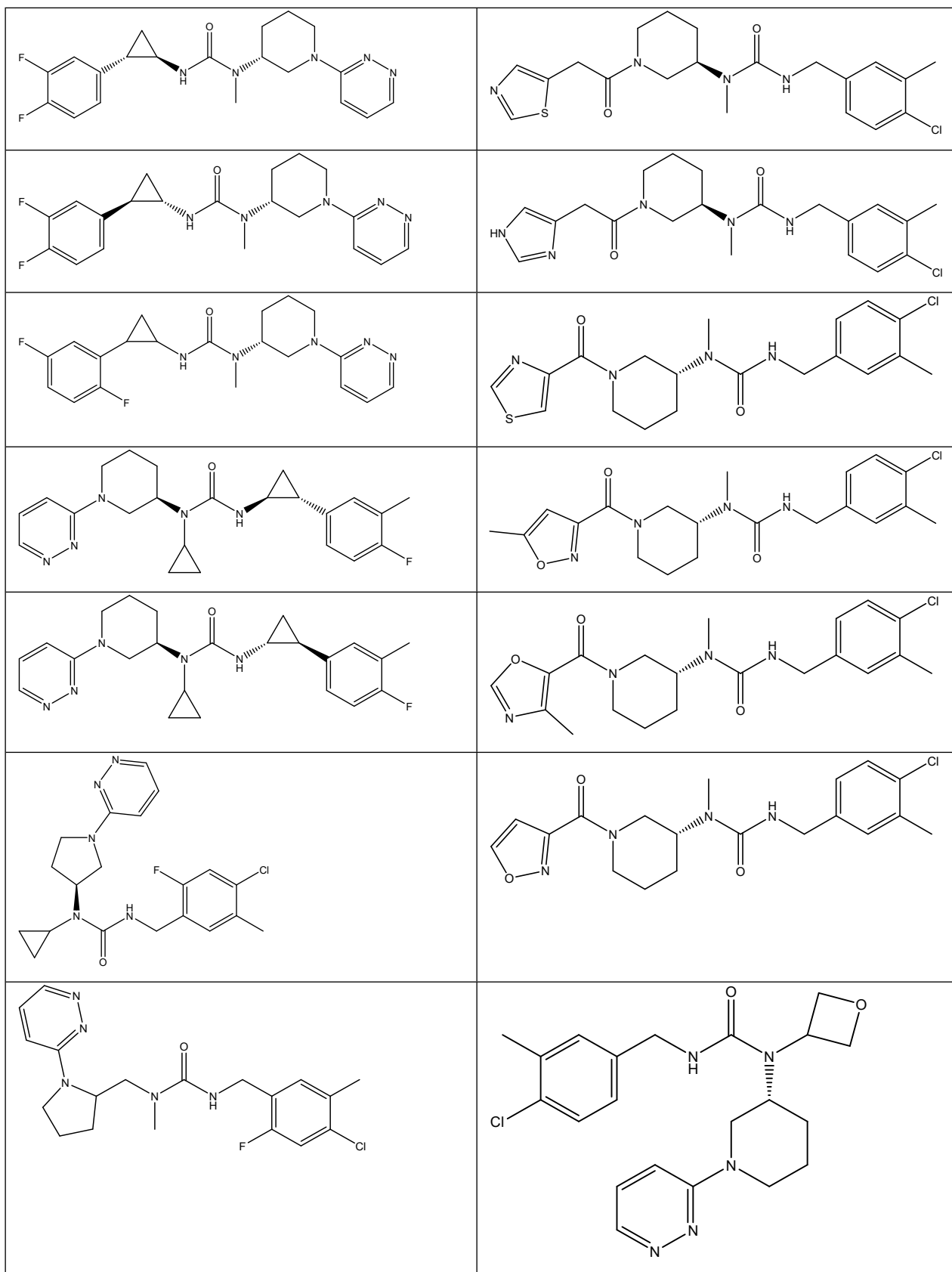
	
	
	
	
	

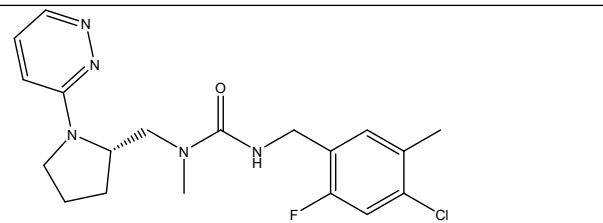
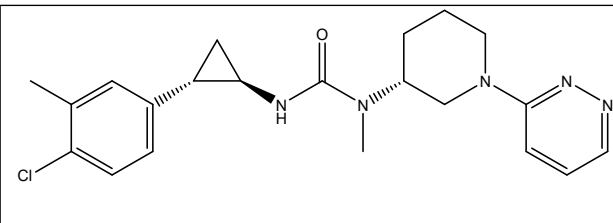
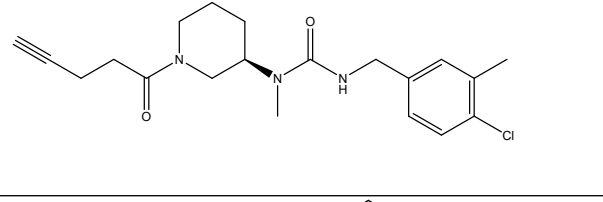
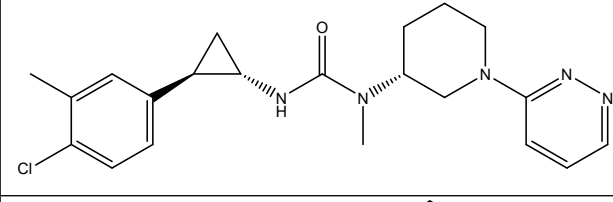
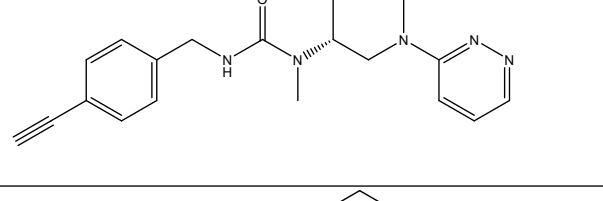
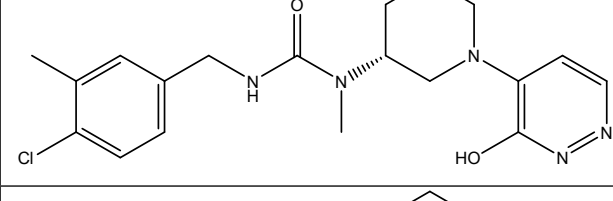
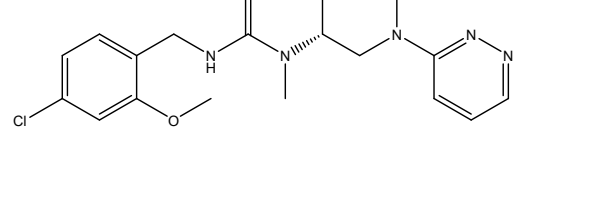
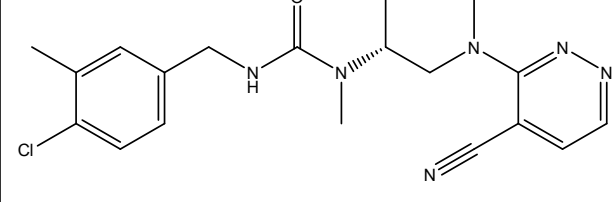
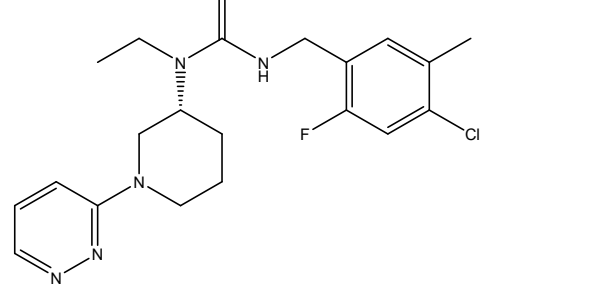
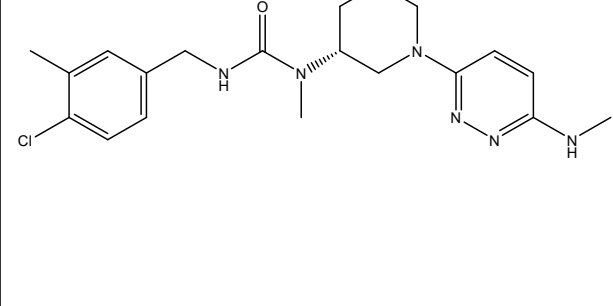
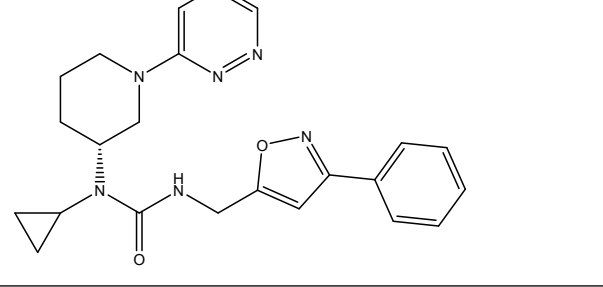
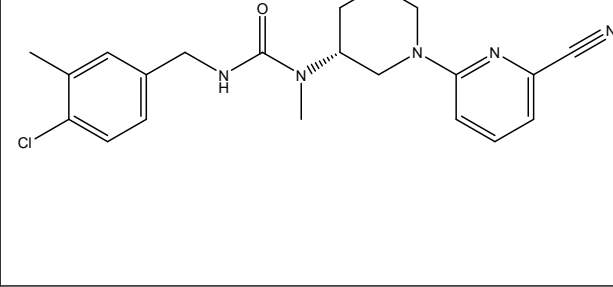
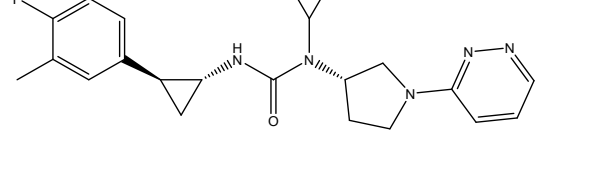
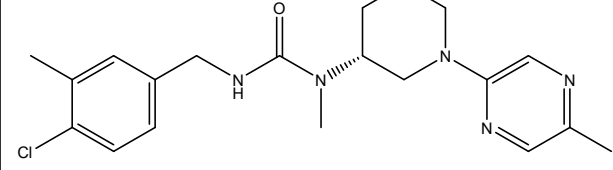


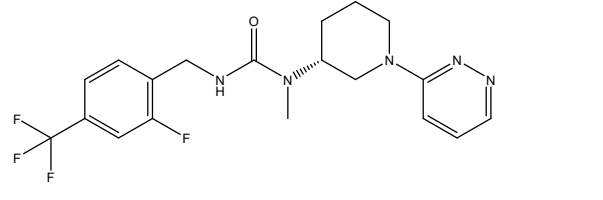
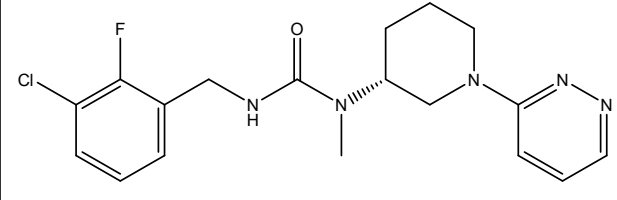
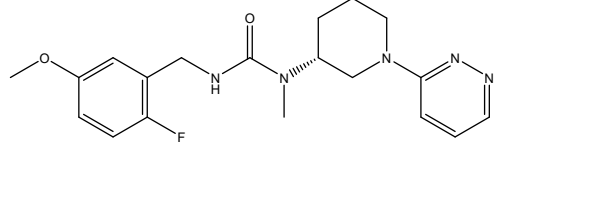
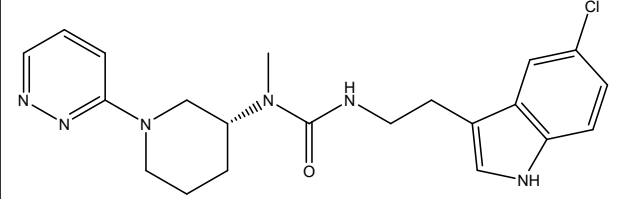
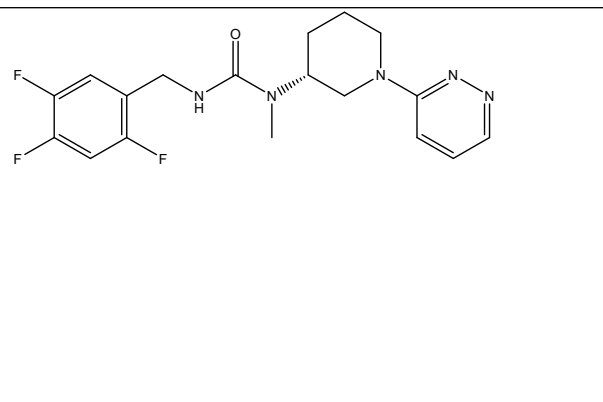
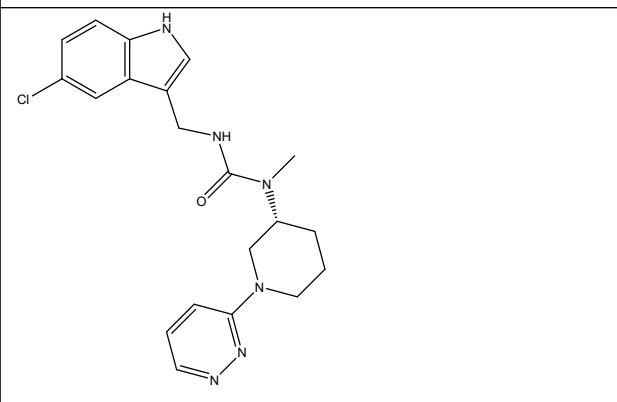
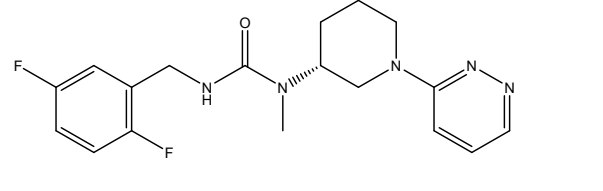
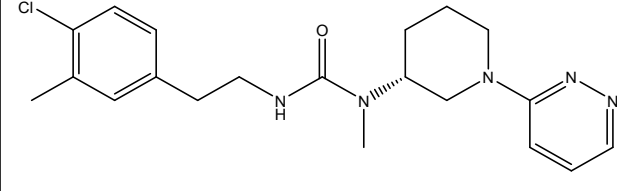
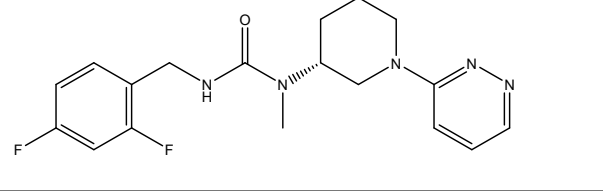
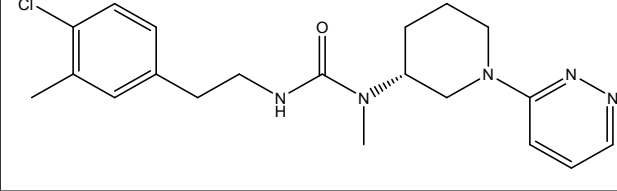
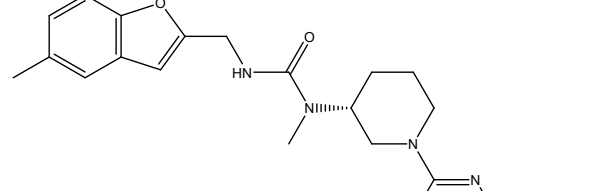
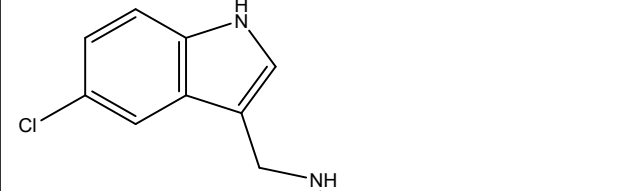


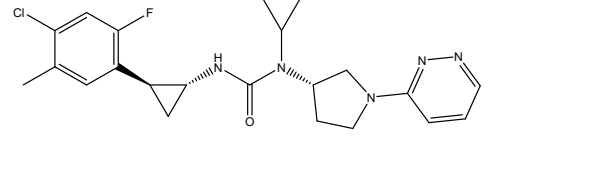
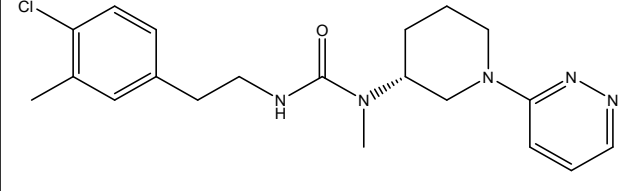
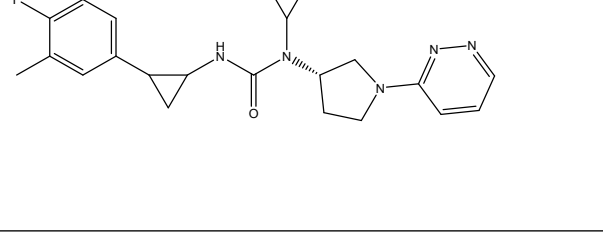
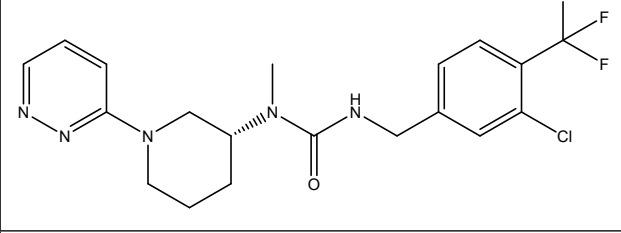
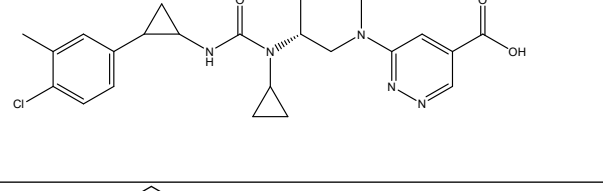
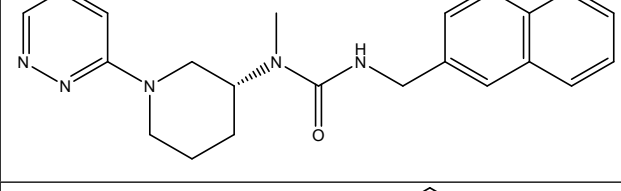
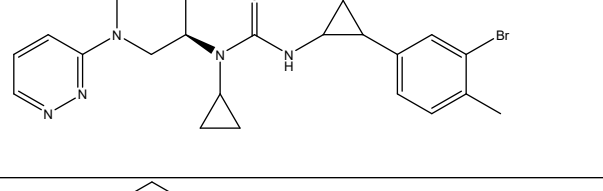
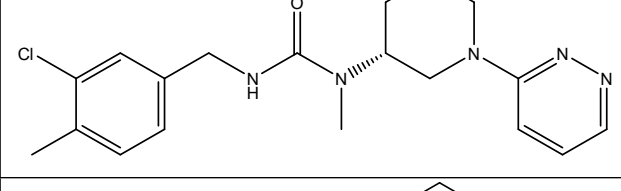
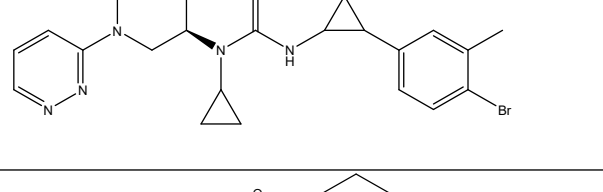
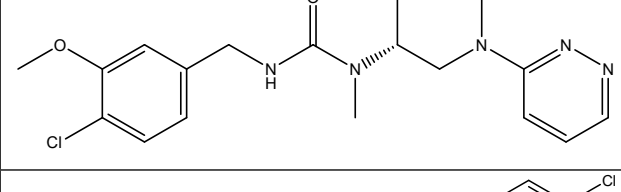
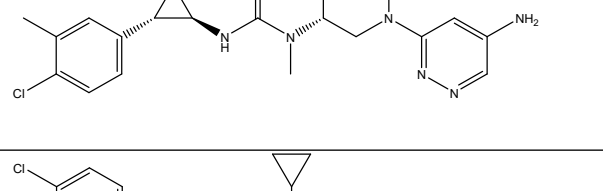
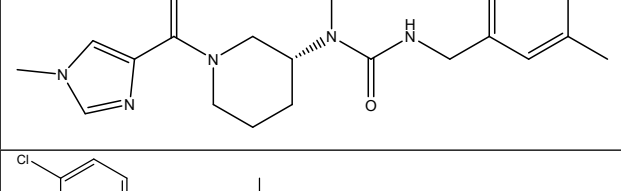
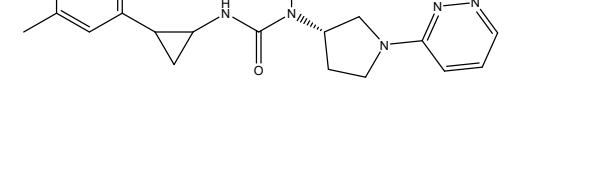
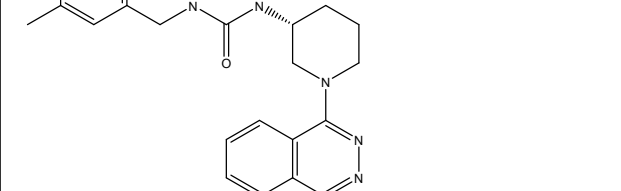
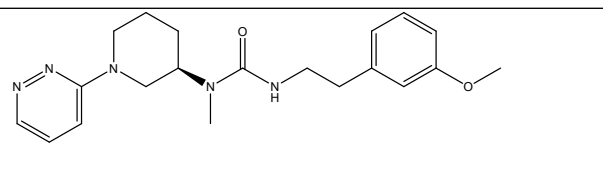
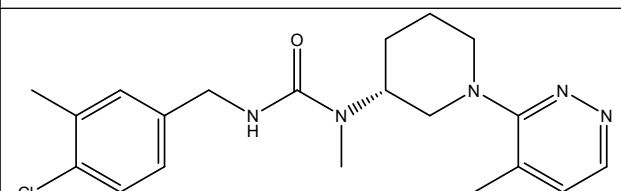


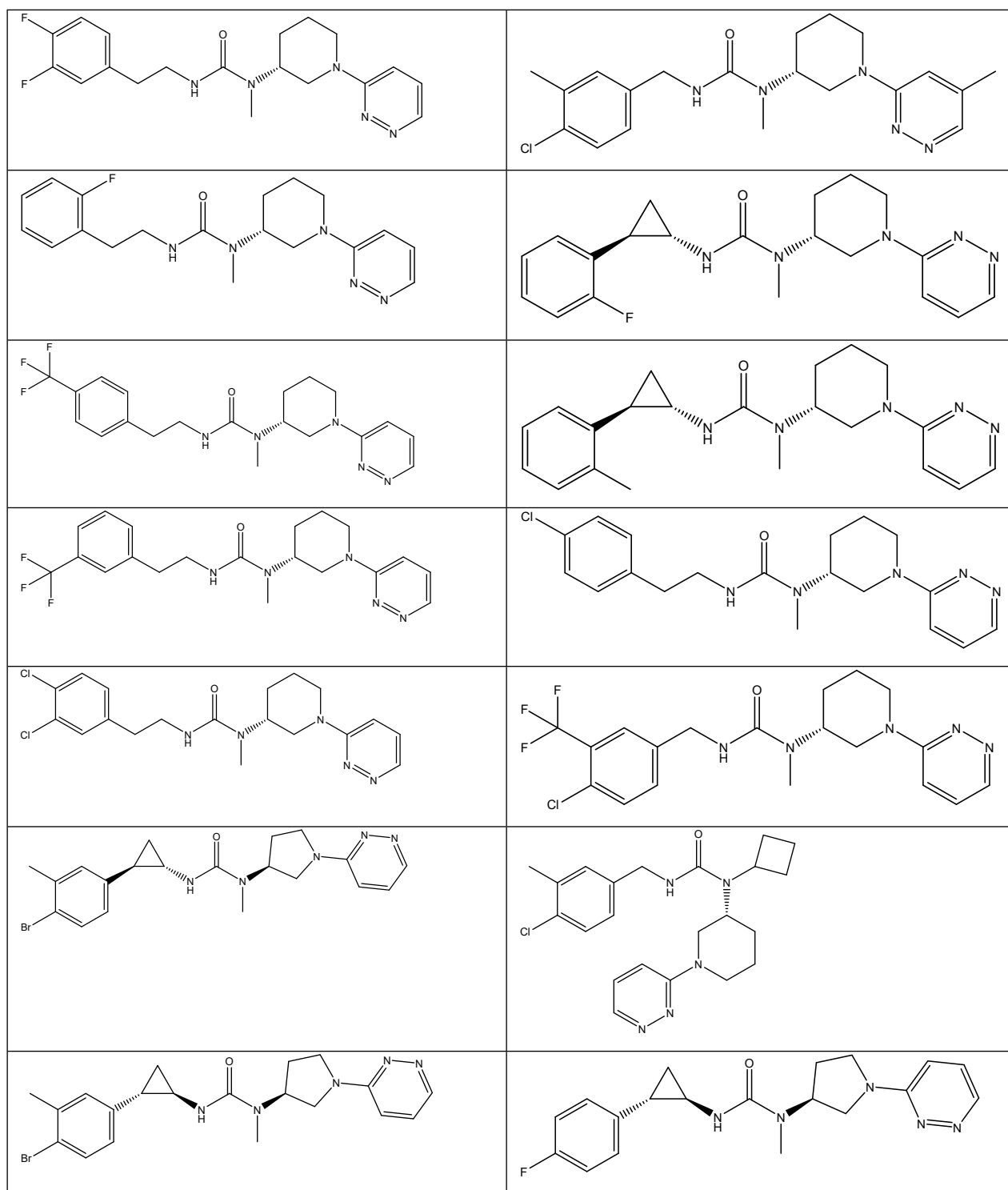


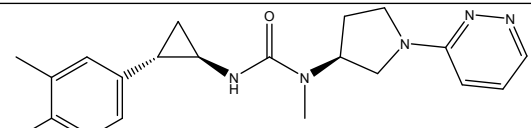
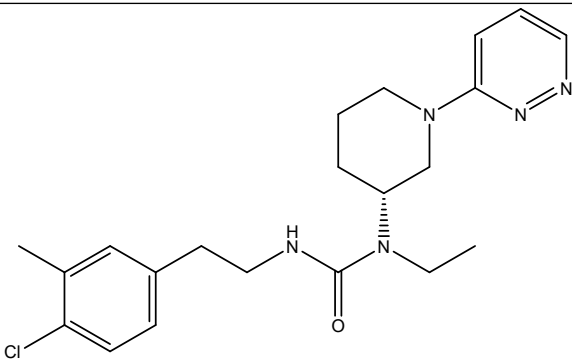
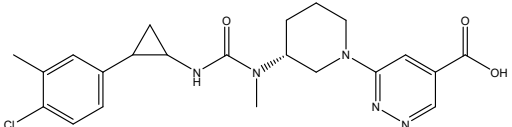
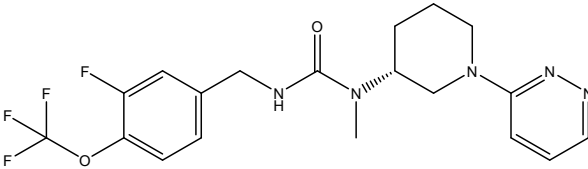
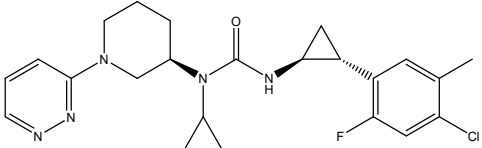
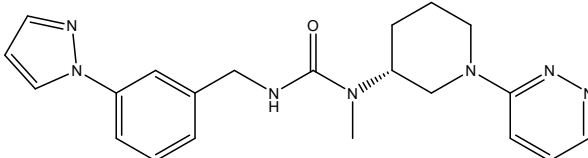
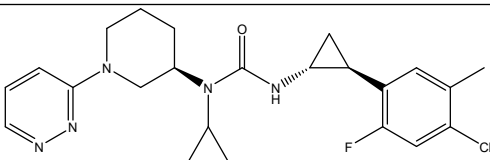
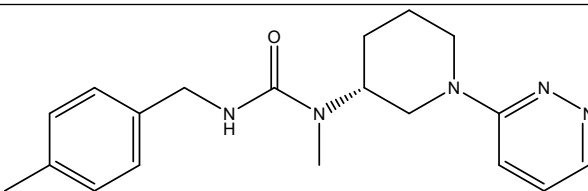
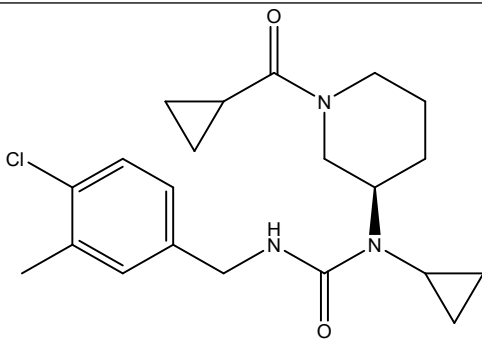
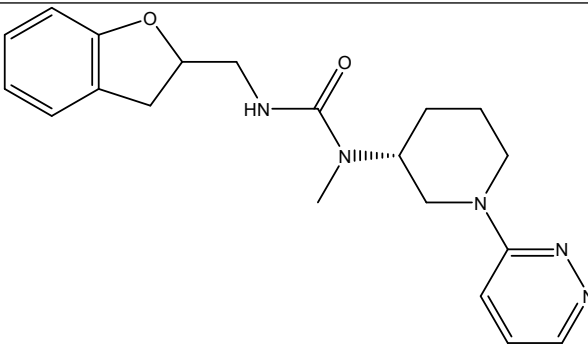
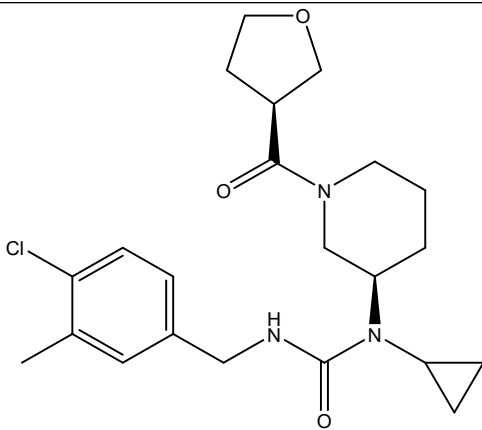
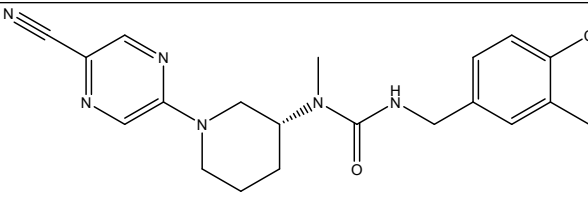


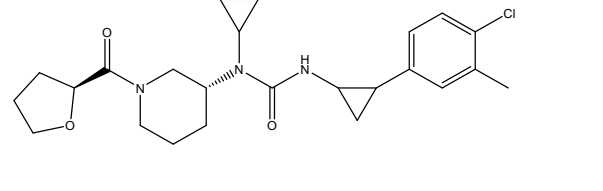
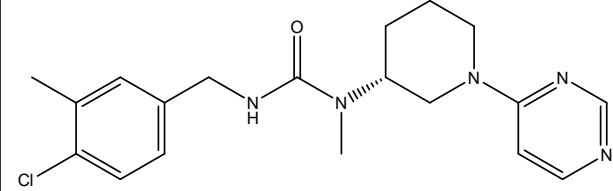
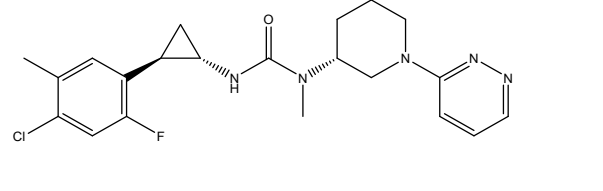
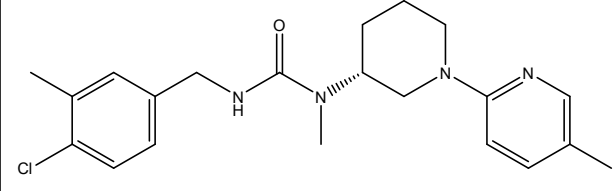
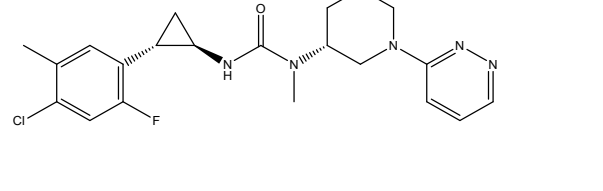
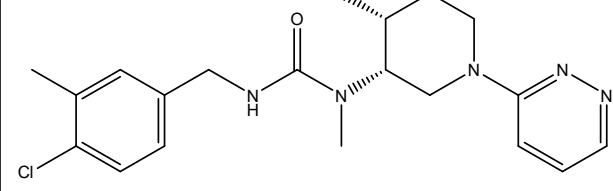
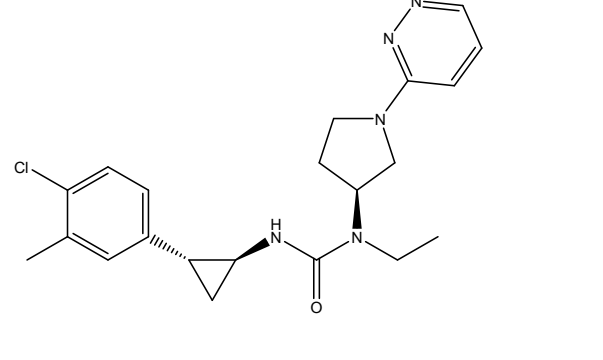
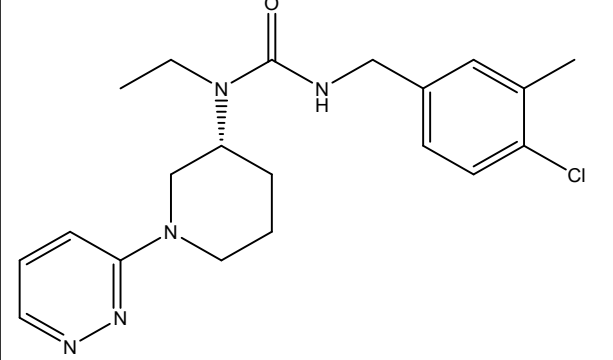
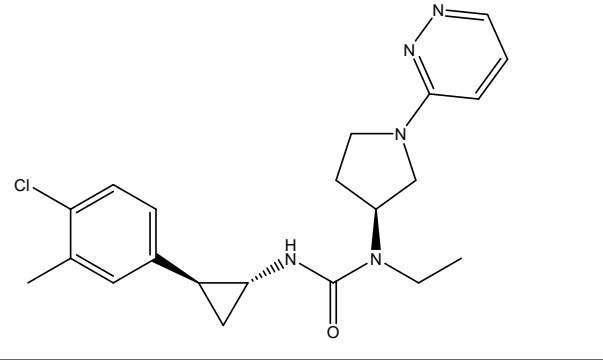
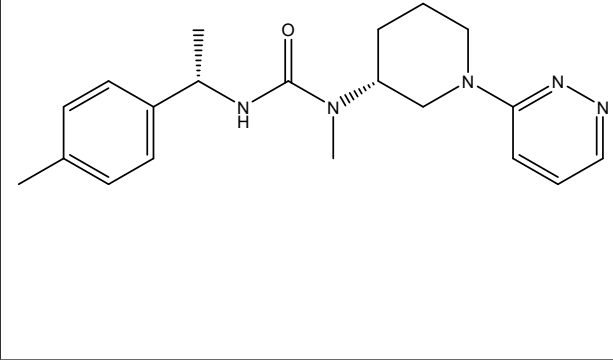
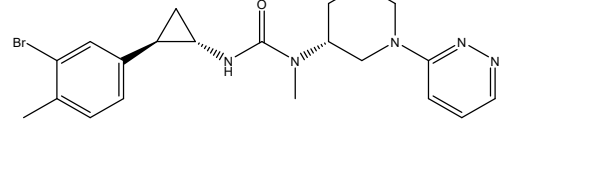
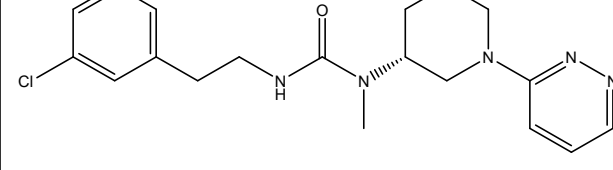
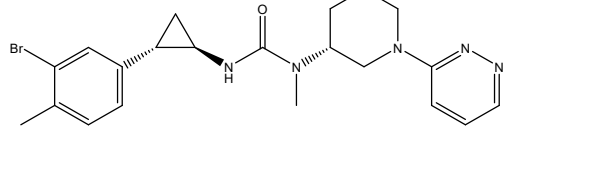
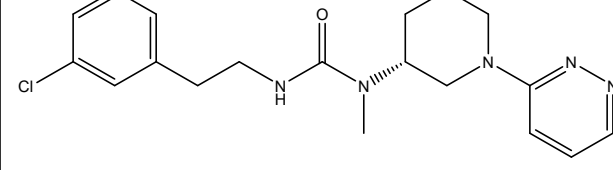
	
	
	
	
	
	
	

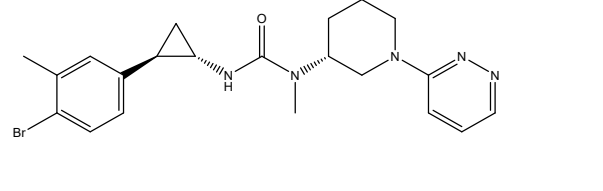
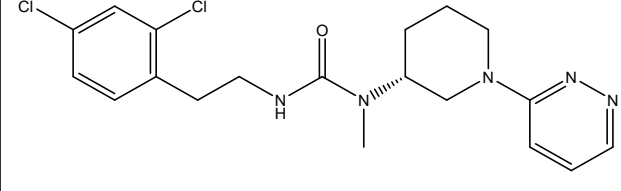
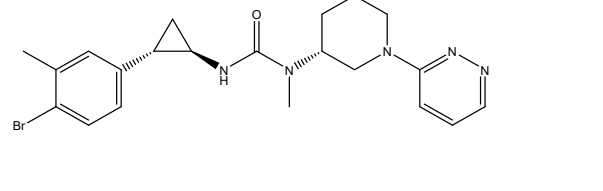
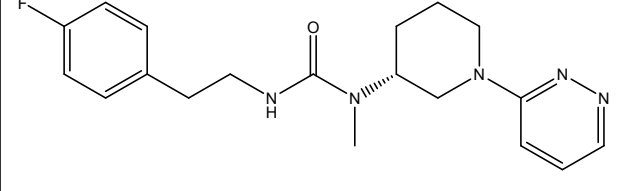
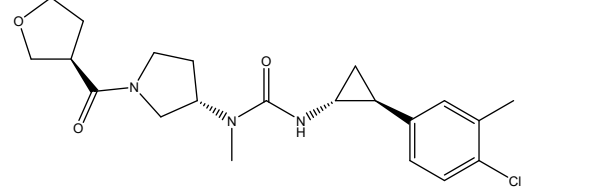
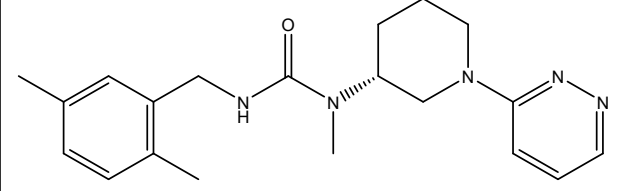
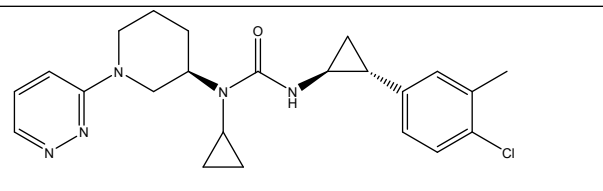
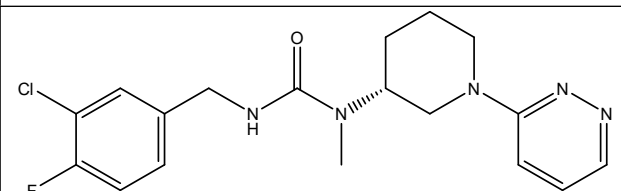
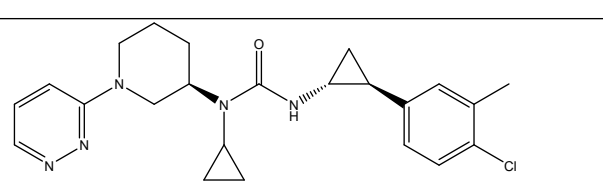
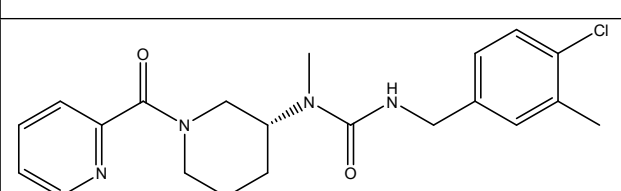
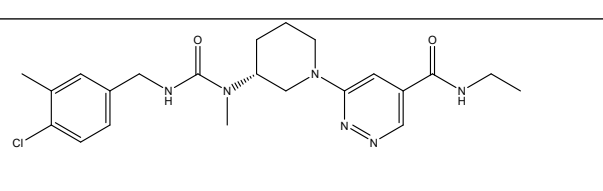
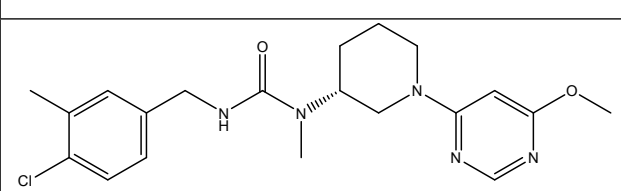
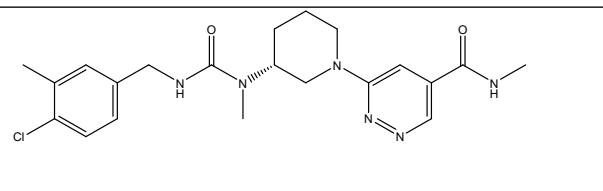
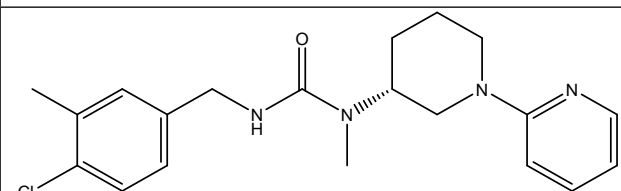
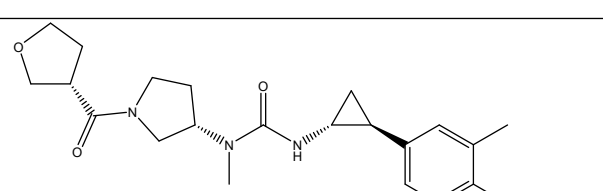
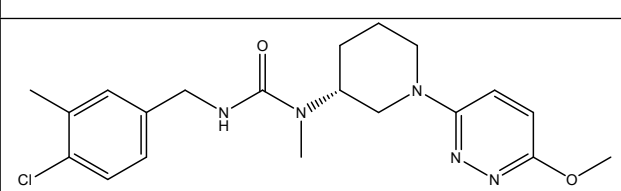
	
	
	
	
	
	

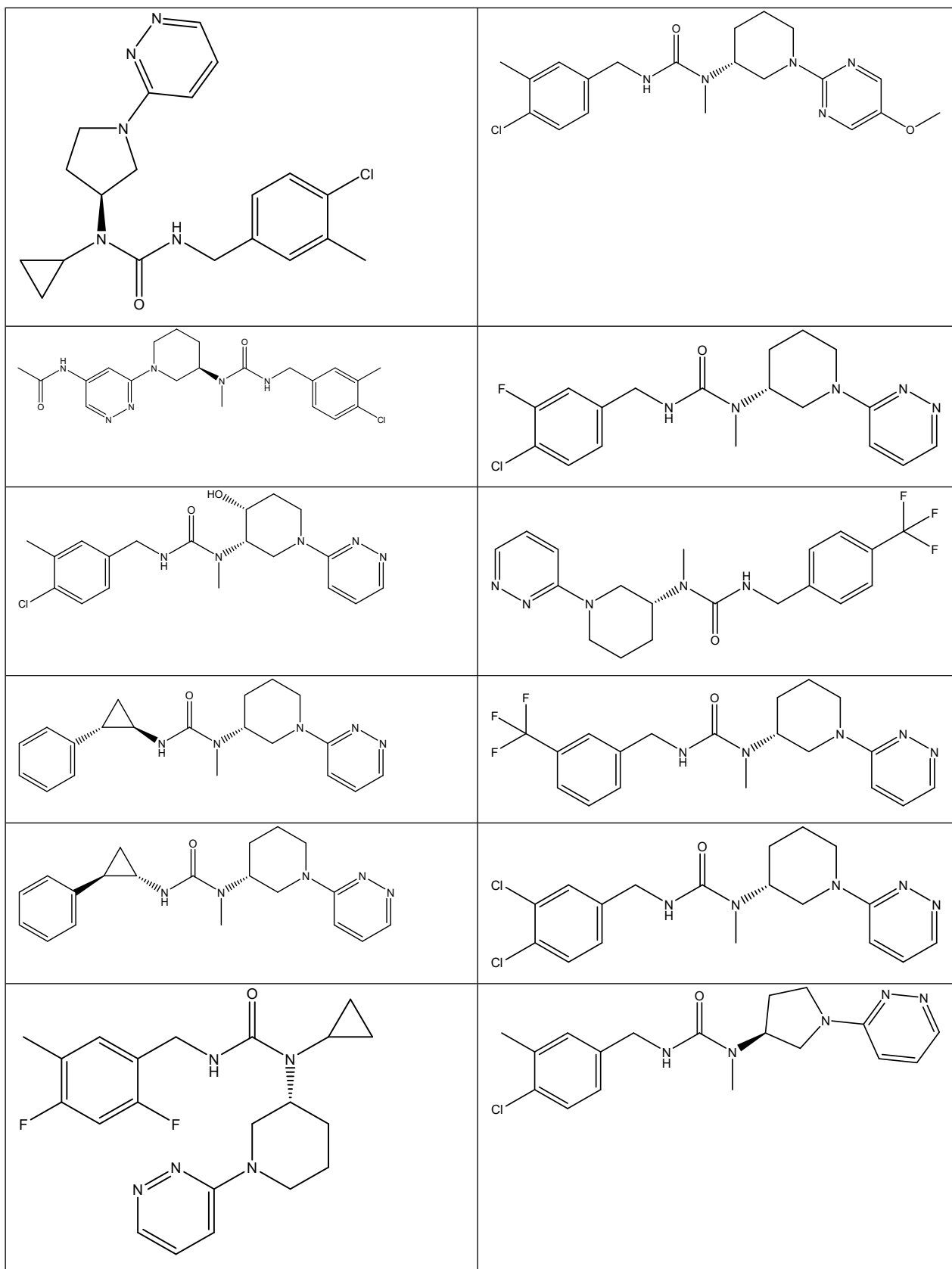
	
	
	
	
	
	
	
	

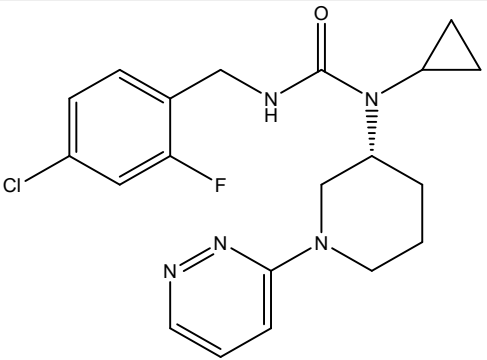
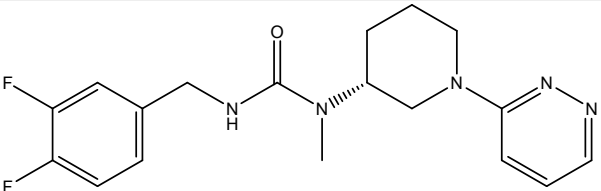
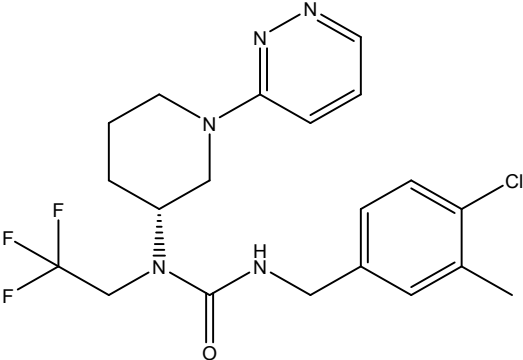
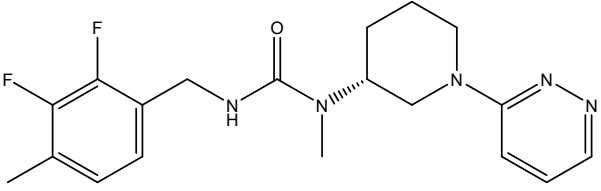
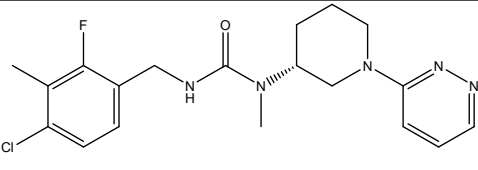
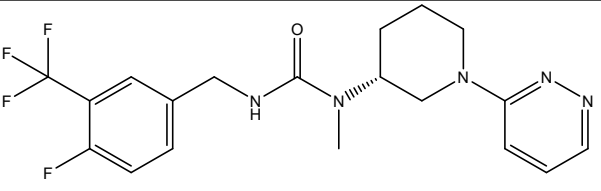
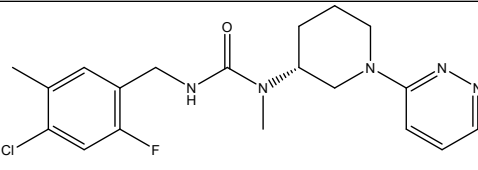
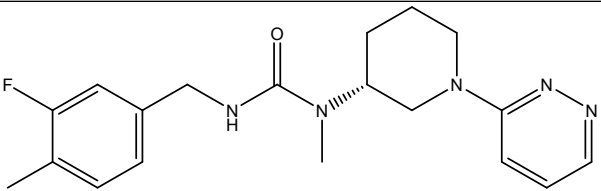
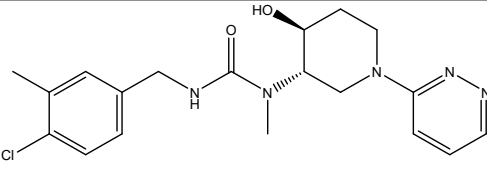
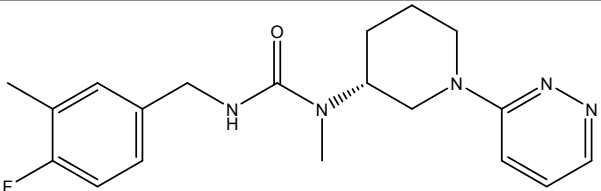
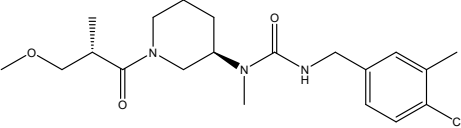
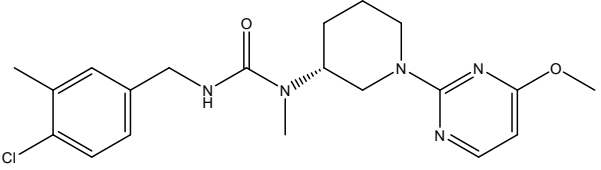
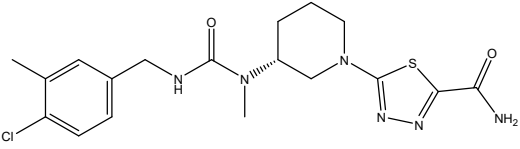
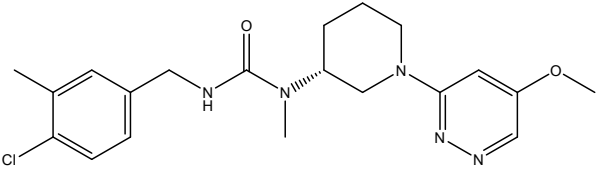


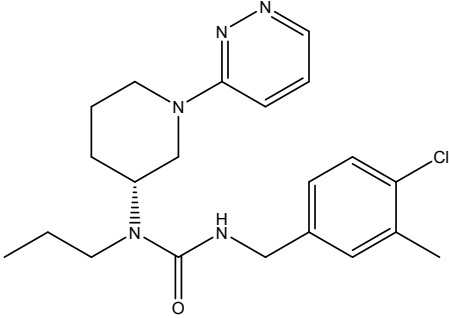
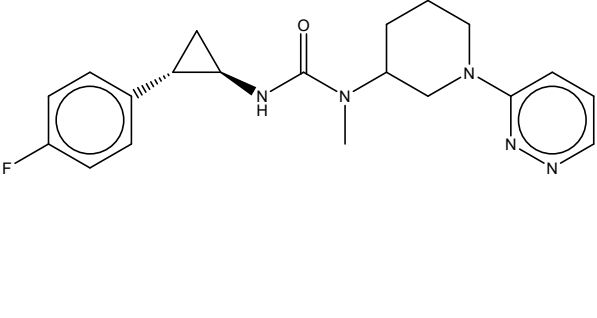
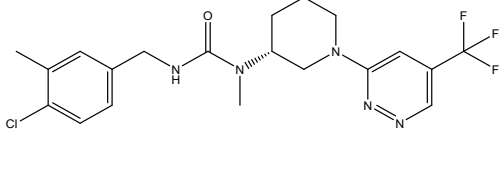
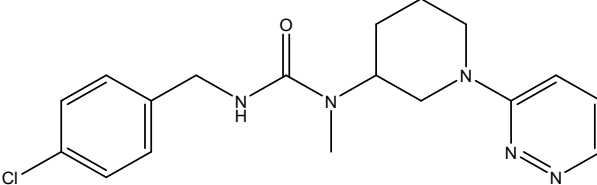
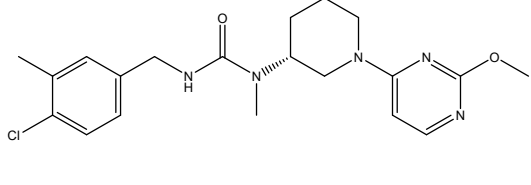
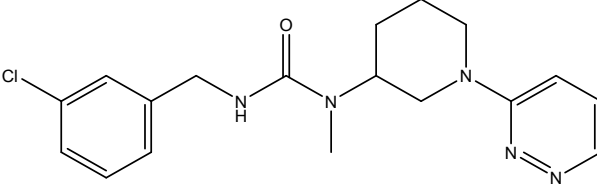
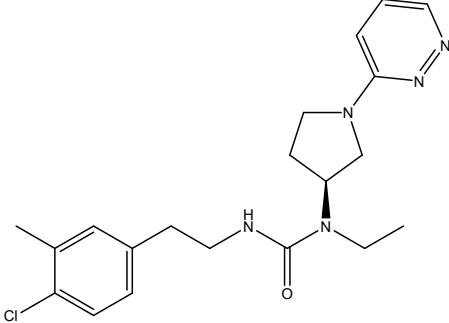
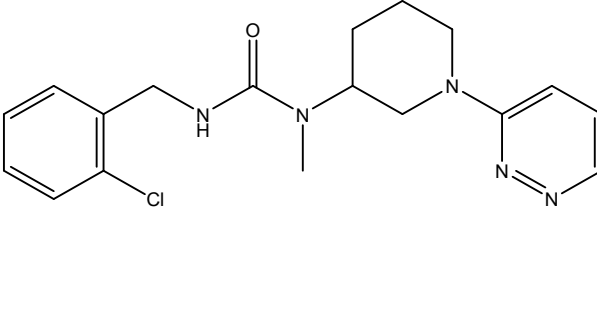
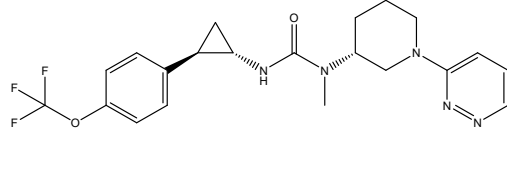
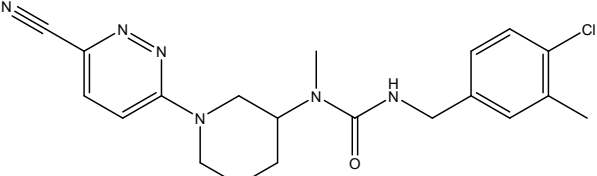
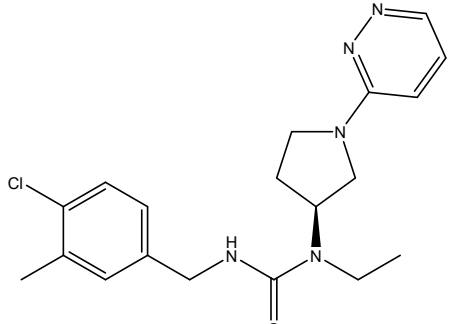
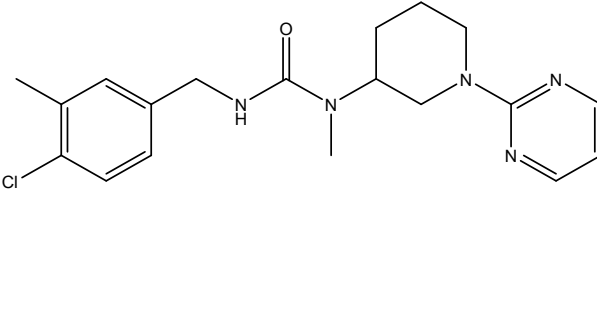
	
	
	
	
	
	

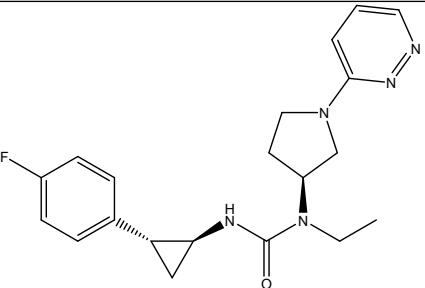
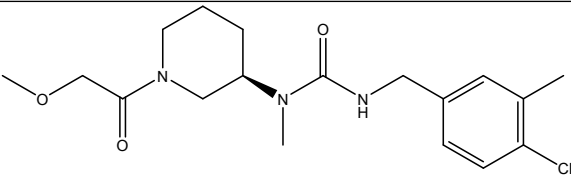
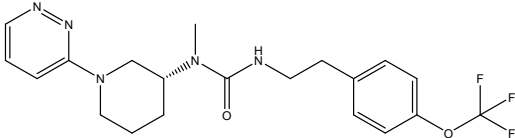
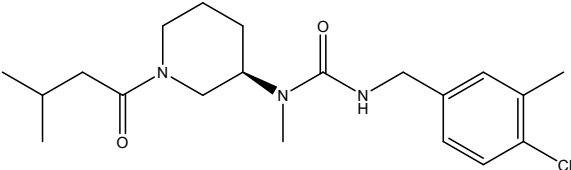
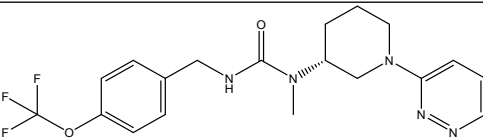
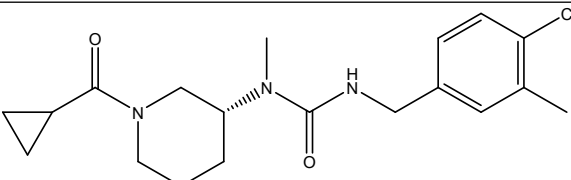
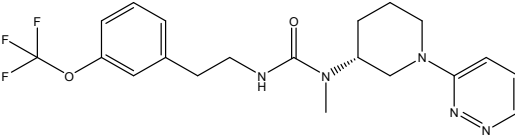
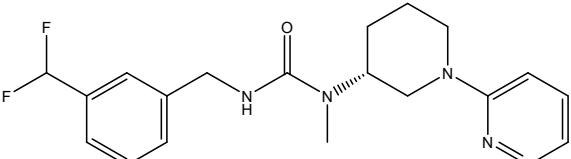
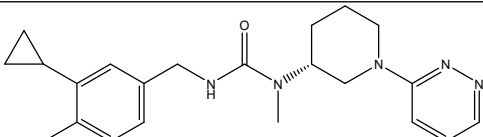
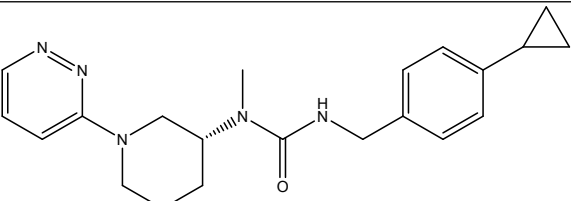
	
	
	
	
	
	
	



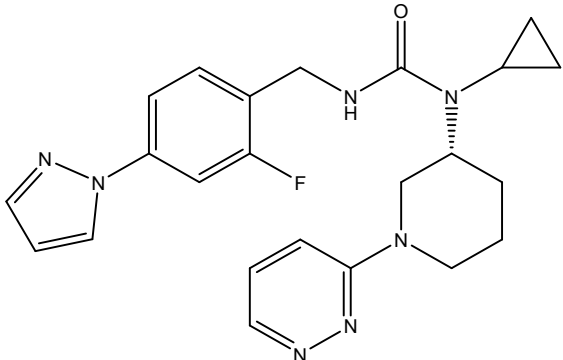
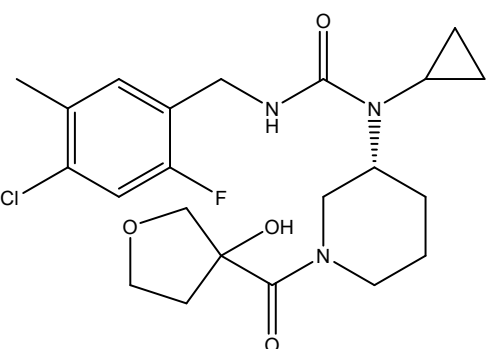
	
	
	
	
	
	
	

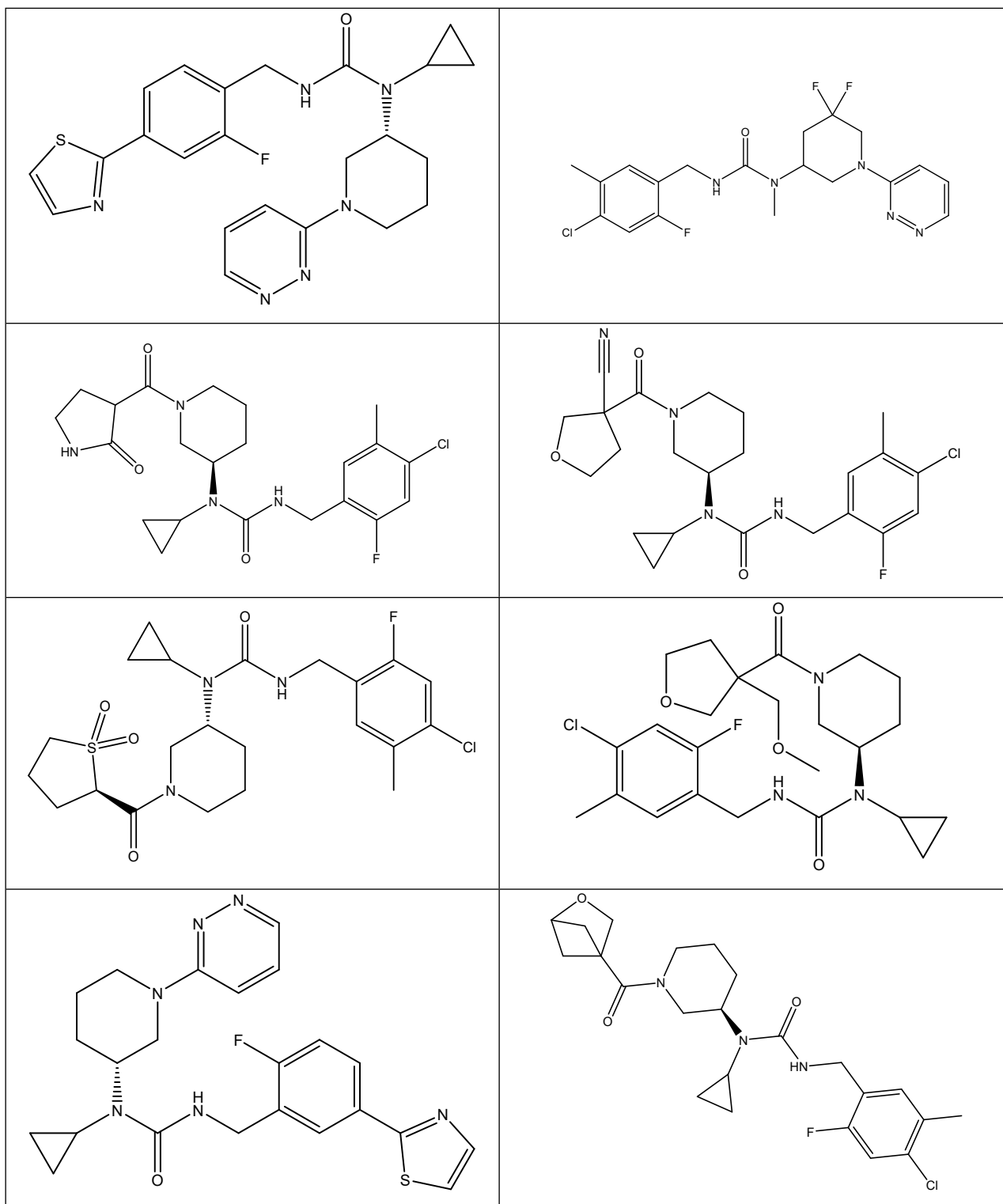
 <chem>CCN(CC)C(=O)NCCc1ccc(Cl)c(C)c1</chem>	 <chem>CN(C)C(=O)N[C@H]1CC[C@H](c2ccc(F)cc2)CC1</chem>
 <chem>CN(C)C(=O)N[C@H]1CC[C@H](Nc2cc(CF)(F)Fnc2)CC1</chem>	 <chem>CN(C)C(=O)NCCc1ccc(Cl)cc1</chem>
 <chem>CN(C)C(=O)N[C@H]1CC[C@H](Nc2cc(OC)ncn2)CC1</chem>	 <chem>CN(C)C(=O)NCCc1ccc(Cl)cc1</chem>
 <chem>CCN(CC)C(=O)NCCc1ccc(Cl)c(C)c1</chem>	 <chem>CN(C)C(=O)NCCc1ccccc1Cl</chem>
 <chem>CN(C)C(=O)N[C@H]1CC[C@H](c2ccc(OC(F)(F)F)cc2)CC1</chem>	 <chem>CN(C)C(=O)NCCc1ccc(Cl)c(C)c1</chem>
 <chem>CCN(CC)C(=O)NCCc1ccc(Cl)c(C)c1</chem>	 <chem>CN(C)C(=O)NCCc1ccc(Cl)c(C)c1</chem>

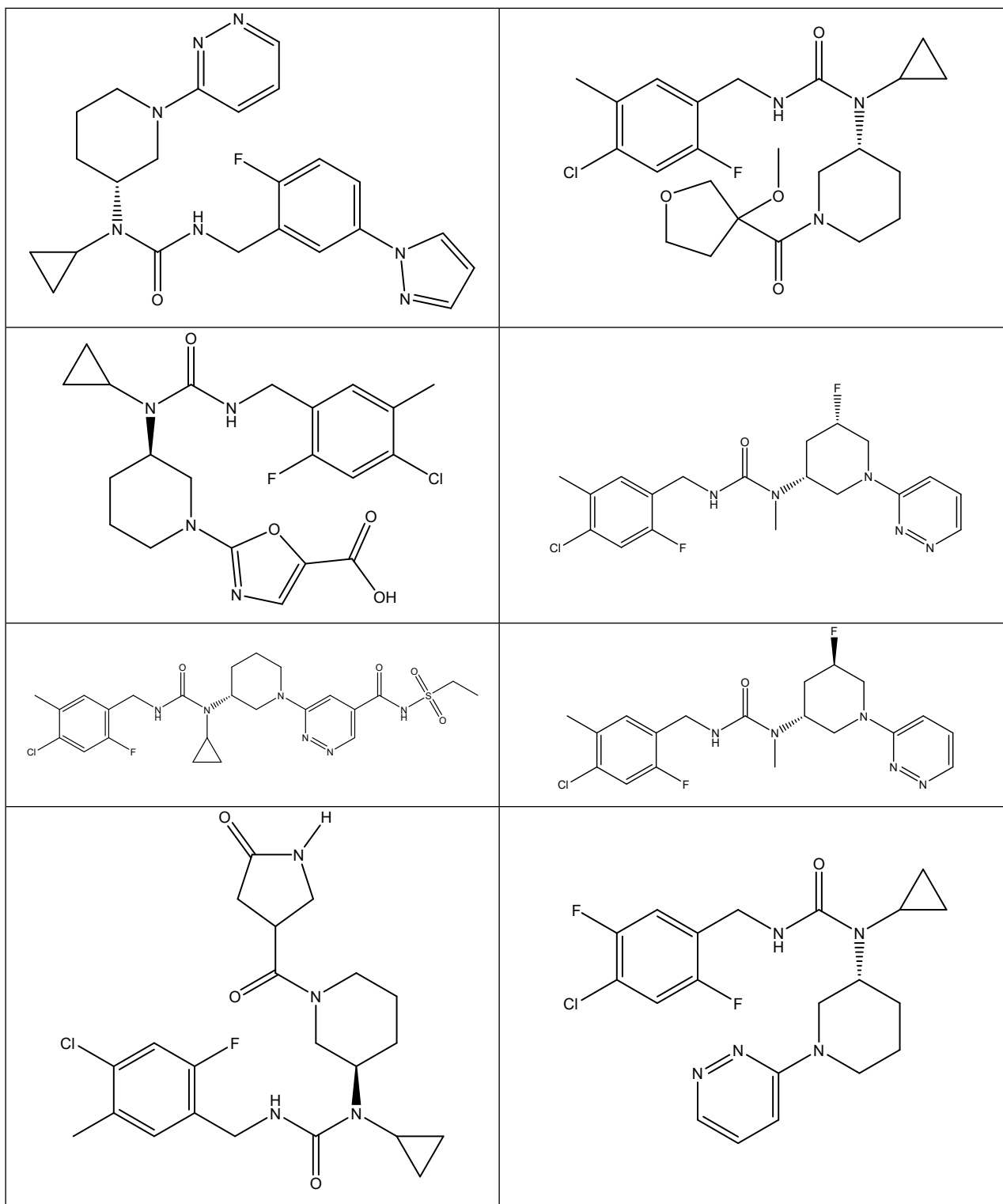
	
	
	
	
	

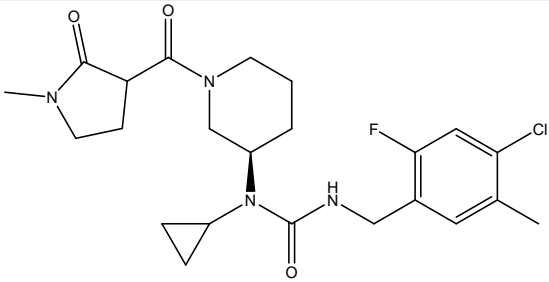
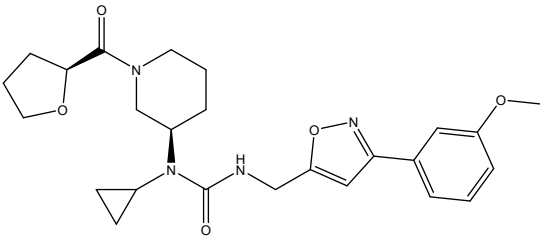
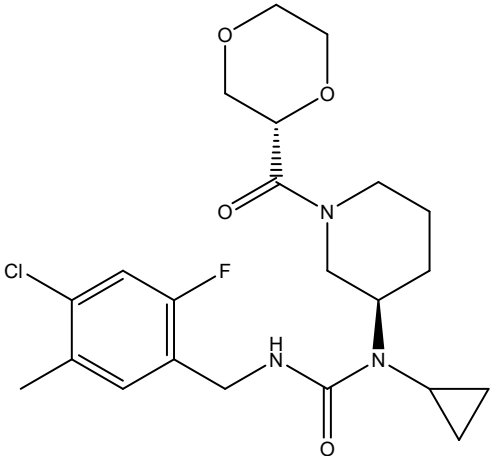
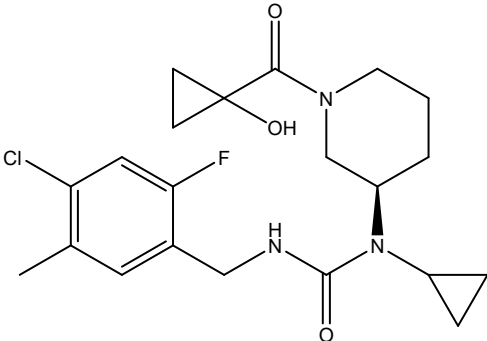
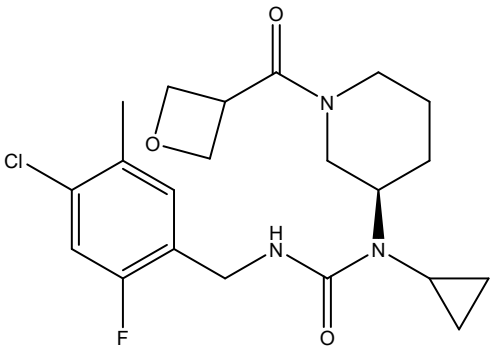
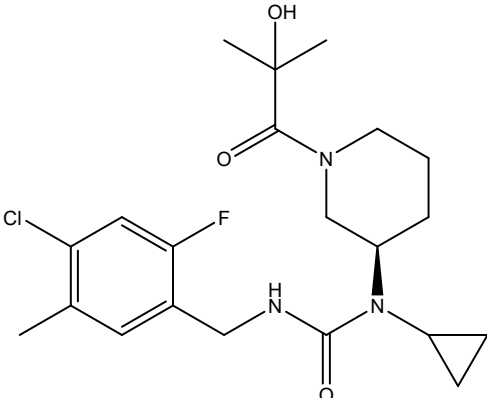
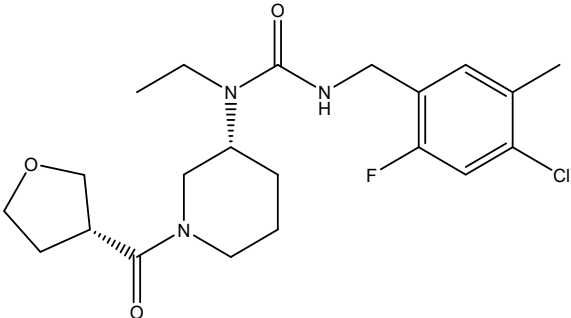
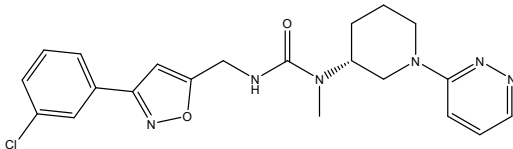
En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona de la siguiente Tabla 2:

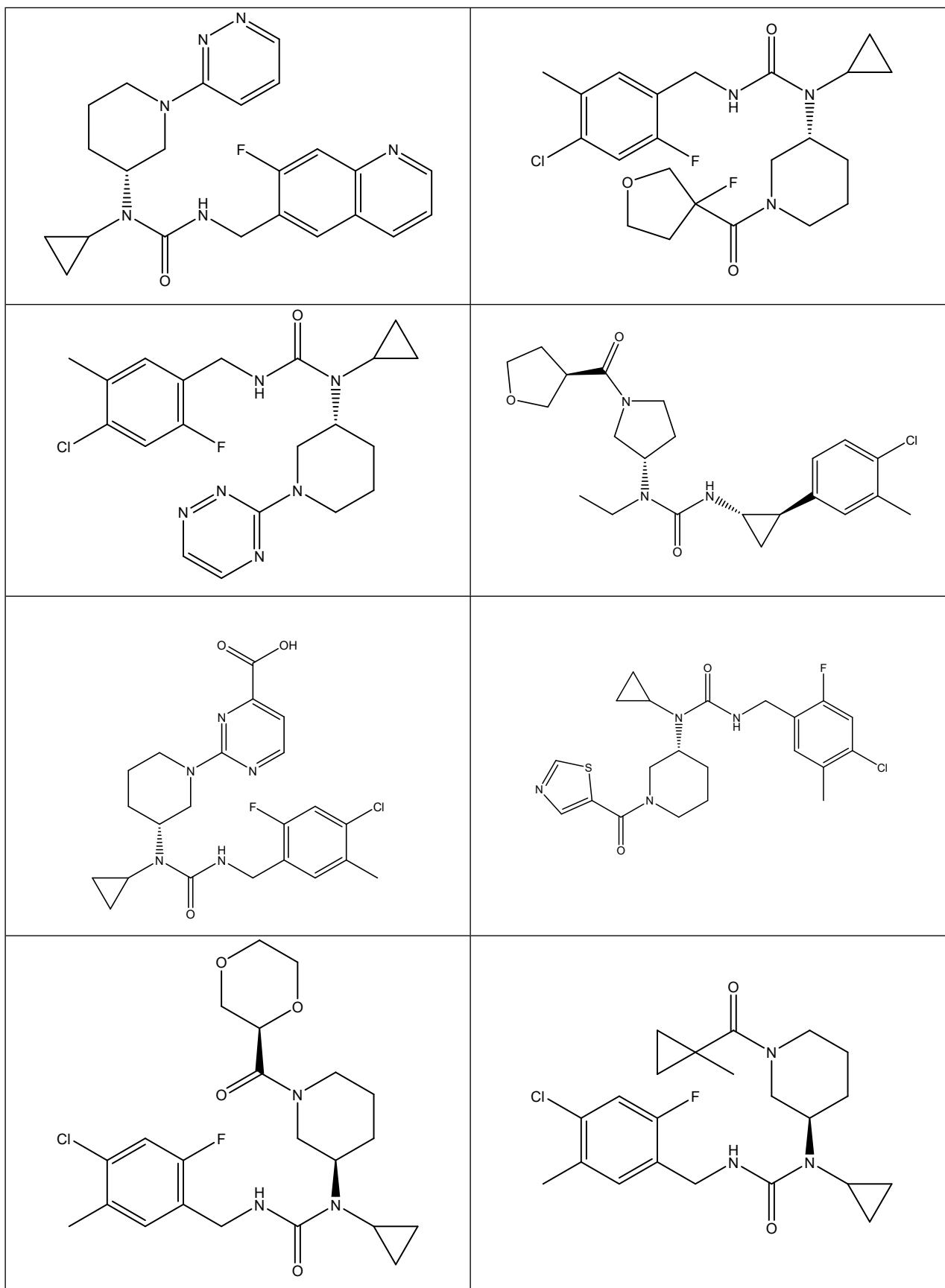
Tabla 2.

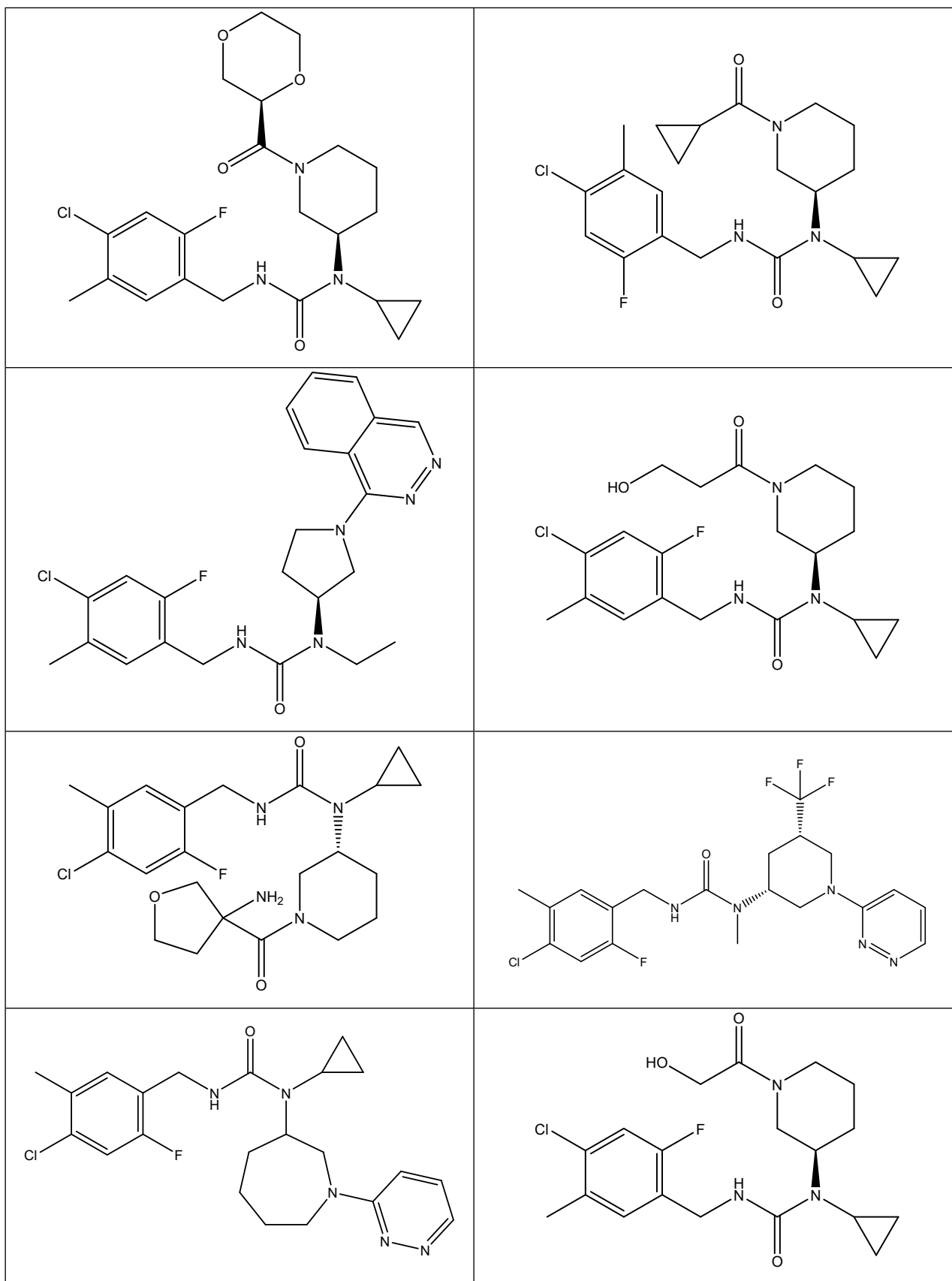
	
---	--

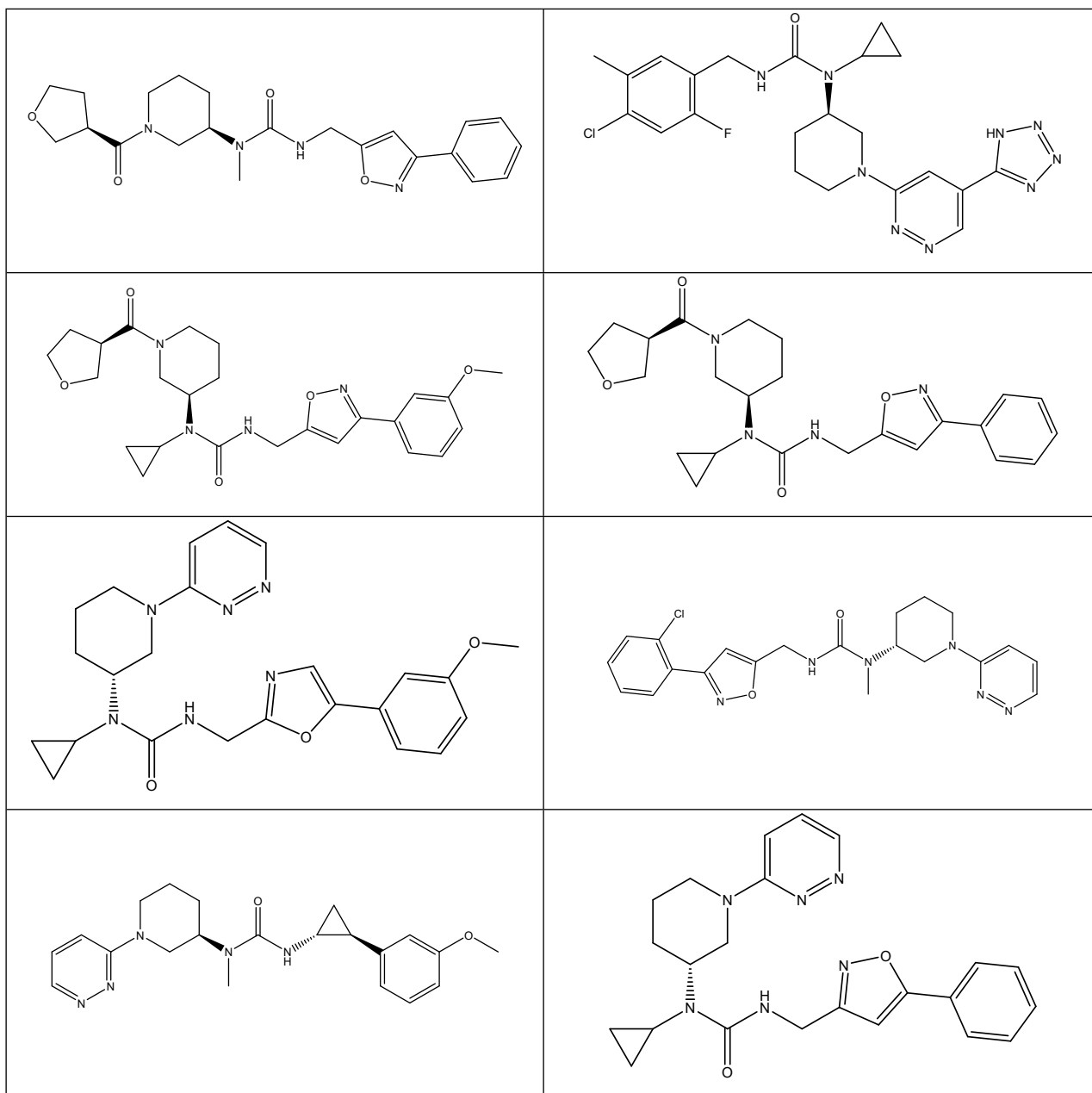


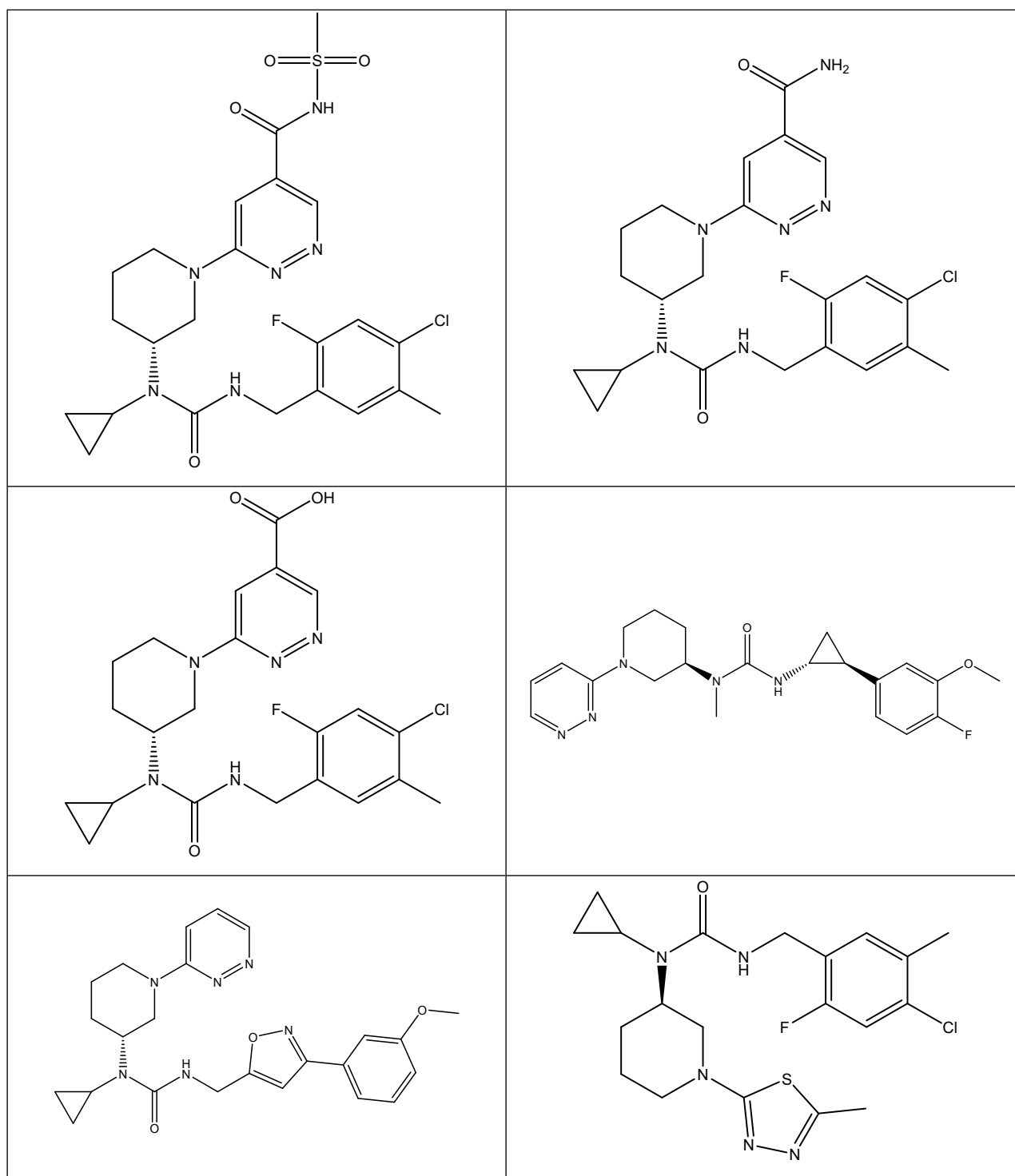


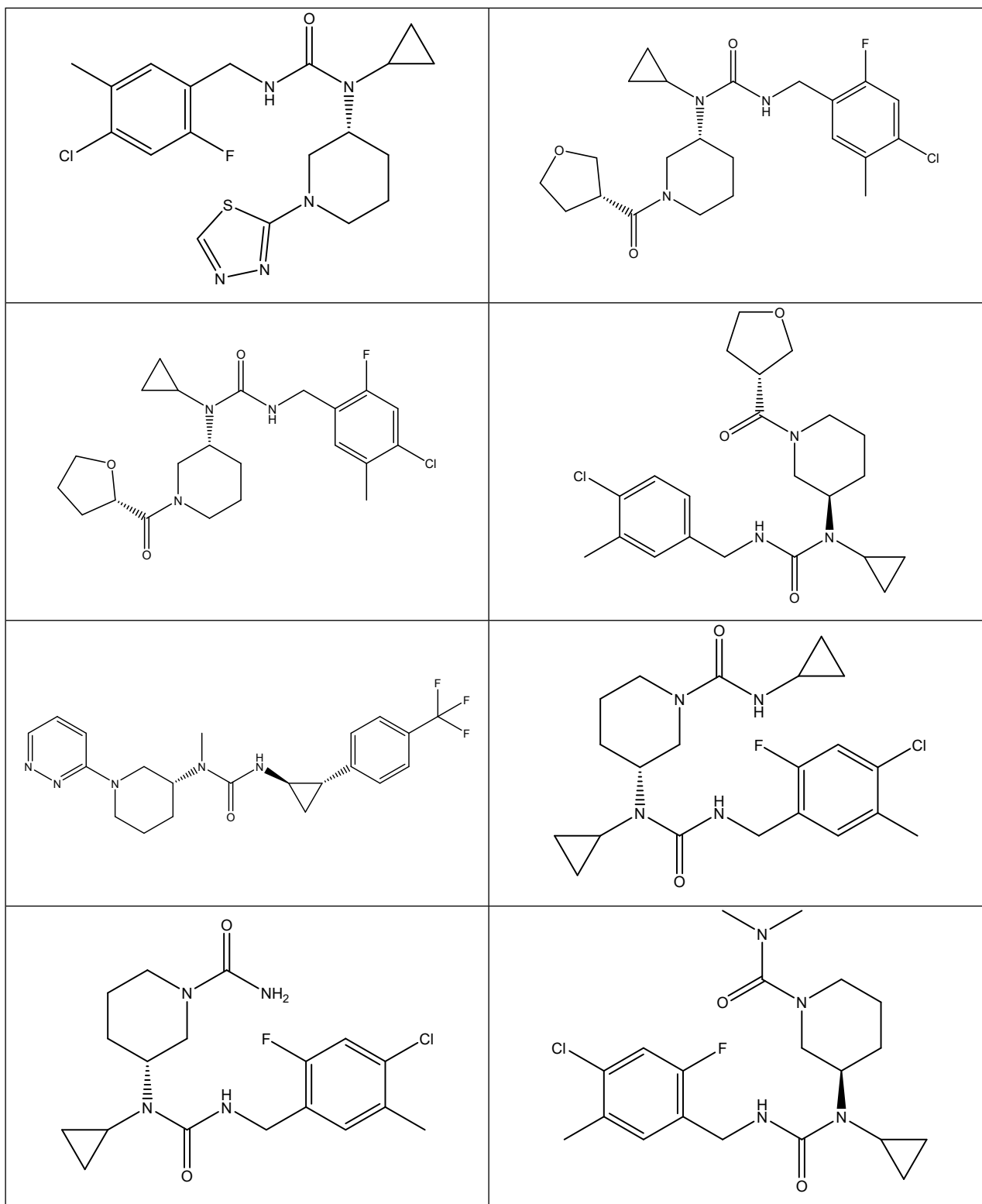
	
	
	
	

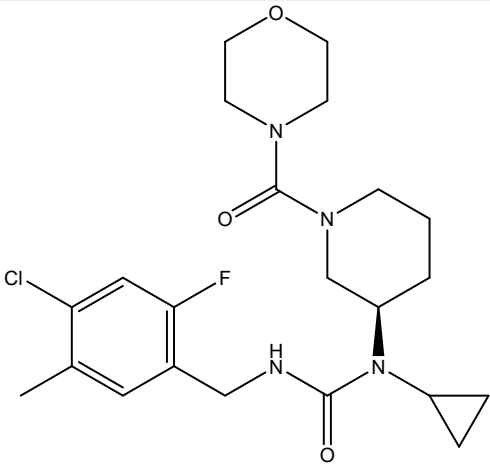
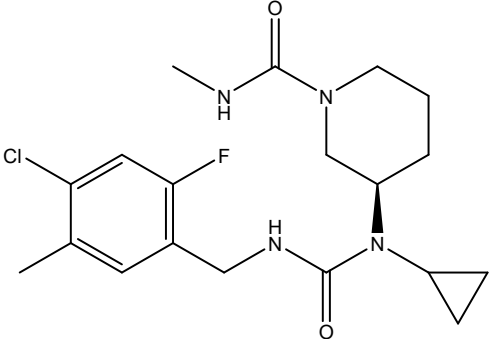
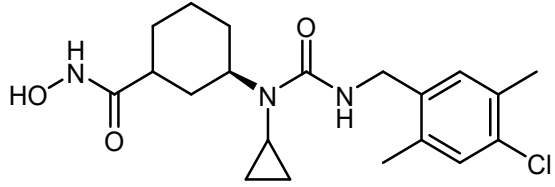
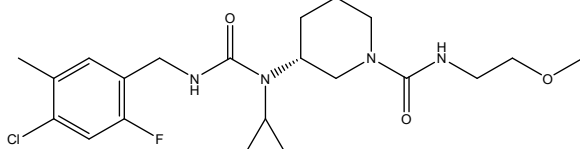
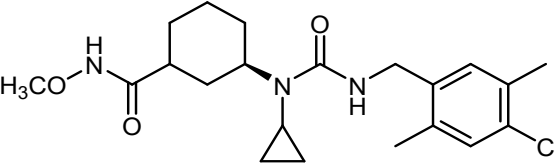
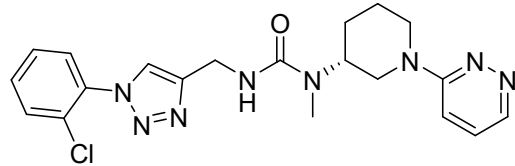
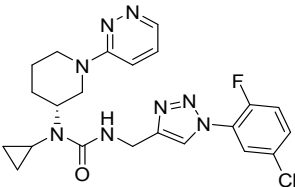
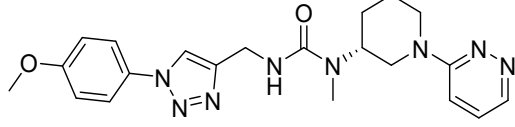
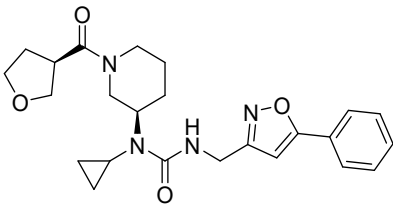
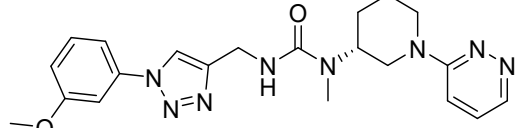
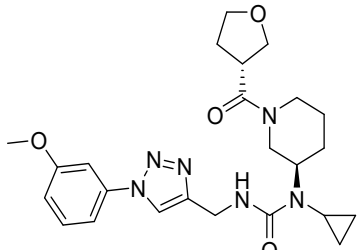
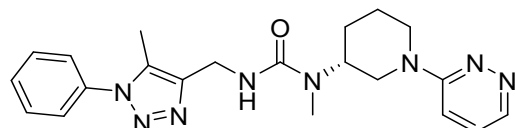


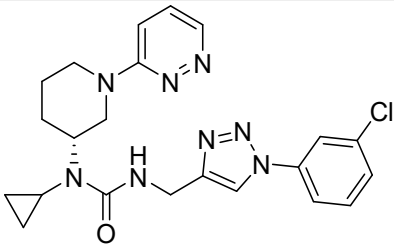
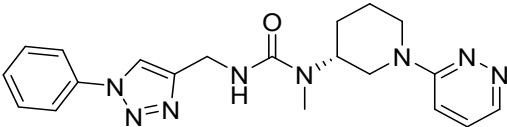
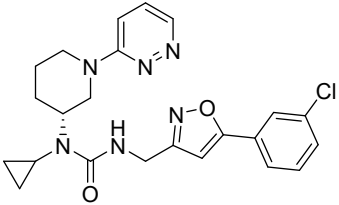
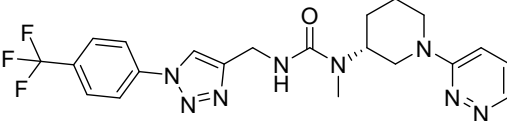






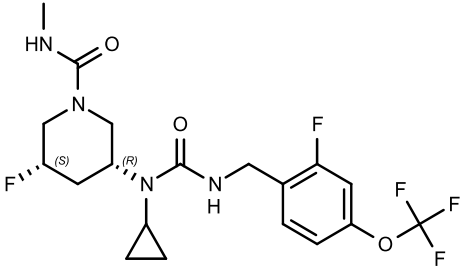
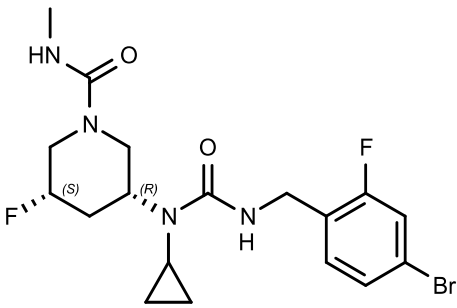
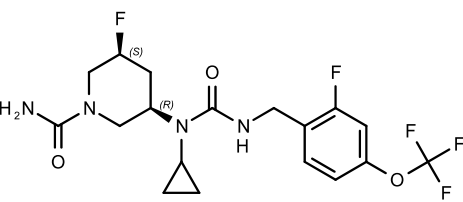
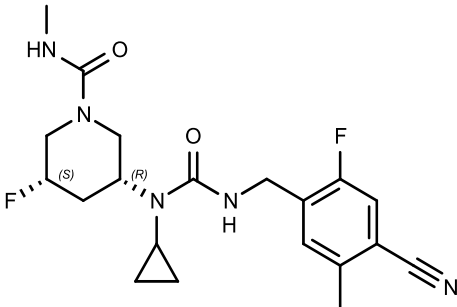
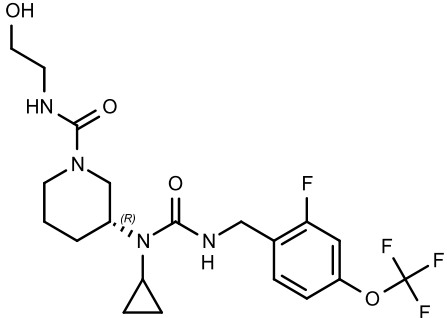
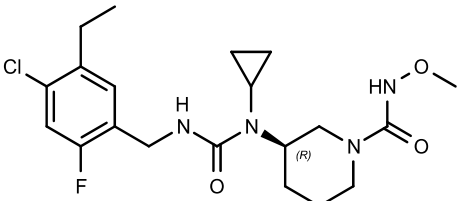


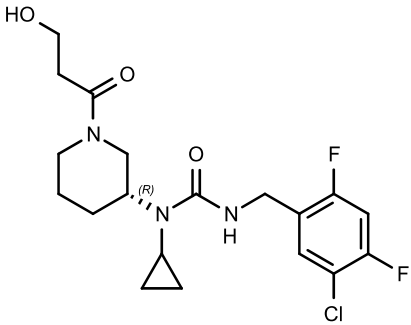
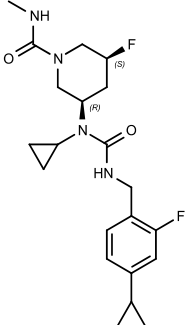
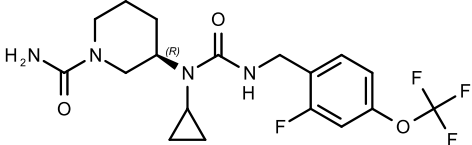
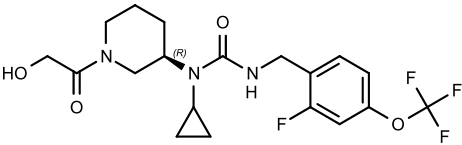
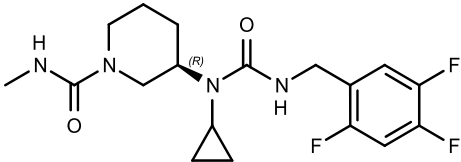
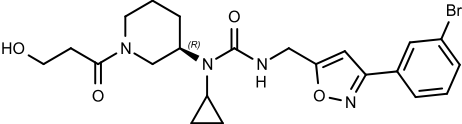
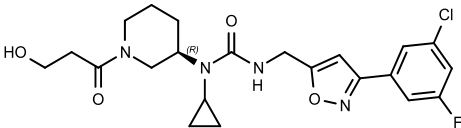
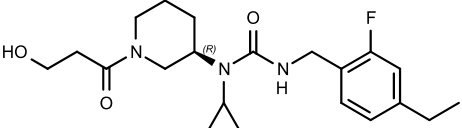
	
	
	
	
	
	

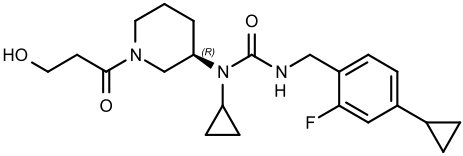
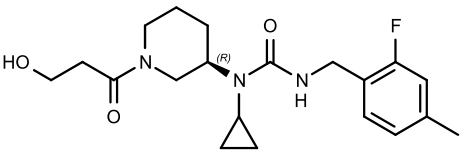
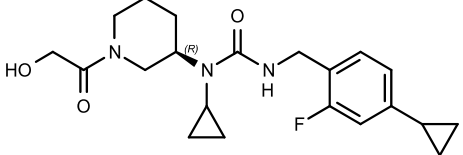
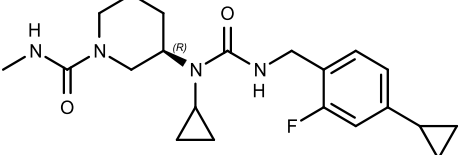
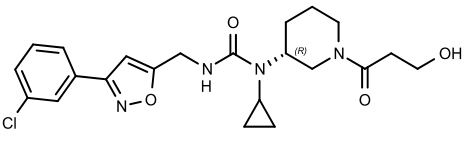
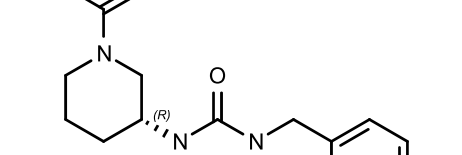
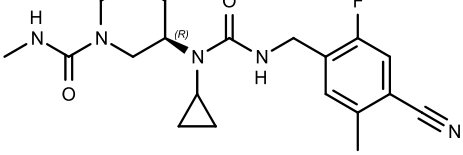
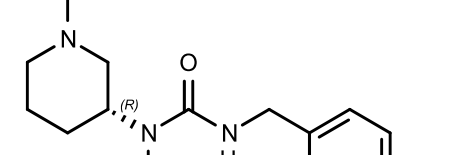
	
	

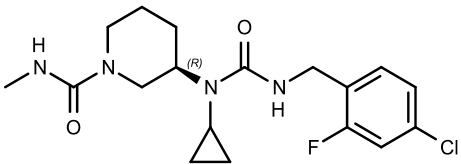
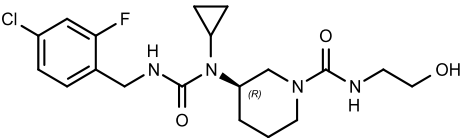
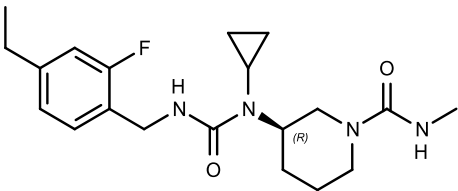
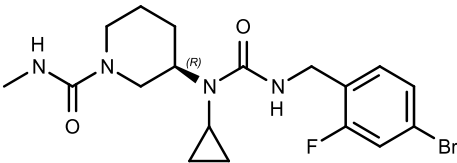
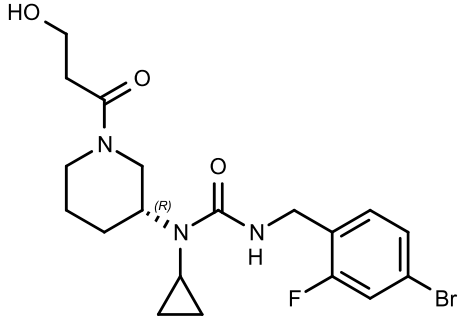
En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona de la siguiente Tabla 3:

Tabla 3.

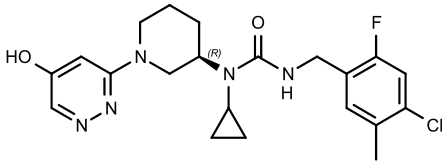
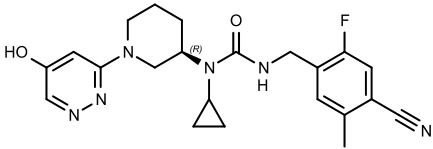
 Chemical structure of a piperidine derivative. The piperidine ring has a hydroxyethyl amide group (-CH₂CH₂OH) attached to the nitrogen. The 2-position of the piperidine ring is substituted with a cyclopropyl amide group (-C(=O)NH-cyclopropyl). The 4-position of the piperidine ring is substituted with a 2-chloro-3,5-difluorophenyl group via an amide linkage (-C(=O)NH-CH₂-C₆H₃(F)₂(Cl)).	 Chemical structure of a piperidine derivative. The piperidine ring has a methyl amide group (-CH₃CH₂OH) attached to the nitrogen. The 2-position of the piperidine ring is substituted with a cyclopropyl amide group (-C(=O)NH-cyclopropyl). The 4-position of the piperidine ring is substituted with a 4-cyclopropyl-2-fluorophenyl group via an amide linkage (-C(=O)NH-CH₂-C₆H₄(F)(cyclopropyl)).
 Chemical structure of a piperidine derivative. The piperidine ring has a primary amide group (-CH₂CH₂OH) attached to the nitrogen. The 2-position of the piperidine ring is substituted with a cyclopropyl amide group (-C(=O)NH-cyclopropyl). The 4-position of the piperidine ring is substituted with a 4-(trifluoromethoxy)-2-fluorophenyl group via an amide linkage (-C(=O)NH-CH₂-C₆H₃(F)(OCF₃)).	 Chemical structure of a piperidine derivative. The piperidine ring has a hydroxyethyl amide group (-CH₂CH₂OH) attached to the nitrogen. The 2-position of the piperidine ring is substituted with a cyclopropyl amide group (-C(=O)NH-cyclopropyl). The 4-position of the piperidine ring is substituted with a 4-(trifluoromethoxy)-2-fluorophenyl group via an amide linkage (-C(=O)NH-CH₂-C₆H₃(F)(OCF₃)).
 Chemical structure of a piperidine derivative. The piperidine ring has a methyl amide group (-CH₃CH₂OH) attached to the nitrogen. The 2-position of the piperidine ring is substituted with a cyclopropyl amide group (-C(=O)NH-cyclopropyl). The 4-position of the piperidine ring is substituted with a 2,4,6-trifluorophenyl group via an amide linkage (-C(=O)NH-CH₂-C₆H₃(F)₃).	 Chemical structure of a piperidine derivative. The piperidine ring has a hydroxyethyl amide group (-CH₂CH₂OH) attached to the nitrogen. The 2-position of the piperidine ring is substituted with a cyclopropyl amide group (-C(=O)NH-cyclopropyl). The 4-position of the piperidine ring is substituted with a 4-bromophenyl group via a furan ring linkage (-C(=O)NH-CH₂-furan-C₆H₄(Br)).
 Chemical structure of a piperidine derivative. The piperidine ring has a hydroxyethyl amide group (-CH₂CH₂OH) attached to the nitrogen. The 2-position of the piperidine ring is substituted with a cyclopropyl amide group (-C(=O)NH-cyclopropyl). The 4-position of the piperidine ring is substituted with a 4-chloro-2-fluorophenyl group via a furan ring linkage (-C(=O)NH-CH₂-furan-C₆H₃(F)(Cl)).	 Chemical structure of a piperidine derivative. The piperidine ring has a hydroxyethyl amide group (-CH₂CH₂OH) attached to the nitrogen. The 2-position of the piperidine ring is substituted with a cyclopropyl amide group (-C(=O)NH-cyclopropyl). The 4-position of the piperidine ring is substituted with a 4-ethyl-2-fluorophenyl group via an amide linkage (-C(=O)NH-CH₂-C₆H₄(F)(CH₂CH₃)).

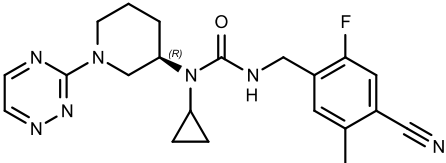
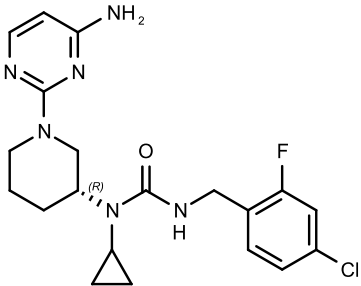
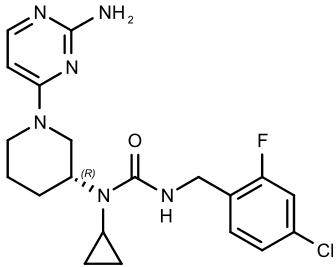
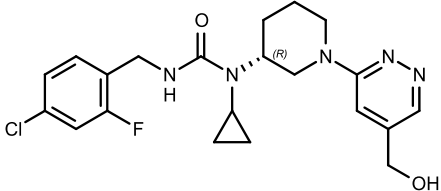
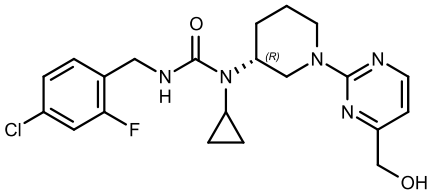
 Chemical structure of a piperidine derivative. The piperidine ring has a (R)-cyclopropyl group at position 2 and a 4-(cyclopropylmethyl)-2-fluorophenyl group at position 4. The piperidine nitrogen is substituted with a 3-hydroxypropyl group.	 Chemical structure of a piperidine derivative. The piperidine ring has a (R)-cyclopropyl group at position 2 and a 3-fluorophenyl group at position 4. The piperidine nitrogen is substituted with a 3-hydroxypropyl group.
 Chemical structure of a piperidine derivative. The piperidine ring has a (R)-cyclopropyl group at position 2 and a 4-(cyclopropylmethyl)-2-fluorophenyl group at position 4. The piperidine nitrogen is substituted with a 3-hydroxypropyl group.	 Chemical structure of a piperidine derivative. The piperidine ring has a (R)-cyclopropyl group at position 2 and a 4-(cyclopropylmethyl)-2-fluorophenyl group at position 4. The piperidine nitrogen is substituted with a 3-hydroxypropyl group.
 Chemical structure of a piperidine derivative. The piperidine ring has a (R)-cyclopropyl group at position 2 and a 4-(cyclopropylmethyl)-2-fluorophenyl group at position 4. The piperidine nitrogen is substituted with a 3-hydroxypropyl group.	 Chemical structure of a piperidine derivative. The piperidine ring has a (R)-cyclopropyl group at position 2 and a 4-(cyclopropylmethyl)-2-fluorophenyl group at position 4. The piperidine nitrogen is substituted with a 3-hydroxypropyl group.
 Chemical structure of a piperidine derivative. The piperidine ring has a (R)-cyclopropyl group at position 2 and a 4-(cyclopropylmethyl)-2-fluorophenyl group at position 4. The piperidine nitrogen is substituted with a 3-hydroxypropyl group.	 Chemical structure of a piperidine derivative. The piperidine ring has a (R)-cyclopropyl group at position 2 and a 4-(cyclopropylmethyl)-2-fluorophenyl group at position 4. The piperidine nitrogen is substituted with a 3-hydroxypropyl group.

En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona de la siguiente Tabla 4:

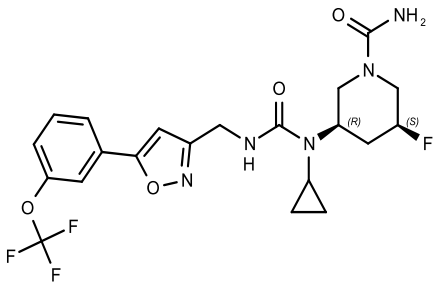
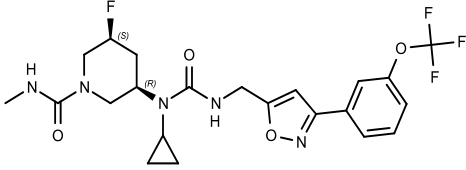
Tabla 4

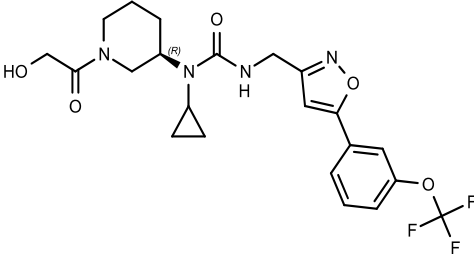
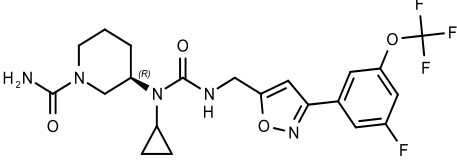
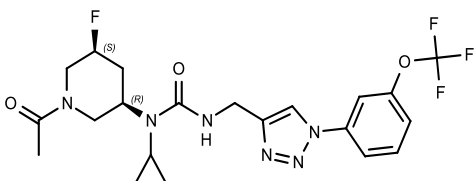
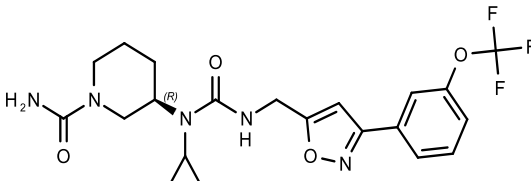
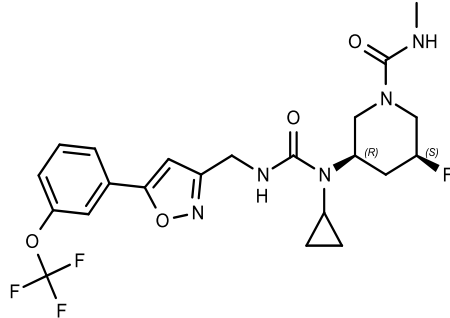
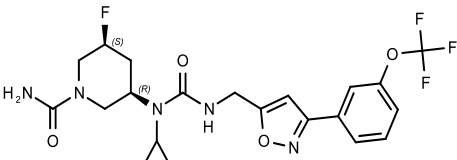
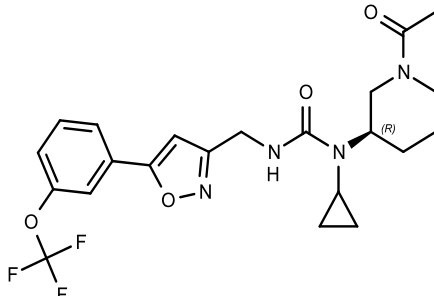
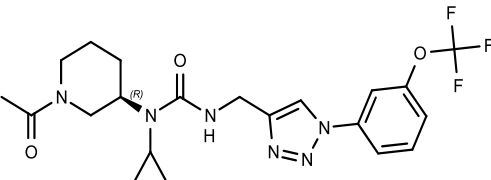
	
---	--

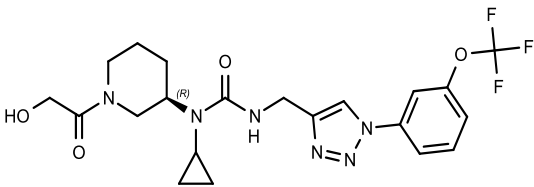
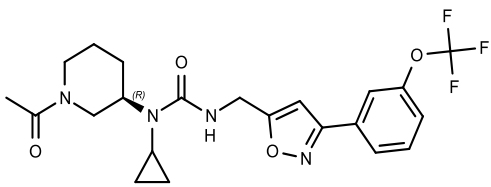
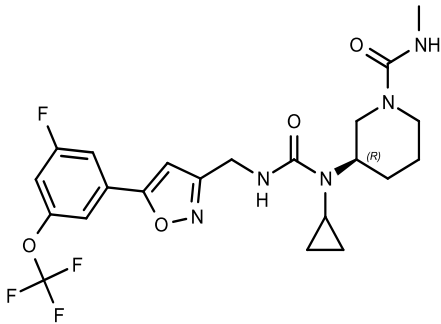
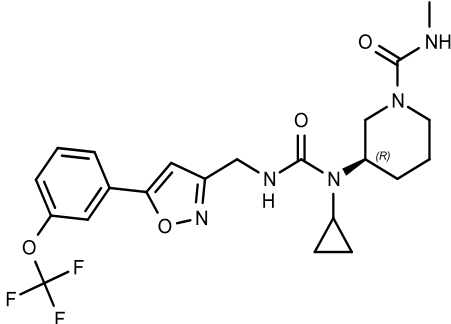
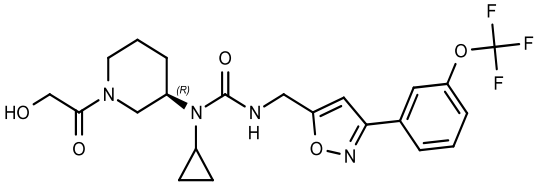
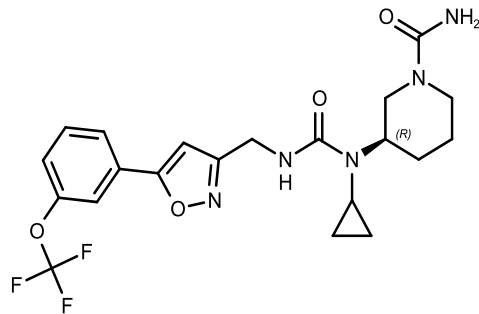
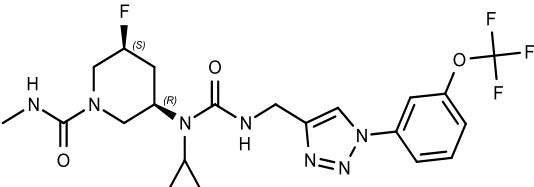
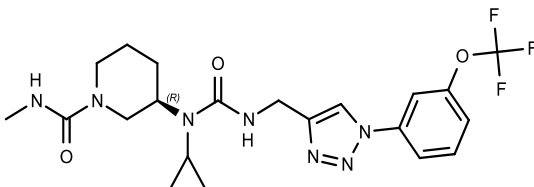
	
	
	

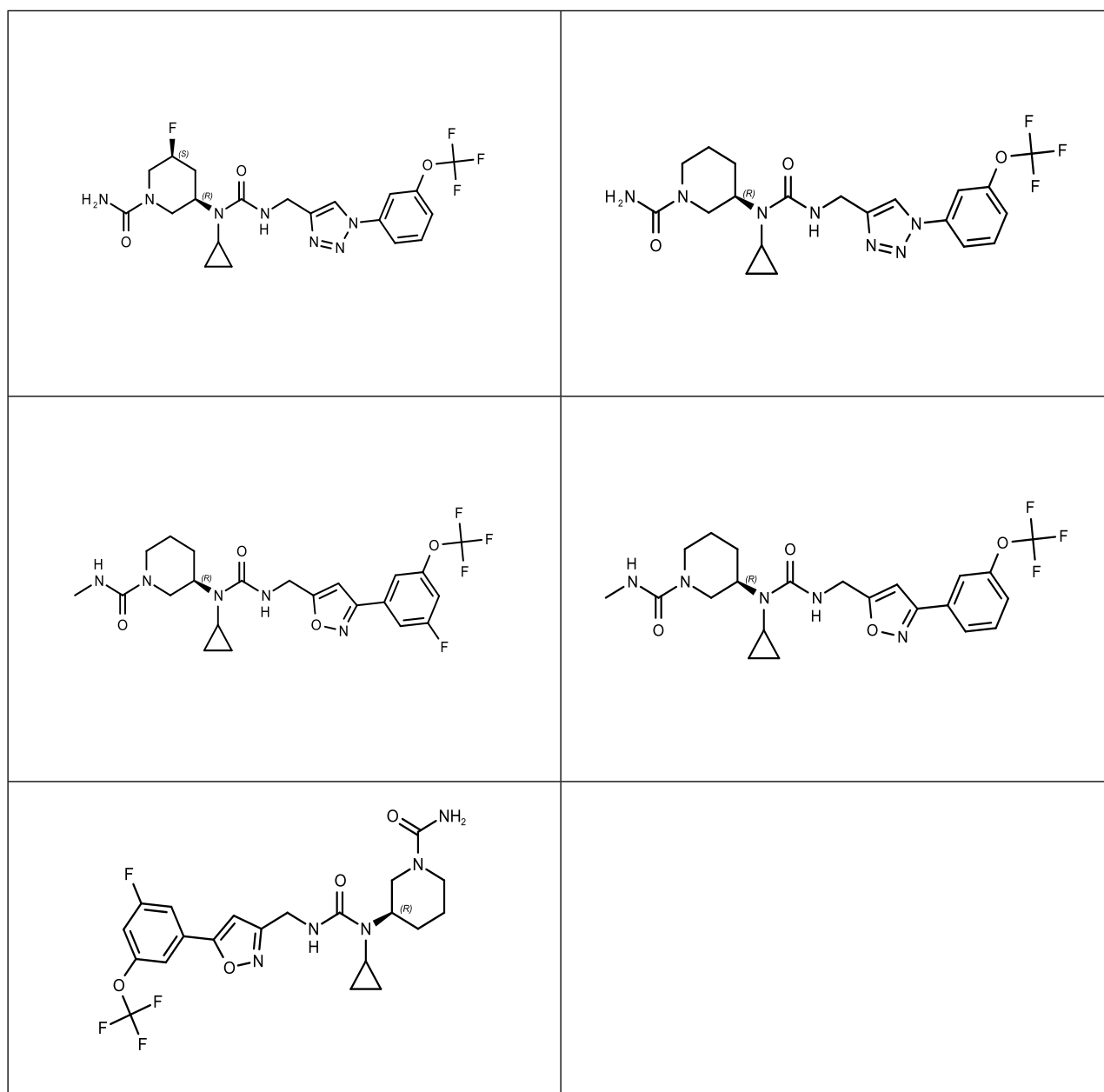
En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona de la siguiente Tabla 5:

Tabla 5

	
---	--



En algunas formas de realización, los compuestos son atropoisómeros. Adicionalmente, a menos que se defina de otra manera, las estructuras representadas en la presente también pretenden incluir compuestos que solamente difieren en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos producidos mediante el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C - o ^{14}C , se encuentran dentro del alcance de esta invención. Dichos compuestos son de utilidad, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, en el caso de la variable R^1 , el $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilo o el $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilo convenientemente se puede deuteroar (por ejemplo, $-\text{CD}_3$, $-\text{OCD}_3$).

También se puede marcar radioactivamente cualquier compuesto de la invención para la preparación de un agente radiofarmacéutico.

Métodos de tratamiento

5 Un aspecto de la invención provee compuestos, composiciones y métodos que son de utilidad para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno asociado con niveles de aminoácidos anormales mediante la modulación del transporte de SLC6A19.

Otro aspecto de la invención se relaciona con métodos para modular el transporte de SLC6A19 en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

10 Otro aspecto de la invención se relaciona con métodos para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno asociado con un defecto genético en la fenilalanina hidroxilasa en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

15 En algunas formas de realización, la invención se relaciona con métodos para tratar o prevenir la fenilcetonuria en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

En algunas formas de realización, la invención se relaciona con métodos para tratar o prevenir una hiperfenilalaninemia en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

20 En algunas formas de realización, el compuesto reduce los niveles sistémicos de fenilalanina en el sujeto.

En algunas formas de realización, la invención se relaciona con métodos para tratar o prevenir una tirosinemia (Tipo I, II o III) en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

25 En algunas formas de realización, el compuesto reduce los niveles sistémicos de glicina en el sujeto.

30 En algunas formas de realización, la invención se relaciona con métodos para tratar o prevenir una acidemia isovalérica, una acidemia metilmalónica, una acidemia propiónica, una enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, una deficiencia de DNAJC12, trastornos del ciclo de la urea o una hiperamonemia en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos divulgados, el compuesto modula la SLC6A19 en el sujeto.

En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos divulgados, el compuesto

inhibe la SLC6A19 en el sujeto.

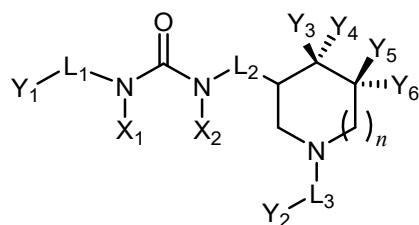
En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos divulgados, el compuesto modula el transporte de SLC6A19 en el sujeto.

5 En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos divulgados, el compuesto inhibe el transporte de SLC6A19 en el sujeto.

En algunas formas de realización, el compuesto reduce los niveles sistémicos de un aminoácido en el sujeto.

10 En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos divulgados el sujeto es un mamífero. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos divulgados, el mamífero es un ser humano.

En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos, el compuesto de Fórmula (I) se define como:



15 (I)

donde:

n es 0, 1, o 2;

L_1 está ausente o se selecciona entre –alquil–, –hidroxialquil–, –cicloalquil–, y –heteroaril–
 CH_2 –;

20 L_2 está ausente o es – CH_2 –;

L_3 está ausente o es – $C(O)$ –;

X_1 y X_2 se seleccionan en forma independiente entre –H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquil–cicloalquilo, y heterociclilo; con la salvedad de que X_1 y X_2 no son ambos –H;

Y_1 se selecciona entre arilo y heteroarilo;

25 Y_2 se selecciona entre alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alcoxialquilo, hidroxialquilo, aralquilo, hetaralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, – $NH(Y_2')$, y – $N(Y_2'')_2$;

Y_2' se selecciona entre –H, –OH, alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, y cicloalquilo;

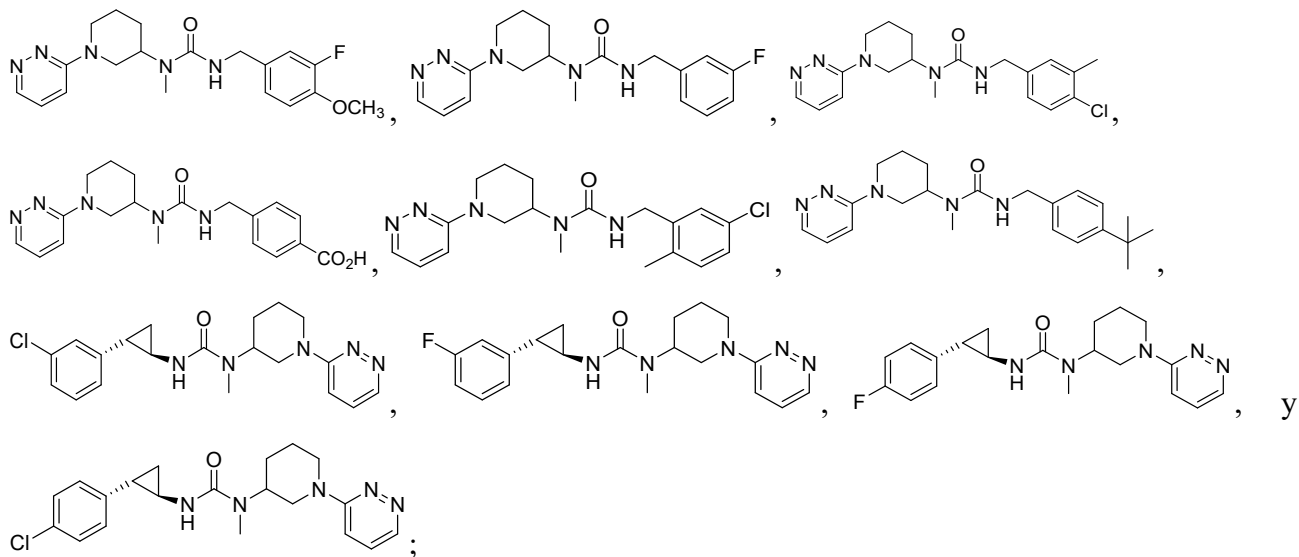
cada Y_2'' es alquilo, o ambas instancias se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidas para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros;

Y₃, Y₄, Y₅, y Y₆ se seleccionan en forma independiente entre -H, -OH, haluro, alquilo, haloalquilo, y alcoxi; con la salvedad de que Y₃ y Y₄ o Y₅ y Y₆ no son ambos -OH,

o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

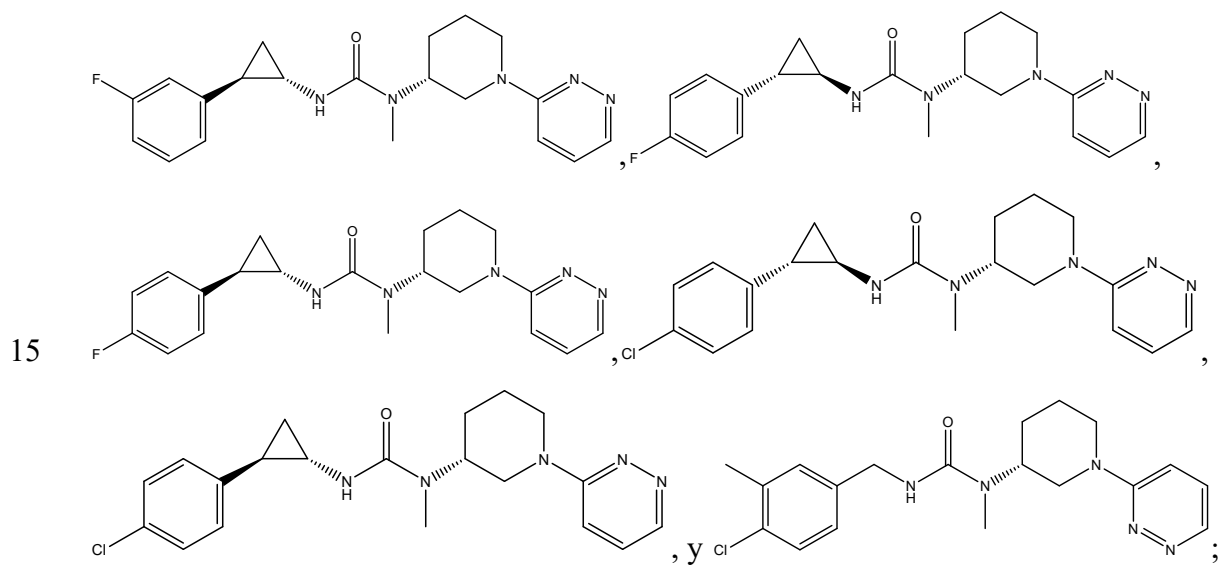
En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos, el compuesto se

5 selecciona entre:



o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos, el compuesto se selecciona entre:



o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos, el compuesto se selecciona entre la estructura de cualquiera de los compuestos mencionados en la Tabla 1.

En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos, el compuesto se selecciona entre la estructura de cualquiera de los compuestos mencionados en la Tabla 2.

En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos, el compuesto se selecciona entre la estructura de cualquiera de los compuestos mencionados en la Tabla 3.

5 En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos, el compuesto se selecciona entre la estructura de cualquiera de los compuestos mencionados en la Tabla 4.

En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos, el compuesto se selecciona entre la estructura de cualquiera de los compuestos mencionados en la Tabla 5.

Composiciones farmacéuticas, rutas de administración y dosificación

10 En determinadas formas de realización, la invención está dirigida a una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas formas de realización, la composición farmacéutica comprende una pluralidad de compuestos de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 En determinadas formas de realización, una composición farmacéutica de la invención comprende además por lo menos un agente farmacéuticamente activo adicional distinto de un compuesto de la invención. Dicho por lo menos un agente farmacéuticamente activo adicional puede ser un agente de utilidad en el tratamiento de una lesión por isquemia-reperfusión.

20 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar mediante combinación de uno o más compuestos de la invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales.

25 Tal como se indicó precedentemente, una “cantidad eficaz” se refiere a cualquier cantidad que sea suficiente para lograr un efecto biológico deseado. En combinación con las descripciones provistas en la presente, mediante elección entre los diversos compuestos activos y consideración de factores tales como la potencia, biodisponibilidad relativa, peso corporal del paciente, severidad de los efectos secundarios adversos y el modo de administración, se puede planificar un régimen profiláctico o terapéutico eficiente que no cause una toxicidad indeseada sustancial y aún sea eficaz para tratar al sujeto en particular. La cantidad eficaz para cualquier aplicación particular puede variar dependiendo de factores tales como la enfermedad o condición a tratar, el compuesto particular de la invención que será administrada, el tamaño del sujeto y/o la severidad de la enfermedad o condición. Un experto en la materia puede determinar empíricamente la cantidad 30 eficaz de un compuesto particular de la invención y/u otro agente terapéutico sin necesidad de una experimentación desmedida. Se puede usar una dosis máxima, es decir, la dosis más alta segura de acuerdo con el buen juicio médico. Se pueden contemplar múltiples dosis por día para alcanzar

niveles sistémicos apropiados de los compuestos. Los niveles sistémicos apropiados se pueden determinar, por ejemplo, mediante medición del nivel en plasma pico o sostenido del fármaco en el paciente. Los términos “dosis” y “dosificación” se utilizan indistintamente en la presente.

En determinadas formas de realización, la administración intravenosa de un compuesto típicamente puede comprender entre 0,1 mg/kg/día y 20 mg/kg/día. En una forma de realización, la administración intravenosa de un compuesto típicamente puede comprender entre 0,1 mg/kg/día y 2 mg/kg/día. En una forma de realización, la administración intravenosa de un compuesto típicamente puede comprender entre 0,5 mg/kg/día y 5 mg/kg/día. En una forma de realización, la administración intravenosa de un compuesto típicamente puede comprender entre 1 mg/kg/día y 20 mg/kg/día. En una forma de realización, la administración intravenosa de un compuesto típicamente puede comprender entre 1 mg/kg/día y 10 mg/kg/día.

En general, las dosis orales diarias de un compuesto para sujetos humanos comprenderán entre aproximadamente 0,01 miligramos/kg por día y 1000 miligramos/kg por día. Se espera que las dosis orales en el rango de entre 0,5 y 50 miligramos/kg, en una o más administraciones por día, permitirán obtener resultados terapéuticos. La dosificación se puede ajustar apropiadamente para alcanzar los niveles deseados, locales o sistémicos, del fármaco, dependiendo del modo de administración. Por ejemplo, se espera que una administración intravenosa comprenderá una dosis entre un orden a varios órdenes de magnitud más bajos por día. En el caso que la respuesta en un sujeto sea insuficiente a tales dosis, se pueden emplear dosis aún más altas (o dosis más altas eficaces por una ruta de administración diferente, más localizada) hasta el grado que lo permita la tolerancia del paciente. Se contemplan múltiples dosis por día para alcanzar niveles sistémicos apropiados del compuesto.

Para cualquier compuesto descrito en la presente, la cantidad terapéuticamente eficaz se puede determinar inicialmente a partir de ensayos en modelos de animales. Una dosis terapéuticamente eficaz también se puede determinar a partir de datos en humanos para los compuestos que fueron evaluados en humanos y para los compuestos que son conocidos por presentar actividades farmacológicas similares, tal como otros agentes activos relacionados. Pueden ser necesarias dosis más altas para una administración parenteral. La dosis aplicada se puede ajustar en base a la biodisponibilidad relativa y la potencia del compuesto administrado. El ajuste de la dosis para lograr una eficacia máxima en humanos, basado en los métodos descritos precedentemente y en otros métodos que son bien conocidos en la técnica, es propio de la capacidad de un especialista con experiencia.

Las formulaciones de la invención se pueden administrar en soluciones farmacéuticamente

aceptables, que rutinariamente pueden contener concentraciones farmacéuticamente aceptables de sales, agentes amortiguadores, conservantes, vehículos compatibles, adyuvantes y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos.

5 Para su uso en una terapia, una cantidad eficaz del compuesto se puede administrar a un sujeto mediante cualquier modo que suministre el compuesto a la superficie deseada. La administración de una composición farmacéutica se puede efectuar mediante cualquier medio conocido por el especialista. Las rutas de administración incluyen, pero en un sentido no taxativo, una ruta intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intravesical (vejiga urinaria), oral, subcutánea, inyección directa (por ejemplo, en un tumor o absceso), mucosa (por ejemplo, tópica en el ojo),
10 inhalación y tópica.

Para las rutas de administración intravenosa y otras rutas parenterales, un compuesto de la invención se puede formular como una preparación liofilizada, como una preparación liofilizada del compuesto activo intercalado o encapsulado en liposomas, como un complejo lipídico en una suspensión acuosa, o como un complejo de sales. Las formulaciones liofilizadas generalmente se
15 reconstituyen en una solución acuosa adecuada, por ejemplo, en agua estéril o salina, poco antes de su administración.

Para la administración oral, los compuestos se pueden formular fácilmente combinando los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la materia. Dichos vehículos permiten formular los compuestos de la invención como comprimidos, píldoras,
20 grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones, suspensiones espesas, etcétera, para su ingestión por vía oral por un sujeto a tratar. Los preparados farmacéuticos para uso oral se pueden obtener con un excipiente sólido, opcionalmente por molienda de la mezcla resultante y procesamiento de la mezcla de gránulos, después de agregar los auxiliares adecuados, si se deseara, para obtener núcleos de grageas o comprimidos. Los excipientes apropiados son, en particular,
25 rellenos tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparados de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden agregar agentes desintegrantes, como por ejemplo, polivinilpirrolidona entrecruzada, agar o ácido algínico o una sal de los mismos tal
30 como alginato de sodio. Opcionalmente, las formulaciones orales también se pueden formular en salina o en soluciones amortiguadoras, por ejemplo EDTA, para neutralizar las condiciones internas de acidez o se pueden administrar sin ningún vehículo.

También se contemplan específicamente las formas de dosificación orales del componente o

de los componentes precedentes. Dicho componente o componentes se pueden modificar químicamente para que la administración oral del derivado sea eficaz. En general, la modificación química contemplada es la unión de por lo menos una unidad a la propia molécula del componente, donde dicha unidad permite (a) la inhibición de una hidrólisis ácida; y (b) la captación hacia el torrente sanguíneo desde el estómago o intestino. También se desea un aumento en la estabilidad global del componente o de los componentes y un aumento del tiempo en circulación en el cuerpo. Los ejemplos de dichas unidades incluyen: polietilenglicol, copolímeros de etilenglicol y propilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, alcohol polivinílico, polipirrolidona y poliprolina. Abuchowski y Davis, "Soluble Polymer-Enzyme Adducts", en: *Enzymes as Drugs*, Hocenberg y Roberts, eds., Wiley-Interscience, Nueva York, N.Y., páginas 367-383 (1981); Newmark y col., *J Appl Biochem* 4: 185-9 (1982). Otros polímeros que se podrían usar son poli-1,3-dioxolano y poli-1,3,6-tioxocano. Para el uso farmacéutico, como se indicó precedentemente, son adecuadas las unidades de polietilenglicol.

En el caso del componente (o un derivado), la ubicación de la liberación puede ser el estómago, el intestino delgado (duodeno, yeyuno o íleo) o el intestino grueso. El experto en la materia dispone de formulaciones que no se disolverán en el estómago, sino que liberarán el material en el duodeno o en otra parte en el intestino. Preferiblemente, la liberación evitará los efectos perjudiciales del entorno del estómago, ya sea mediante protección del compuesto de la invención (o un derivado) o mediante liberación del material biológicamente activo más allá del entorno del estómago, tal como en el intestino.

Para asegurar una resistencia gástrica completa resulta esencial un recubrimiento impermeable a un pH de por lo menos 5,0. Los ejemplos de los ingredientes inertes más comunes que se usan como recubrimientos entéricos comprenden acetato de celulosa trimelitato (CAT), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), HPMCP 50, HPMCP 55, ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), Eudragit L30D, Aquateric, ftalato de acetato de celulosa (CAP), Eudragit L, Eudragit S y goma laca. Estos recubrimientos se pueden usar como películas mixtas.

También se puede usar un recubrimiento o mezcla de recubrimientos sobre comprimidos, que no están destinados a la protección contra el estómago. Este puede incluir recubrimientos de azúcar o recubrimientos que faciliten la deglución del comprimido. Las cápsulas pueden consistir en una cápsula dura (tal como de gelatina) para la administración de una sustancia terapéutica seca (por ejemplo, un polvo); para las formas líquidas, se puede usar una cápsula de gelatina blanda. El material de la cubierta de obleas [*cachets*] podría ser almidón espeso u otro papel comestible. En el caso de píldoras, pastillas, comprimidos moldeados o comprimidos triturados, se pueden usar

técnicas de masa húmeda.

El agente terapéutico se puede incluir en la formulación como multiparticulados finos en la forma de gránulos o pélets con un tamaño de partícula de aproximadamente 1 mm. La formulación del material para la administración de cápsulas también podría ser como un polvo, tapones
5 ligeramente comprimidos o aún como comprimidos. El agente terapéutico se podría preparar mediante compresión.

Se pueden incluir asimismo agentes colorantes y saborizantes. Por ejemplo, el compuesto de la invención (o un derivado) se puede formular (tal como mediante encapsulamiento en liposomas o microesferas) y luego puede estar contenido en un producto comestible, tal como una bebida
10 refrigerada que contiene agentes colorantes y saborizantes.

Se puede diluir o aumentar el volumen del agente terapéutico con un material inerte. Estos diluyentes podrán incluir carbohidratos, en especial manitol, α -lactosa, lactosa anhidra, celulosa, sacarosa, dextranos modificados y almidón. También se pueden usar algunas sales inorgánicas como rellenos incluyendo trifosfato de calcio, carbonato de magnesio y cloruro de sodio. Algunos
15 diluyentes disponibles comercialmente comprenden Fast-Flo, Emdex, STA-Rx 1500, Emcompress y Avicell.

Se pueden incluir desintegrantes en la formulación del agente terapéutico en una forma de dosificación sólida. Los materiales usados como desintegrantes incluyen, pero en un sentido no taxativo, almidón, inclusive el desintegrante comercial basado en almidón, Explotab. Se pueden
20 usar también almidón glicolato de sodio, Amberlite, carboximetilcelulosa de sodio, ultramilopectina, alginato de sodio, gelatina, cáscara de naranja, carboximetilcelulosa ácida, esponja natural y bentonita. Otras formas de los desintegrantes comprenden las resinas de intercambio catiónico insolubles. Se pueden usar gomas en polvo como desintegrantes y como aglutinantes y estos pueden incluir gomas en polvo, tales como agar, de Karaya o tragacanto. El ácido algínico y su sal de sodio
25 también son de utilidad como desintegrantes.

Los aglutinantes se pueden usar para mantener el agente terapéutico unido con el fin de formar un comprimido duro e incluyen materiales de productos naturales tales como acacia, tragacanto, almidón y gelatina. Otros incluyen metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC) y carboximetilcelulosa (CMC). Ambas polivinilpirrolidona (PVP) e hidroxipropilmetilcelulosa
30 (HPMC) se podrían usar en soluciones alcohólicas para granular el agente terapéutico.

Se puede incluir un agente antifricción en la formulación del agente terapéutico para impedir la adhesión durante el proceso de formulación. Se pueden usar lubricantes como una capa entre el agente terapéutico y la pared del molde, y pueden incluir, pero en un sentido no taxativo; ácido

esteárico incluyendo sus sales de magnesio y calcio, politetrafluoroetileno (PTFE), parafina líquida, aceites vegetales y ceras. También se pueden usar lubricantes solubles tales como laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, polietilenglicol de distintos pesos moleculares, Carbowax 4000 y 6000.

5 Se pueden agregar deslizantes que podrían mejorar las propiedades de fluidez del fármaco durante la formulación y para ayudar en el reordenamiento durante la compresión. Los deslizantes pueden incluir almidón, talco, silicio pirogénico y silicoaluminato hidratado.

10 Para ayudar en la disolución del agente terapéutico en el entorno acuoso se puede agregar un agente tensioactivo como agente humectante. Los agentes tensioactivos pueden incluir detergentes aniónicos tales como laurilsulfato de sodio, sulfosuccinato de dioctilo y sulfonato de dioctilo sódico. Se pueden usar detergentes catiónicos y pueden incluir cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio. Los detergentes no iónicos potenciales que se podrían incluir en la formulación como agentes tensioactivos incluyen lauromacrogol 400, polioxil 40 estearato, aceite de ricino y polioxietileno hidrogenado 10, 50 y 60, monoestearato de glicerol, polisorbato 40, 60, 65 y 80, 15 ésteres de ácidos grasos de sacarosa, metilcelulosa y carboximetilcelulosa. Estos agentes tensioactivos pueden estar presentes en la formulación del compuesto de la invención o un derivado ya sea solos o como una mezcla en proporciones diferentes.

20 Los preparados farmacéuticos que se pueden utilizar en una forma oral incluyen cápsulas armadas de gelatina dura, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, como por ejemplo, glicerol o sorbitol. Las cápsulas de empuje [*push-fit*] pueden contener los ingredientes activos en una mezcla con un relleno tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden estar disueltos o suspendidos en líquidos apropiados, como por ejemplo, aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. 25 Además, se pueden agregar estabilizantes. También se pueden usar microesferas formuladas para una administración oral. Dichas microesferas están bien definidas en la materia. Todas las formulaciones para la administración oral deberán presentarse en dosificaciones apropiadas para dicha administración.

30 Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de la manera convencional.

 Para una administración tópica, el compuesto se puede formular como soluciones, geles, ungüentos, cremas, suspensiones, etc., que son bien conocidos en la materia. Las formulaciones sistémicas incluyen aquellas diseñadas para una administración mediante inyección, por ejemplo,

una inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, así como aquellas diseñadas para una administración transdérmica, transmucosa, oral o pulmonar.

Para la administración por inhalación, los compuestos para utilizar de acuerdo con la presente invención se pueden suministrar convenientemente en una forma de presentación de aerosol que se rocía desde envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente apropiado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas apropiado. En el caso de un aerosol presurizado la unidad de dosificación puede estar provista de una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos, por ejemplo, de gelatina, para utilizar en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo apropiada tal como lactosa o almidón.

También se contempla en la presente una administración pulmonar de los compuestos divulgados en la presente (o sales de los mismos). El compuesto se administra en los pulmones de un mamífero durante la inhalación y atraviesa el revestimiento epitelial del pulmón hacia el torrente sanguíneo. Otros informes de moléculas inhaladas incluyen Adjei y col., *Pharm Res* 7: 565-569 (1990); Adjei y col., *Int J Pharmaceutics* 63: 135-144 (1990) (acetato de leuprolida); Braquet y col., *J Cardiovasc Pharmacol* 13 (supl. 5): 143-146 (1989) (endotelina-1); Hubbard y col., *Annal Int Med* 3: 206-212 (1989) (α 1-antitripsina); Smith y col., 1989, *J Clin Invest* 84: 1145-1146 (α 1-proteinasa); Oswein y col., 1990, "Aerosolization of Proteins", *Proceedings of Symposium on Respiratory Drug Delivery II*, Keystone, Colorado, March, (hormona de crecimiento humano recombinante); Debs y col., 1988, *J Immunol* 140: 3482-3488 (interferón-gamma y factor de necrosis tumoral alfa) y Platz y col., Patente de los EEUU N°: 5.284.656 (factor estimulante de colonias de granulocitos; incorporadas a modo de referencia). En la Patente de los EEUU N°: 5.451.569 (incorporada a modo de referencia), presentada el 19 de septiembre de 1995 de Wong y col., se describen un método y una composición para la administración pulmonar de fármacos para lograr un efecto sistémico.

Para su uso en la práctica de esta invención, se contempla un amplio rango de dispositivos mecánicos diseñados para la administración pulmonar de productos terapéuticos, que incluyen, pero en un sentido no taxativo, nebulizadores, inhaladores de dosis medida e inhaladores de polvo, todos los cuales son familiares para los expertos en la materia.

Algunos ejemplos específicos de dispositivos disponibles comercialmente que son adecuados para la práctica de esta invención comprenden el nebulizador Ultravent, fabricado por Mallinckrodt, Inc., St. Louis, Mo.; el nebulizador Acorn II, fabricado por Marquest Medical Products,

Englewood, Colo.; el inhalador de dosis medida Ventolin, fabricado por Glaxo Inc., Research Triangle Park, North Carolina; y el inhalador de polvo Spinhaler, fabricado por Fisons Corp., Bedford, Mass.

5 Todos dichos dispositivos requieren el uso de formulaciones adecuadas para suministrar los compuestos de la invención. Típicamente, cada formulación es específica para el tipo de dispositivo empleado y puede comprender el uso de un material propelente apropiado, además de los diluyentes, adyuvantes y/o vehículos comunes de utilidad en terapias. Además, se contempla el uso de liposomas, microcápsulas o microesferas, complejos de inclusión u otros tipos de vehículos. Un compuesto químicamente modificado de la invención también se puede preparar en formulaciones
10 diferentes dependiendo del tipo de modificación química o del tipo de dispositivo empleado.

Las formulaciones adecuadas para usar con un nebulizador, ya sea de chorro o ultrasónico, típicamente comprenderá un compuesto de la invención (o un derivado) disuelto en agua a una concentración de entre aproximadamente 0,1 y 25 mg del compuesto biológicamente activo de la invención por ml de solución. La formulación también puede incluir una solución amortiguadora y
15 un azúcar simple (por ejemplo, para la estabilización del inhibidor y la regulación de la presión osmótica). La formulación de nebulización también puede contener un agente tensioactivo, para reducir o prevenir una agregación inducida por la superficie del compuesto de la invención causada por atomización de la solución en la formación del aerosol.

Las formulaciones para usar con un dispositivo inhalador de dosis medida generalmente
20 comprenderán un polvo finamente dividido que contiene al compuesto de la invención (o un derivado) suspendido en un propelente con la ayuda de un agente tensioactivo. El propelente puede ser cualquier material convencional empleado para tal fin, tal como un clorofluorocarbono, un hidroc fluorocarbono, un hidrofluorocarbono o un hidrocarburo, incluido triclorofluorometano, diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetanol y 1,1,1,2-tetrafluoroetano, o combinaciones de los
25 mismos. Los agentes tensioactivos adecuados incluyen trioleato de sorbitán y lecitina de soja. El ácido oleico también puede ser de utilidad como un agente tensioactivo.

Las formulaciones para realizar una administración desde un dispositivo inhalador de polvo comprenderán un polvo seco finamente dividido que contiene un compuesto de la invención (o un derivado) y también puede incluir un agente para aumentar el volumen, tal como lactosa, sorbitol, sacarosa o manitol en cantidades que faciliten la dispersión del polvo desde el dispositivo, por
30 ejemplo, entre un 50 y 90% en peso de la formulación. El compuesto de la invención (o de un derivado) se deben preparar ventajosamente en una forma particulada con un tamaño de partícula promedio menor que 10 micrómetros (μm), más preferiblemente de entre 0,5 y 5 μm , para lograr la

administración más eficaz en el pulmón profundo.

También se contempla la administración nasal de una composición farmacéutica de la presente invención. La administración nasal permite el pasaje de una composición farmacéutica de la presente invención hacia el torrente sanguíneo directamente después de administrar el producto terapéutico en la nariz, sin necesidad de una deposición del producto en el pulmón. Las formulaciones para una administración nasal incluyen las que contienen dextrano o ciclodextrano.

Para una administración nasal, un dispositivo útil es una botella dura, pequeña, a la cual se fija un inhalador de dosis medida. En una forma de realización, la dosis medida se administra mediante extracción de la solución de la composición farmacéutica de la presente invención en una cámara de volumen definido, donde dicha cámara tiene una abertura dimensionada para aerosolizar una formulación de pulverización mediante formación de un aerosol cuando se comprime un líquido en la cámara. La cámara se comprime para administrar la composición farmacéutica de la presente invención. En una forma de realización específica, la cámara tiene dispuesta un pistón. Dichos dispositivos se encuentran disponibles comercialmente.

Como alternativa, se usa una botella de plástico que se puede estrujar y que tiene una abertura u orificio dimensionado para aerosolizar una formulación de pulverización por formación de un aerosol cuando se estruja el mismo. La abertura habitualmente se encuentra en la parte superior de la botella, y la parte superior generalmente se va estrechando para poder ajustarse parcialmente en los pasajes nasales a fin de lograr una administración eficiente de la formulación de aerosol. Preferiblemente, el inhalador nasal proporcionará una cantidad medida de la formulación de aerosol, para la administración de una dosis medida del fármaco.

Cuando se desea administrarlos por vía sistémica, los compuestos se pueden formular para una administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante una inyección de bolo o una infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en la forma de unidades de dosificación, por ejemplo en ampollas o en envases de múltiples dosis, con el agregado de un conservante. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Las formulaciones farmacéuticas para una administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en una forma soluble en agua. Además, las suspensiones de los compuestos activos se pueden preparar como suspensiones oleosas apropiadas para inyecciones. Los solventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, como por ejemplo oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas.

Las suspensiones acuosas para inyecciones pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, como por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes que aumenten la solubilidad apropiados de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

Como alternativa, los compuestos activos se pueden encontrar en la forma de polvos para su reconstitución con un vehículo apropiado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Los compuestos también se pueden formular en composiciones para las vías rectal o vaginal, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases para supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones que se describieron precedentemente, el compuesto también se puede formular como una preparación depot. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos apropiados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes apropiados, en fase sólida o gel. Los ejemplos de dichos vehículos o excipientes incluyen, pero en un sentido no taxativo, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

Las formas de preparaciones farmacéuticas líquidas o sólidas adecuadas comprenden, por ejemplo, soluciones acuosas o salinas para inhalación, microencapsuladas, cocleadas, recubriendo partículas de oro microscópicas, contenidas en liposomas, nebulizadas, como aerosoles, pélets para implantes en la piel o secadas sobre un objeto punzante para raspar la piel. Las composiciones farmacéuticas también incluyen gránulos, polvos, comprimidos, comprimidos recubiertos, (micro)cápsulas, supositorios, jarabes, emulsiones, suspensiones, cremas, gotas o preparaciones con una liberación prolongada de los compuestos activos, en cuya preparación habitualmente se usan los excipientes y aditivos y/o auxiliares, tales como desintegrantes, aglutinantes, agentes de recubrimiento, agentes de hinchamiento, lubricantes, saborizantes, endulzantes o solubilizantes que se describieron precedentemente. Las composiciones farmacéuticas son adecuadas para su uso en una variedad de sistemas de administración de fármacos. Por una revisión breve de los métodos de administración de fármacos, véase Langer R, *Science* 249: 1527-33 (1990).

El compuesto de la invención y opcionalmente otros agentes terapéuticos se pueden

administrar como están (puros) o en la forma de una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable. Cuando se usan en medicina, las sales o cocrystalos deberán ser farmacéuticamente aceptables, pero convenientemente se pueden usar sales o cocrystalos que no sean farmacéuticamente aceptables para preparar sales o cocrystalos farmacéuticamente aceptables a partir de las mismas. Dichas sales incluyen, pero en un sentido no taxativo, las que se preparan a partir de los siguientes ácidos: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, p-toluensulfónico, tartárico, cítrico, metansulfónico, fórmico, malónico, succínico, naftalen-2-sulfónico y bencensulfónico. Además, dichas sales se pueden preparar como sales de un metal alcalino o de un metal alcalino-térreo, tales como las sales de sodio, potasio o calcio del grupo de ácido carboxílico.

Los agentes amortiguadores adecuados incluyen: ácido acético y una sal (1-2% p/v); ácido cítrico y una sal (1-3% p/v); ácido bórico y una sal (0,5-2,5% p/v); y ácido fosfórico y una sal (0,8-2% p/v). Los conservantes adecuados incluyen cloruro de benzalconio (0,003-0,03% p/v); clorobutanol (0,3-0,9% p/v); parabenos (0,01-0,25% p/v) y timerosal (0,004-0,02% p/v).

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente y opcionalmente agentes terapéuticos incluidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a uno o más rellenos, diluyentes o sustancias encapsulantes sólidos o líquidos compatibles que sean adecuados para su administración a un ser humano u otro animal vertebrado. El término “vehículo” indica un ingrediente orgánico o inorgánico, natural o sintético, con el cual se combina el ingrediente activo para facilitar la aplicación. Los componentes de las composiciones farmacéuticas también se pueden combinar con los compuestos de la presente invención, y entre sí, de una manera tal que no exista una interacción que sustancialmente podría dañar la eficacia farmacéutica deseada.

Dichos uno o más agentes terapéuticos, que incluyen específicamente pero sin limitaciones, un compuesto de la invención, se pueden proveer como partículas. Las partículas, tal como se usan en la presente, se refieren a nanopartículas o micropartículas (o en algunos casos partículas más grandes) que pueden consistir por completo o en parte del compuesto de la invención o de dichos otros agentes terapéuticos descritos en la presente. Las partículas pueden contener uno o más agentes terapéuticos en un núcleo rodeado por un recubrimiento, que incluye, pero sin limitaciones, un recubrimiento entérico. Dichos uno o más agentes terapéuticos también pueden estar dispersas en las partículas. Dichos uno o más agentes terapéuticos también pueden estar adsorbidos en las partículas. Las partículas pueden ser de una cinética de liberación de cualquier orden, inclusive una liberación de orden cero, una liberación de primer orden, una liberación de segundo orden, de liberación demorada, de liberación sostenida, de liberación inmediata y cualquier combinación de

las mismas, etc. La partícula puede incluir, además de dichos uno o más agentes terapéuticos, cualquiera de los materiales que se utilizan rutinariamente en la técnica de la farmacia y medicina, inclusive, pero en un sentido no taxativo, un material erosionable, no erosionable, biodegradable o no biodegradable o combinaciones de los mismos. Las partículas pueden ser microcápsulas que contienen el compuesto de la invención en una solución o en un estado semisólido. Las partículas pueden tener prácticamente cualquier forma.

Se puede utilizar materiales poliméricos tanto no biodegradables como biodegradables en la elaboración de partículas para administrar dichos uno o más agentes terapéuticos. Dichos polímeros pueden ser polímeros naturales o sintéticos. El polímero se selecciona en base al período de tiempo que se desea la liberación. Los polímeros bioadhesivos de particular interés incluyen los hidrogeles bioerosionables que se describen en Sawhney H S y col., (1993) *Macromolecules* 26: 581-7, cuya divulgación se incorpora en la presente. Los mismos incluyen ácidos polihialurónicos, caseína, gelatina, glutina, polianhídridos, ácido poliacrílico, alginato, quitosán, poli(metilmacrilatos), poli(etilmacrilatos), poli(butilmacrilato), poli(isobutilmacrilato), poli(hexilmacrilato), poli(isodecilmacrilato), poli(laurilmacrilato), poli(fenilmacrilato), poli(macrilato), poli(isopropilacrilato), poli(isobutilacrilato) y poli(octadecilacrilato).

Dichos uno o más agentes terapéuticos pueden estar contenidos en sistemas de liberación controlada. El término “liberación controlada” se refiere a cualquier formulación que contiene un fármaco en donde la manera y el perfil de liberación del fármaco de la formulación están controlados. Esto se refiere a formulaciones de liberación inmediata así como no inmediata, donde las formulaciones de liberación no inmediata incluyen, pero sin limitaciones, formulaciones de liberación sostenida y de liberación demorada. El término “liberación sostenida” (también denominada “liberación extendida”) se usa en el sentido convencional para hacer referencia a una formulación de fármaco que provee una liberación gradual de un fármaco sobre un período de tiempo extendido, y que preferiblemente, aunque no necesariamente, da como resultado niveles en sangre sustancialmente constantes de un fármaco sobre un período de tiempo extendido. El término “liberación demorada” se usa en el sentido convencional para hacer referencia a una formulación de fármaco en donde hay una demora en el tiempo entre la administración de la formulación y la liberación del fármaco desde la misma. Una “liberación demorada” puede involucrar, o no, una liberación gradual del fármaco sobre un período de tiempo extendido, y por consiguiente puede ser, o no, una “liberación sostenida.”

El uso de un implante de liberación sostenida a largo plazo puede ser particularmente adecuado para el tratamiento de condiciones crónicas. Una liberación “a largo plazo”, tal como se

usa en la presente, significa que el implante está construido y dispuesto para suministrar niveles terapéuticos del ingrediente activo por al menos 7 días, y preferiblemente 30-60 días. Los implantes de liberación sostenida a largo plazo son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen algunos de los sistemas de liberación que se describieron precedentemente.

- 5 El experto en la materia relevante comprenderá que se pueden efectuar otras modificaciones y adaptaciones adecuadas a las composiciones y los métodos que se describen en la presente, como será evidente a partir de la descripción de la invención incluida en la presente en vista de información conocida por el experto, y se puede efectuar si apartarse del alcance de la invención o cualquier forma de realización de la misma. Habiéndose descrito la presente invención en detalle, la misma se comprenderá más claramente con referencia a los siguientes ejemplos, que solamente se incluyen aquí con fines ilustrativos y no pretenden limitar la invención.

EJEMPLOS

La invención se describirá además en los siguientes ejemplos, que no limitan el alcance de la invención que se describe en las reivindicaciones.

15 *Ejemplo 1: Ensayo de transporte de isoleucina de SLC6A19*

Generación y mantenimiento de la línea celular

- Se adquirió la línea celular Flp-En™ T-REx™ 293 de Thermo Fisher Scientific. Esta línea se usó para generar una línea celular estable que expresa de manera inducible la SLC6A19 humana con una marca V5 C terminal y que expresa de manera estable la TMEM27 humana (también conocida como collectrina) con una marca myc-DDK C terminal. La línea celular estable se generó mediante transfección de plásmidos que codifican SLC6A19 y TMEM27 usando protocolos estándar, seguido por selección con antibióticos. Las células estables se mantuvieron en DMEM/F12 suplementado con Glutamax, 10% de suero fetal bovino, penicilina 100 U/ml, estreptomycin 100 ug/ml, higromicina 200 ug/m, blasticidina 10 ug/ml y neomicina 300 ug/ml (Thermo Fisher).

25 Ensayo: Ensayo de transporte de isoleucina en un formato de 96 pocillos

- Las líneas celulares estables se sembraron a una densidad de 35.000 células por pocillo en una placa tratada con cultivo celular de 96 pocillos recubiertos con poli-D-lisina el día 0. El día 1 se indujo expresión de SLC6A19 mediante suministro de tetraciclina a una concentración final de 1 ug/ml usando un dispensador digital Tecan D300e. El día 2 se corrió el ensayo de transporte. El medio se retiró de la placa usando el ajuste GentleSpin de un lavadora centrífuga Centrifugal Blue Washer (Blue Cat Bio) y las células se lavaron con 175 ul de una solución para obtener imágenes de células vivas (Thermo Fisher) usando el Blue Washer. Después del lavado, las células se trataron con 70 ul ya sea de DMSO, control positivo o compuesto, diluido en solución amortiguadora de

Krebs (NaCl 140 mM, KCl 4,7 mM, CaCl₂ 2,5 mM, MgCl₂ 1,2 mM, HEPES 11 mM, glucosa 10 mM, pH 7,4) a temperatura ambiente. Después de 20-60 minutos se agregaron 30 ul de una solución 3,3 mM de 13C6,15N-L-isoleucina (Cambridge Isotope Laboratories). Después de 20 min de incubación con el sustrato de isoleucina a temperatura ambiente las células se lavaron con 175 ul de una solución para obtener imágenes de células vivas usando el Blue Washer. Luego se lisaron las células en 150 ul de D-Leucina-d10 (CDN Isotopes) 15 uM en agua ultra pura. Las placas se colocaron sobre un agitador a 700 rpm por un mínimo de 40 minutos para facilitar la lisis. Después de la lisis, se agregaron estándares de una curva de dilución de de 13C6,15N-L-isoleucina a los pocillos que contienen a los lisados de células no tratadas. Las placas se volvieron a colocar sobre el agitador por un mínimo de 2 minutos para asegurar un mezclado apropiado de los estándares de la curva. A continuación las placas se centrifugaron durante 5 min a 4.000 rpm para peletear los desechos celulares y precipitarlos. Los sobrenadantes se diluyeron 1:10 en acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico en placas de polipropileno.

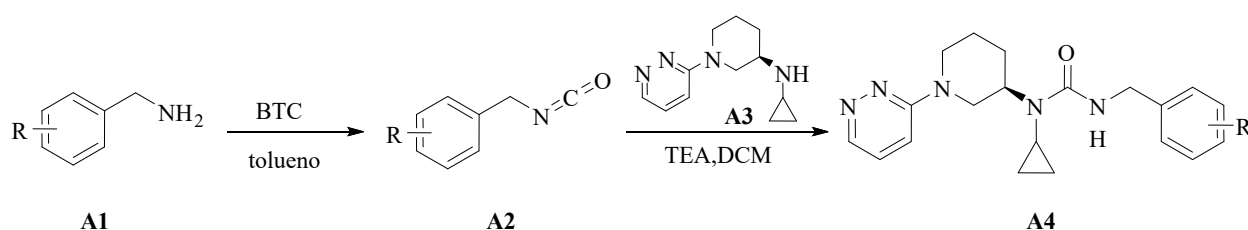
Ensayo: Ensayo de transporte de isoleucina en un formato de 384 pocillos

El día 0, se sembraron líneas celulares estables a una densidad de 20.000 células por pocillo en una placa tratada con cultivo celular de 384 pocillos recubiertos con poli-D-lisina en un medio que contiene tetraciclina 1 ug/ml usando una pipeta Vialflo para 384 pocillos. Los ensayos de transporte se corrieron al día siguiente (día 1). El medio se retiró de la placa usando el ajuste GentleSpin de un lavadora centrífuga Centrifugal Blue Washer (Blue Cat Bio) y las células se lavaron con 80 ul de una solución para obtener imágenes de células vivas (Thermo Fisher) usando el Blue Washer. Después del lavado, las células se trataron con 70 ul ya sea de DMSO, control positivo o compuesto, diluido en solución amortiguadora de Krebs (NaCl 140 mM, KCl 4,7 mM, CaCl₂ 2,5 mM, MgCl₂ 1,2 mM, HEPES 11 mM, glucosa 10 mM, pH 7,4) usando un controlador de líquidos TECAN. Después de 20-60 minutos de incubación a temperatura ambiente se agregaron 8,6 ul de una solución 3,3 mM de 13C6,15N-L-isoleucina (Cambridge Isotope Laboratories). Después de 20 min de incubación con el sustrato de isoleucina a temperatura ambiente las células se lavaron con 80 ul de solución para obtener imágenes de células vivas usando el Blue Washer. Luego se lisaron las células en 80 ul de D-Leucina-d10 (CDN Isotopes) 15 uM en agua ultra pura. Las placas se colocaron sobre un agitador a 700 rpm por un mínimo de 2 horas para facilitar la lisis. Después de la lisis, se agregaron estándares de una curva de dilución de 13C6,15N-L-isoleucina a los pocillos que contienen a los lisados de células no tratadas. Las placas se volvieron a colocar sobre el agitador por un mínimo de 5 minutos para asegurar un mezclado apropiado de los estándares de la curva. A continuación las placas se centrifugaron durante 10 min a 4.000 rpm para peletear los desechos

celulares y precipitarlos. Los sobrenadantes se diluyeron 1:10 en acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico en placas de polipropileno.

El análisis de $^{13}\text{C}_6,^{15}\text{N}$ -L-isoleucina se efectuó usando un equipo RapidFire365-QTOF 6545 (Agilent). En el análisis cuantitativo de la muestra se utiliza extracción automática en fase sólida (cartucho HILIC H6) antes de la inyección de espec. de masa. Las muestras se cargaron usando 95% de acetonitrilo, 0,1% de ácido fórmico y se eluyeron del cartucho con 5% de acetonitrilo, 0,1% de ácido fórmico de manera directa para el análisis por ESI-MS (ionización por electroatomización). La cuantificación de los analitos se realizó usando el software Agilent Masshunter Quant con los datos del escaneo completo de alta resolución.

10 Procedimiento General A:



Paso 1: Síntesis del compuesto A2

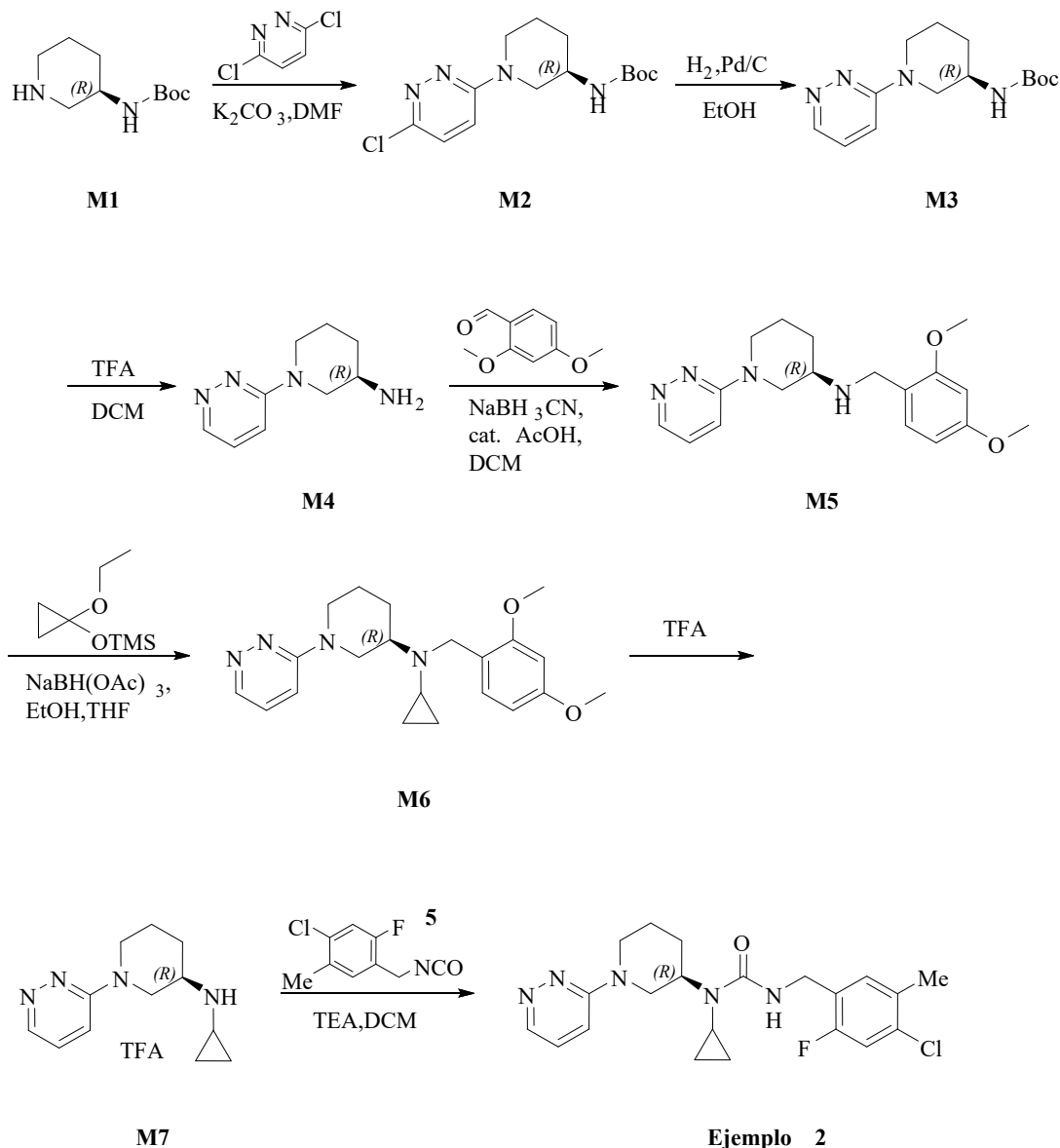
A una solución de compuesto **A1** (1 eq.) en tolueno se agregó una solución de carbonato de bistríclorometilo (BTC) (0,5 eq.) en tolueno a 0 °C por goteo bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 15 mins y luego la mezcla se calentó a 130 °C y se agitó por 2 horas bajo atmósfera de N_2 . Luego de enfriar, la mezcla se concentró hasta secar bajo presión reducida para dar compuesto crudo **A2**, que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

Paso 2: Síntesis del compuesto A4

A una mezcla de compuesto **A3** (1 eq.) y TEA (3 eq.) en DCM anhidro se agregó una solución de compuesto **A2** (1 eq.) en DCM anhidro a 0°C por goteo bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a 0°C por 1 hora bajo atmósfera de N_2 . Luego la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna (eluida con DCM/MeOH) para dar el compuesto **A4**.

Ejemplo 2. Síntesis de 3-[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-

(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea



Paso 1: Síntesis de M2

A una mezcla de **M1** (10 g, 49,93 mmol) y K_2CO_3 (20,7 g, 149,8 mmol) en DMF (200 ml) se agregó 3,6-dicloropiridazina (7,44 g, 49,93 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 16 hrs. Luego de enfriar, la mezcla resultante se vertió en agua (800 ml). El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua (100 ml) y luego se disolvió con EtOAc, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se separó y se concentró bajo presión reducida para dar **M2** (12 g, 38,36 mmol, 76,83% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 313 (M+H)⁺.

10

Paso 2: Síntesis de M3

A una solución de **M2** (12 g, 38,36 mmol) en MeOH (200 ml) se agregaron Pd/C (4,0 g, 10%). La

mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 hrs bajo atmósfera de hidrógeno. Luego la mezcla se filtró, el material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar **M3** (10 g, 35,93 mmol, 93,63% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 279 (M+H)⁺.

5 Paso 3: Síntesis de M4

A una solución de compuesto **M3** (10 g, 35,93 mmol) en DCM (60 ml) se agregaron TFA (60 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 4 hrs. La mezcla resultante se concentró hasta secar bajo presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH y se agregó con NaHCO₃. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 mins para ajustar el pH=8~9. Luego la mezcla se filtró, el material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar **M4** (6 g, 33,7 mmol, 93,7% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 179 (M+H)⁺.

Paso 4: Síntesis de M5

A una mezcla de compuesto **M4** (5,8 g, 32,54 mmol) y 2,4-dimetoxibenzaldehído (5,41 g, 32,54 mmol) en DCM (100 ml) se agregó AcOH (5,86 g, 97,62 mmol). La mezcla se agitó por 1 hr a temperatura ambiente. Luego se agregó NaBH(OAc)₃ (20,7 g, 97,62 mmol) a la mezcla precedente. La mezcla resultante se agitó por 3 hrs. Luego la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con ac. NaHCO₃ a pH=8. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró hasta secar. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5% MeOH en DCM) para dar **M5** (5 g, 13,7 mmol, 42,10% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 329 (M+H)⁺.

Paso 5: Síntesis de M6

A una mezcla de **M5** (800 mg, 2,436 mmol) y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (1,06 g, 6,09 mmol) en EtOH (10 ml) y THF (20 ml) se agregó AcOH (2,19 g, 36,54 mmol) y NaBH₃CN (538 mg, 8,526 mmol). La mezcla resultante se agitó por 16 hrs a 80°C. Luego de enfriar, la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró hasta secar. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice (eluyendo con 4% MeOH en DCM) para dar **M6** (560 mg, 1,52 mmol, 62,40% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 369 (M+H)⁺.

Síntesis de M7

Se agregó compuesto **M6** (560 mg, 1,520 mmol) a TFA (18 ml) y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 4 hrs. Luego de enfriar, la mezcla se concentró bajo presión reducida para dar **M7 crudo** (274 mg, 0,825 mmol, 54,26%) como Sal TFA.LC/MS (ESI) m/z: 219 (M+H)⁺.

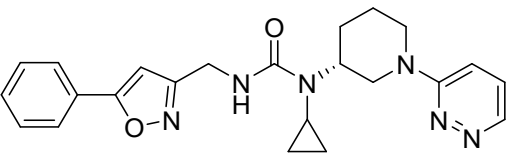
5

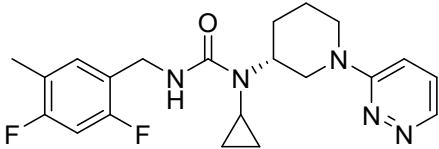
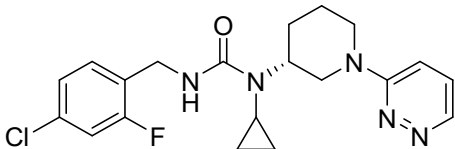
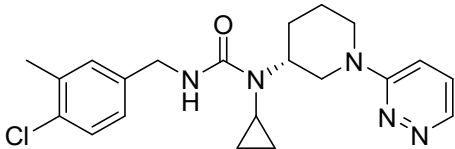
3-[(4-Cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea

A una mezcla de **M7** (274 mg, 0,824 mmol) en DCM (10 ml) se agregó TEA (251 mg, 2,473 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente por 30 mins, se agregó una solución de **2** (160 mg, 0,824 mmol) en DCM (2 ml) a la mezcla precedente a 0°C. La mezcla resultante se agitó por 30 mins a temperatura ambiente. Luego la mezcla se concentró bajo presión reducida hasta secar. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5% MeOH en DCM) para dar **Ejemplo 2** (103 mg, 0,247 mmol, 30,0% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.LC/MS (ESI) m/z: 418 (M+H)⁺.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (dd, J = 4,4, 1,0 Hz, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 6,89 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,41 – 4,25 (m, 4H), 3,68 – 3,60 (m, 1H), 3,23 – 3,16 (m, 1H), 2,81 – 2,67 (m, 1H), 2,50 – 2,44 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,15 – 2,07 (m, 1H), 1,91 – 1,70 (m, 2H), 1,54 – 1,42 (m, 1H), 0,93 – 0,86 (m, 2H), 0,74 – 0,62 (m, 2H), ¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -121,05 (s).

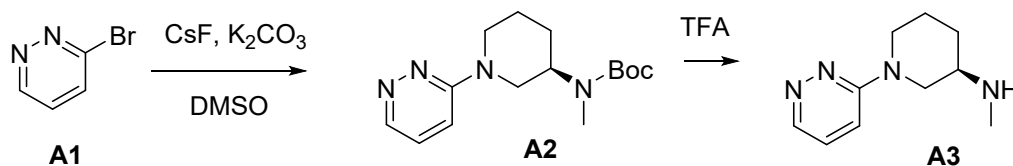
20 Los compuestos en la tabla siguiente se prepararon a partir de los materiales iniciales apropiados, que se han descrito más arriba o disponibles en el comercio, usando el Procedimiento General A arriba descrito y el intermediario M7 en el Ejemplo 2.

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
3	 1-ciclopropil-3-[(3-fenil-1,2-oxazol-5-il)metil]-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 419 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,42 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,87 – 7,77 (m, 2H), 7,52 – 7,43 (m, 3H), 7,36 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,45 – 4,31 (m, 2H), 3,88 – 3,71 (m, 1H), 3,34 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,89 (td, J = 13,0, 2,7 Hz, 1H), 2,62 – 2,53 (m, 1H), 2,27 (dd, J = 12,6, 4,1 Hz, 1H),

		1,98(d,J=11,5Hz,1H), 1,86 (d,J=13,8Hz,1H), 1,63 (d,J=13,2Hz,1H), 1,01–0,93 (m, 2H), 0,84 (dd, J = 8,0, 4,5 Hz, 2H).
<u>4</u>	 1-ciclopropil-3-[(2,4-difluoro-5-metilfenil)metil]-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 402,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,42 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 4,43–4,30 (m, 4H), 3,77 (tt, J = 11,8, 3,9 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,88 (td, J = 13,0, 2,7 Hz, 1H), 2,60 – 2,49 (m, 1H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,96 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,90 – 1,81 (m, 1H), 1,70 – 1,54 (m, 1H), 0,99 – 0,91 (m, 2H), 0,78 (dd, J = 6,6, 4,1 Hz, 2H).
<u>5</u>	 3-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 404,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,42 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 7,20 – 7,14 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,41 – 4,30 (m, 2H), 3,76 (ddd, J = 15,8, 7,8, 3,9 Hz, 1H), 3,28 (s, 1H), 2,88 (td, J = 13,1, 2,7 Hz, 1H), 2,62 – 2,50 (m, 1H), 2,25 (qd, J = 12,5, 4,1 Hz, 1H), 2,03 – 1,78 (m, 2H), 1,71 – 1,54 (m, 1H), 1,00 – 0,91 (m, 2H), 0,83 – 0,76 (m, 2H).
<u>6</u>	 3-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 400,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,43 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 9,6, 4,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 5,6

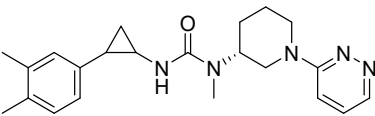
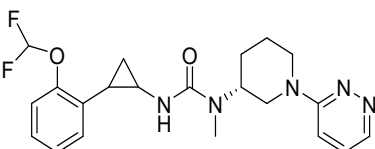
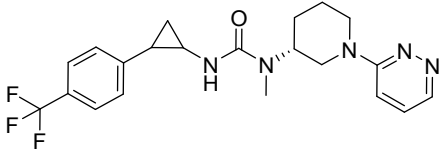
	il)piperidin-3-il]urea	Hz,1H),4,40(d,J=13,6Hz,1H),4,34(d,J=6,0 Hz,3H),3,77(tt,J=11,6,4,0 Hz, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,88 (td, J = 13,2, 2,8 Hz, 1H), 2,59 – 2,48 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (qd, J = 12,4, 4,0 Hz, 1H), 1,96 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,68 – 1,56 (m, 1H), 0,94 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 2H), 0,83 – 0,75 (m, 2H).
--	------------------------	---

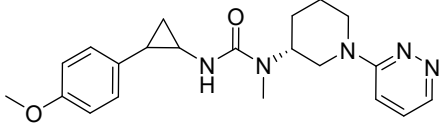
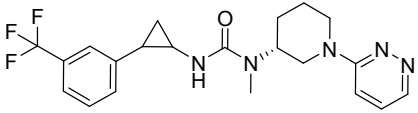
Ejemplos 7 – 127 Los compuestos en la tabla siguiente se prepararon a partir de los materiales iniciales apropiados que se han descrito más arriba o disponibles en el comercio, usando el Procedimiento General descrito precedentemente y (*R*)-N-metil-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-amina (A3), o usando el intermediario M7 del Ejemplo 2.

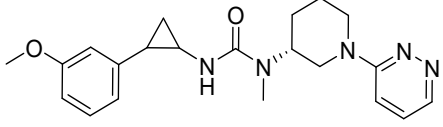
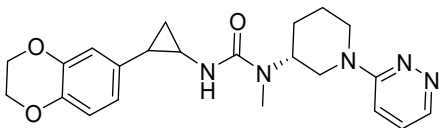
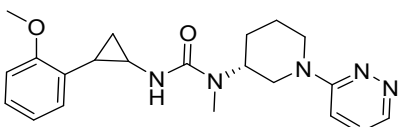


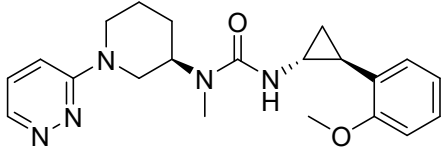
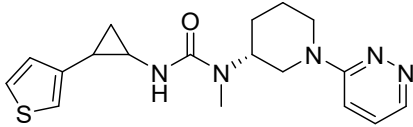
Se disolvieron N-metil-N-[(3R)-3-piperidil]carbamato de tert-butilo (2,14 g, 10 mmol), 3-bromopiridazina (2,38 g, 15,00 mmol), fluoruro de cesio (151,90 mg, 1,00 mmol, 36,87 uL), y carbonato de potasio (3,46 g, 25,00 mmol, 1,51 ml) en DMSO (100 ml) y se calentó a 150C durante la noche. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 600ml de agua, y se extrajo con acetato de etilo (3x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x200ml) y salmuera (1x200ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para dar a producto crudo el cual se purificó mediante cromatografía flash de columna (acetato de etilo :heptano, 0:100 to 40:60) para dar **A2**, N-metil-N-[(3R)-1-piridazin-3-il-3-piperidil]carbamato de tert-butilo (1,57 g, 5,37 mmol, 53,70% de rendimiento). Se disolvió **A2** (1,57 g, 5,37 mmol) en DCM (4,2 ml) y se agregó TFA (6,12 g, 53,70 mmol, 4,14 ml). La mezcla de reacción se agitó por cuatro horas. La mezcla de reacción luego se concentró bajo presión reducida por evaporación por rotación. El residuo crudo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con NaOH 1 M, salmuera y se concentró para dar **A3**, (*R*)-N-metil-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-amina (450 mg, 2,34 mmol, 43,59% de rendimiento) que se usó sin

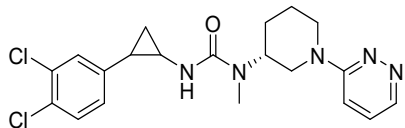
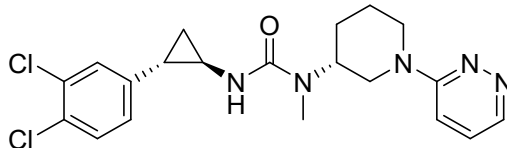
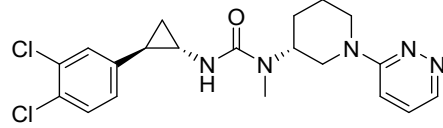
purificación adicional.

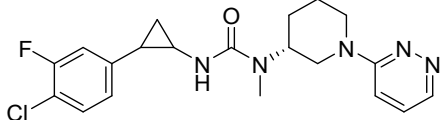
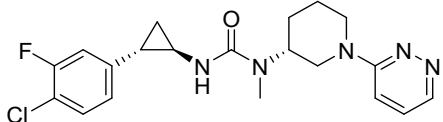
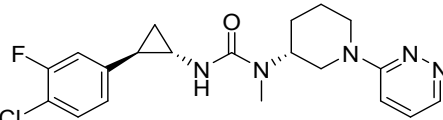
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>7</u>	 3-[2-(3,4-dimetilfenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 380,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 9,5, 4,2 Hz, 1H), 7,01 – 6,90 (m, 2H), 6,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 33,8 Hz, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,03 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,72 (dd, J = 7,4, 3,2 Hz, 1H), 2,20 (d, J = 7,7 Hz, 6H), 1,98 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,68 (s, 1H), 1,11 (dd, J = 16,7, 10,3 Hz, 2H).
<u>8</u>	 3-{2-[2-(difluorometoxi)fenil]ciclopropil}-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 418,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (dd, J = 3,2, 1,2 Hz, 1H), 7,37 (ddd, J = 9,4, 4,4, 0,7 Hz, 1H), 7,28 (ddd, J = 9,4, 2,3, 1,2 Hz, 1H), 7,20 – 7,08 (m, 3H), 7,02 (dd, J = 7,2, 1,9 Hz, 1H), 7,00 – 6,60 (m, 1H), 4,39 (t, J = 15,6 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 15,7 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,08 3,00 (m, 1H), 2,91 (dt, J = 7,6, 3,4 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,25 (dtd, J = 9,9, 6,6, 3,5 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,67 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,36 – 1,30 (m, 1H), 1,21 – 1,13 (m, 1H).
<u>9</u>	 1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 420 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,49 – 8,44 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,38 (ddd, J = 9,3, 4,4, 2,9 Hz, 1H), 7,30

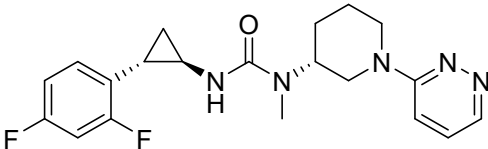
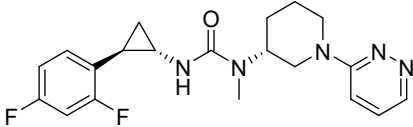
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
	<i>il)piperidin-3-il]-3-{2-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}urea</i>	(dd, J = 14,5, 5,4 Hz, 3H), 4,39 – 4,25 (m, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,03 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,92 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,83 (dd, J = 7,6, 4,3 Hz, 1H), 2,13 (qd, J = 6,6, 3,5 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,67 (s, 1H), 1,39 – 1,33 (m, 1H), 1,26 (d, J = 7,5 Hz, 1H).
<u>10</u>	 <u>3-[2-(4-metoxifenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea</u>	LC-MS: m/z 382 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,47 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 1H), 7,33 – 7,27 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,37 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,32 – 4,22 (m, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,03 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,92 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,72 – 2,65 (m, 1H), 2,04 – 1,96 (m, 1H), 1,88 (dd, J = 11,4, 4,1 Hz, 3H), 1,68 (s, 1H), 1,19 – 1,12 (m, 1H), 1,10 – 1,04 (m, 1H).
<u>11</u>	 1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]-3-{2-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}urea	LC-MS: m/z 420 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,47 (dt, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 4,40 – 4,25 (m, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,08 – 2,97 (m, 1H), 2,96 – 2,88 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,83 – 2,77 (m, 1H), 2,18 – 2,11 (m, 1H), 1,92 – 1,83 (m, 3H), 1,68 (s, 1H), 1,37 – 1,30 (m, 1H), 1,28 – 1,20 (m, 1H).

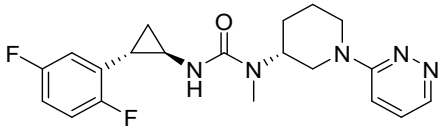
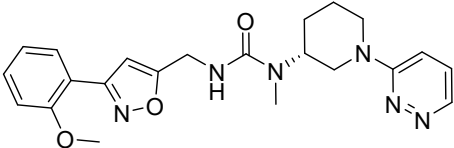
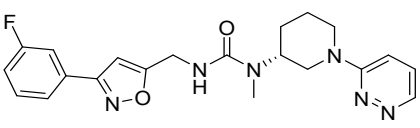
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>12</u>	 3-[2-(3-metoxifenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 382 (M+H). ¹H RMN (400MHz, MeOD) δ 8,46 (d, J=4,3Hz, 1H), 7,38 (ddd, J=9,4,4,4,2,0Hz, 1H), 7,30 (ddd, J=9,4,3,9,1,2Hz, 1H), 7,13 (t, J=7,9Hz, 1H), 6,75– 6,66 (m, 3H), 4,41– 4,23 (m, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,76 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 3,07 – 2,97 (m, 1H), 2,95 – 2,81 (m, 4H), 2,76 (dt, J = 7,7, 3,9 Hz, 1H), 2,06 – 1,99 (m, 1H), 1,88 (dd, J = 10,9, 4,5 Hz, 3H), 1,67 (s, 1H), 1,23 – 1,13 (m, 2H).
<u>13</u>	 3-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 410 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 9,4, 4,4, 1,9 Hz, 1H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,65 – 6,58 (m, 2H), 4,37 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,29 – 4,24 (m, 1H), 4,19 (d, J=5,1Hz,4H), 4,06(s,1H),3,02(s,1H), 2,91(d,J=12,8Hz,1H), 2,85(d,J=5,2Hz,3H), 2,67(dd,J=7,5,3,6Hz,1H), 1,97–1,92 (m,1H), 1,87(t,J=8,0Hz,3H), 1,68(s,1H), 1,14–1,09(m,1H), 1,05(d,J = 7,4 Hz, 1H).
<u>14</u>	 3-[2-(2-metoxifenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 382 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 9,3, 4,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 1H), 6,93 – 6,87 (m, 2H), 6,86 – 6,80 (m, 1H), 4,39 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,27 (d, J =

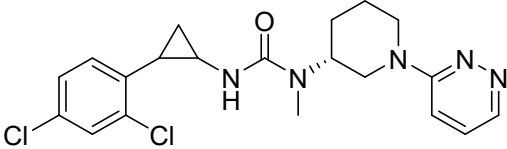
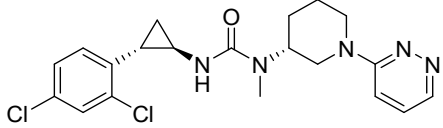
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
		12,6 Hz, 1H), 4,14 – 4,03 (m, 1H), 3,84 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 3,08 – 2,98 (m, 1H), 2,94 – 2,87 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 1,88 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,77 – 1,60 (m, 1H), 1,21 – 1,12 (m, 1H), 1,07 – 1,01 (m, 1H).
<u>15</u>	 3-[(1R,2S)-2-(2-metoxifenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 382 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,3, 4,4 Hz, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 7,15 – 7,09 (m, 1H), 6,93 – 6,88 (m, 2H), 6,86 – 6,81 (m, 1H), 4,39 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,09 – 3,00 (m, 1H), 2,95 – 2,88 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,34 – 2,24 (m, 1H), 1,92 – 1,84 (m, 3H), 1,69 (s, 1H), 1,21 – 1,15 (m, 1H), 1,08 – 1,00 (m, 1H).
<u>16</u>	 1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]-3-[2-(tiofen-3-il)ciclopropil]urea	LC-MS: m/z 358 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,48 – 8,45 (m, 1H), 7,38 (ddd, J = 9,4, 4,4, 1,7 Hz, 1H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,00 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,95 (dt, J = 5,0, 1,1 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,31 – 4,24 (m, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,02 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,73 (td, J = 7,4, 4,1 Hz, 1H), 2,08 (ddt, J = 9,4, 6,3, 3,2 Hz, 1H), 1,90 – 1,82 (m, 3H), 1,68 (s, 1H), 1,20 – 1,14 (m, 1H), 1,10 (dd, J = 13,2, 5,9 Hz, 1H).

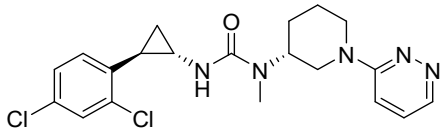
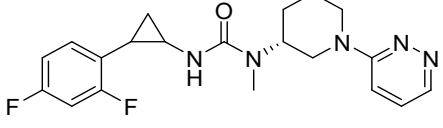
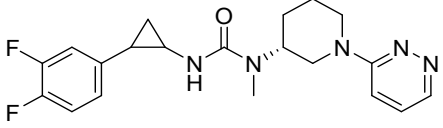
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>17</u>	 3-[2-(3,4-diclorofenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 420 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,47 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 3H), 7,32 – 7,24 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 4,40 – 4,22 (m, 2H), 4,10 – 3,96 (m, 1H), 3,07 – 2,97 (m, 1H), 2,94 – 2,87 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,78 – 2,72 (m, 1H), 2,07 – 1,98 (m, 1H), 1,92 – 1,82 (m, 3H), 1,73 – 1,58 (m, 1H), 1,31 – 1,28 (m, 1H), 1,23 – 1,16 (m, 1H).
<u>18</u>	 3-[(1R,2S)-2-(3,4-diclorofenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 420 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,50 – 8,45 (m, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 3H), 7,31 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 21,5, 8,9 Hz, 2H), 4,09 – 3,98 (m, 1H), 3,07 – 2,99 (m, 1H), 2,95 – 2,87 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,78 – 2,73 (m, 1H), 2,06 – 2,00 (m, 1H), 1,92 – 1,84 (m, 3H), 1,74 – 1,60 (m, 1H), 1,35 – 1,28 (m, 1H), 1,23 – 1,16 (m, 1H).
<u>19</u>	 3-[(1S,2R)-2-(3,4-diclorofenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 420 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,50 – 8,42 (m, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 3H), 7,29 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 4,39 – 4,24 (m, 2H), 4,09 – 3,99 (m, 1H), 3,03 (dd, J = 12,5, 11,3 Hz, 1H), 2,95 – 2,87 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,09 – 2,00 (m, 1H), 1,92 – 1,83 (m, 3H), 1,73 – 1,61 (m, 1H), 1,33 – 1,27 (m, 1H), 1,24 – 1,16 (m, 1H).

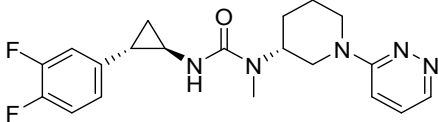
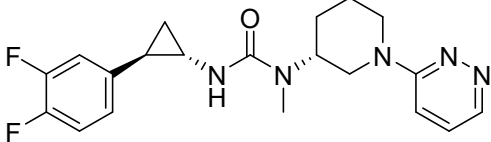
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>20</u>	 3-[2-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 404 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,50 – 8,44 (m, 1H), 7,39 (ddd, J = 9,4, 4,4, 2,5 Hz, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 2H), 7,06 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 22,2, 10,9 Hz, 2H), 4,05 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,03 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,95 – 2,84 (m, 4H), 2,76 (td, J = 7,7, 4,3 Hz, 1H), 2,05 (dq, J = 6,7, 3,6 Hz, 1H), 1,88 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 1,33 – 1,27 (m, 1H), 1,19 (dd, J = 13,7, 6,1 Hz, 1H).
<u>21</u>	 3-[(1R,2S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 404 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,47 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 10,7, 2,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 4,35 – 4,27 (m, 2H), 4,04 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,08 – 3,00 (m, 1H), 2,95 – 2,83 (m, 4H), 2,76 (ddd, J = 7,7, 4,5, 3,3 Hz, 1H), 2,05 (ddd, J = 9,4, 6,2, 3,5 Hz, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 3H), 1,72 – 1,59 (m, 1H), 1,33 – 1,28 (m, 1H), 1,19 (dt, J = 7,5, 6,1 Hz, 1H).
<u>22</u>		LC-MS: m/z 404 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,47 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,4, 4,3 Hz, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 10,7, 2,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 4,38 – 4,25 (m, 2H), 4,10 – 3,99 (m, 1H), 3,02 (dd, J = 12,4, 11,4 Hz, 1H),

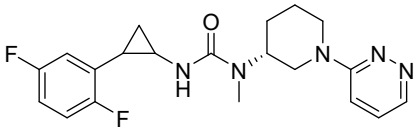
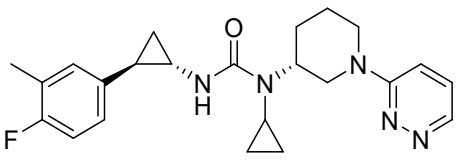
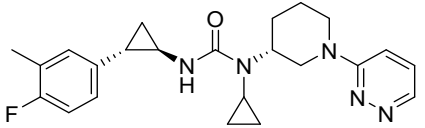
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
		2,96 – 2,82 (m, 4H), 2,75 (ddd, J = 7,7, 4,5, 3,3 Hz, 1H), 2,05 (ddd, J = 9,5, 6,3, 3,3 Hz, 1H), 1,93 – 1,81 (m, 3H), 1,74 – 1,61 (m, 1H), 1,33 – 1,28 (m, 1H), 1,19 (dt, J = 7,5, 6,1 Hz, 1H).
<u>23</u>	 3-[(1R,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 388 (M+H). ¹H RMN (400MHz, MeOD) δ 8,46 (dd, J=4,4,1,1Hz, 1H), 7,38 (dd, J=9,4,4,4Hz, 1H), 7,30 (dd, J=9,4,1,2Hz, 1H), 7,11 (td, J=8,8,6,4Hz, 1H), 6,90– 6,81 (m, 2H), 4,41 – 4,24 (m, 2H), 4,06 (dd, J = 9,6, 5,8 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 12,5, 11,3 Hz, 1H), 2,91 (ddd, J = 17,6, 9,0, 5,0 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,12 (ddd, J = 9,6, 6,3, 3,4 Hz, 1H), 1,93 – 1,82 (m, 3H), 1,67 (dt, J = 14,1, 9,1 Hz, 1H), 1,31 – 1,27 (m, 1H), 1,14 (dt, J = 7,5, 6,0 Hz, 1H).
<u>24</u>	 3-[(1S,2R)-2-(2,4-difluorofenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 388 (M+H). ¹H RMN (400MHz, MeOD) δ 8,46 (dd, J=4,4,1,2Hz, 1H), 7,38 (dd, J=9,4,4,4Hz, 1H), 7,29 (dd, J=9,4,1,2Hz, 1H), 7,11 (td, J=8,8,6,4Hz, 1H), 6,90–6,81 (m, 2H), 4,41 – 4,23 (m, 2H), 4,13 – 4,01 (m, 1H), 3,03 (dd, J = 12,5, 11,3 Hz, 1H), 2,96 – 2,87 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,14 (ddd, J = 9,7, 6,3, 3,4 Hz, 1H), 1,88 (dd, J = 10,9, 4,4 Hz, 3H), 1,68 (dd, J = 11,3, 6,4 Hz, 1H), 1,28 (dd, J = 7,0, 2,6 Hz, 1H), 1,14 (dt, J = 7,5, 6,0 Hz, 1H).

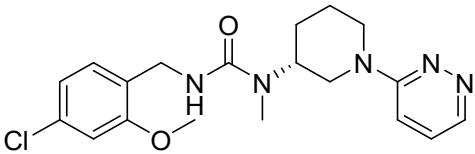
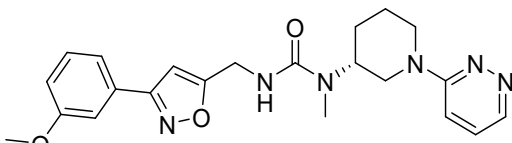
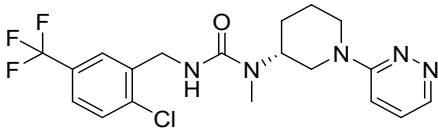
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>25</u>	 3-[(1R,2S)-2-(2,5-difluorofenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 388 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 7,02 (td, J = 9,3, 4,6 Hz, 1H), 6,92 – 6,77 (m, 2H), 4,39 – 4,32 (m, 1H), 4,28 (dd, J = 12,7, 3,7 Hz, 1H), 4,05 (dt, J = 11,2, 7,7 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 12,5, 11,3 Hz, 1H), 2,96 – 2,93 (m, 1H), 2,92 – 2,86 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,17 (ddd, J = 9,6, 6,2, 3,4 Hz, 1H), 1,92 – 1,84 (m, 3H), 1,73 – 1,60 (m, 1H), 1,39 – 1,32 (m, 1H), 1,18 (dt, J = 7,6, 6,0 Hz, 1H).
<u>26</u>	 3-{[3-(2-metoxifenil)-1,2-oxazol-5-il]metil}-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 423,41 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, cdcl₃) δ 8,59 – 8,52 (m, 1H), 7,87 – 7,80 (m, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 1H), 7,28 – 7,15 (m, 1H), 7,05 – 6,93 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,75 – 4,59 (m, 2H), 4,41 – 4,32 (m, 1H), 4,24 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,03 – 2,92 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,02 – 1,95 (m, 1H), 1,90 – 1,75 (m, 2H), 1,72 – 1,61 (m, 1H).
<u>27</u>	 3-{[3-(3-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]metil}-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 411,4 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, cdcl₃) δ 8,57 (dd, J = 4,4, 1,3 Hz, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 1H), 7,52 (ddd, J = 9,7, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,39 (td, J = 7,9, 5,7 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 9,3, 4,4 Hz, 1H), 7,10 (tdd, J = 8,4, 2,6, 1,1 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 9,3, 1,3 Hz,

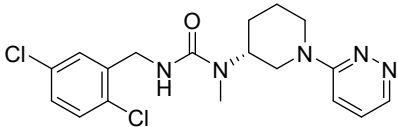
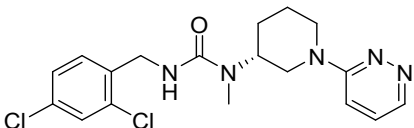
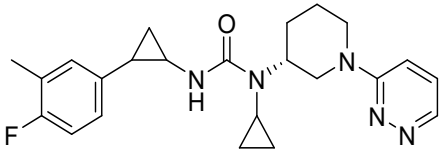
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
		1H), 6,75 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), , 4,69 (dd, J = 5,7, 2,8 Hz, 2H), 4,50 – 4,41 (m, 2H), 4,10 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,98 – 3,87 (m, 1H), 3,12 – 2,90 (m, 5H), 2,02 (dd, J = 8,1, 2,6 Hz, 1H), 1,94 – 1,80 (m, 1H), 1,62 (tdd, J = 13,6, 9,1, 4,2 Hz, 1H).
<u>28</u>	 3-[2-(2,4-diclorofenil)ciclopropil]-1- metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin- 3-il]urea	LC-MS: m/z 420 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 2H), 7,30 (ddd, J = 9,4, 2,1, 1,3 Hz, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 28,6, 13,0 Hz, 2H), 4,07 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,08 – 3,00 (m, 1H), 2,97 (dt, J = 8,0, 3,6 Hz, 1H), 2,94 – 2,88 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,27 (dtd, J = 10,0, 6,7, 3,6 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,75 – 1,63 (m, 1H), 1,37 (ddd, J = 9,6, 5,6, 4,5 Hz, 1H), 1,12 – 1,02 (m, 1H).
<u>29</u>	 3-[(1R,2S)-2-(2,4- diclorofenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)- 1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 420 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (dd, J = 4,4, 1,1 Hz, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 2H), 7,29 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,38 – 4,26 (m, 2H), 4,07 (dd, J = 11,7, 7,5 Hz, 1H), 3,03 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,99 – 2,94 (m, 1H), 2,91 (dd, J = 12,8, 2,2 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,28 (ddd, J = 9,8, 6,3, 3,6 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 1,68 (dd, J = 11,5, 6,7 Hz,

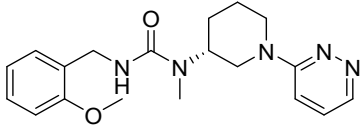
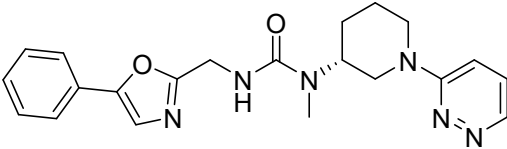
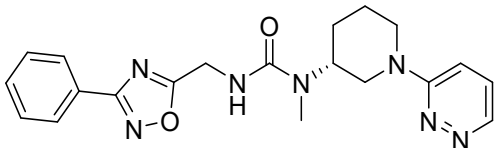
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
		1H), 1,37 (dq, J = 5,6, 4,5 Hz, 1H), 1,08 (dt, J = 7,5, 6,0 Hz, 1H).
<u>30</u>	 3-[(1S,2R)-2-(2,4-diclorofenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 420 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (dd, J = 4,4, 1,1 Hz, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 2H), 7,29 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,38 – 4,26 (m, 2H), 4,07 (dd, J = 11,7, 7,5 Hz, 1H), 3,03 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,99 – 2,94 (m, 1H), 2,91 (dd, J = 12,8, 2,2 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,28 (ddd, J = 9,8, 6,3, 3,6 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 1,68 (dd, J = 11,5, 6,7 Hz, 1H), 1,37 (dq, J = 5,6, 4,5 Hz, 1H), 1,08 (dt, J = 7,5, 6,0 Hz, 1H).
<u>31</u>	 3-[2-(2,4-difluorofenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 388,1 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,33 – 7,27 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 15,2, 8,6 Hz, 1H), 6,89 – 6,83 (m, 2H), 4,32 (dd, J = 33,0, 12,8 Hz, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,03 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 8,3, 3,9 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,13 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 1,68 (s, 1H), 1,29 (s, 1H), 1,14 (dd, J = 13,0, 6,6 Hz, 1H).
<u>32</u>	 3-[2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 388,1 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,47 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,44 – 7,33 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 9,3, 3,8 Hz, 1H), 7,10 (dt, J = 13,7, 7,6 Hz, 2H), 6,96 (dd, J = 6,3, 2,0

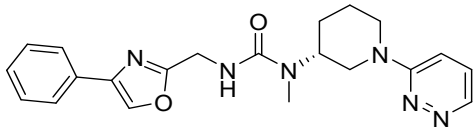
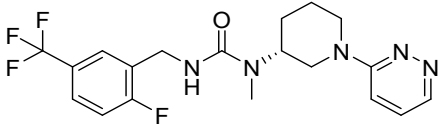
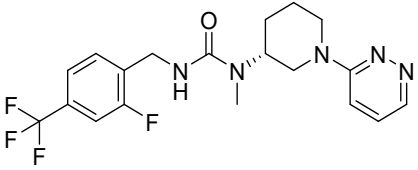
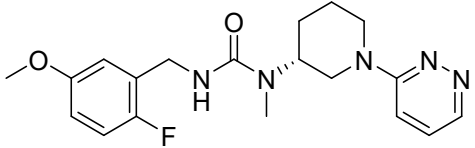
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
	3-il]urea	Hz, 1H), 4,41 – 4,21 (m, 2H), 4,14 – 3,90 (m, 1H), 3,01 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,94 – 2,79 (m, 4H), 2,71 (tt, J = 8,6, 4,3 Hz, 1H), 2,04 (qd, J = 6,5, 3,4 Hz, 1H), 1,89 (dd, J = 18,7, 9,2 Hz, 3H), 1,67 (s, 1H), 1,30 – 1,21 (m, 1H), 1,16 (dd, J = 13,3, 6,3 Hz, 1H).
<u>33</u>	 3-[(1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 388,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,47 (dd, J = 4,4, 1,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 7,16 – 7,04 (m, 2H), 7,00 – 6,93 (m, 1H), 4,40 – 4,24 (m, 2H), 4,04 (dd, J = 9,6, 5,7 Hz, 1H), 3,09 – 2,96 (m, 1H), 2,95 – 2,82 (m, 4H), 2,76 – 2,67 (m, 1H), 2,03 (ddd, J = 9,5, 6,3, 3,2 Hz, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 3H), 1,65 (ddd, J = 22,2, 11,9, 5,9 Hz, 1H), 1,29 – 1,21 (m, 1H), 1,16 (dt, J = 7,4, 6,1 Hz, 1H).
<u>34</u>	 3-[(1S,2R)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 388,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,47 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,3, 4,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,15 – 7,04 (m, 2H), 6,96 (dd, J = 6,2, 1,8 Hz, 1H), 4,40 – 4,24 (m, 2H), 4,11 – 4,00 (m, 1H), 3,02 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,95 – 2,83 (m, 4H), 2,71 (dq, J = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 2,04 (ddd, J = 9,4, 6,3, 3,3 Hz, 1H), 1,88 (t, J = 13,8 Hz, 3H), 1,66 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,29 – 1,22 (m, 1H), 1,16 (dd, J = 13,5, 6,2 Hz, 1H).

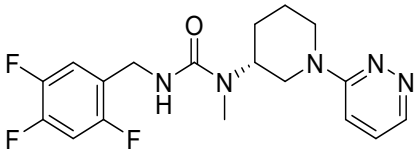
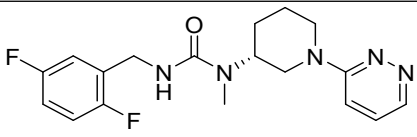
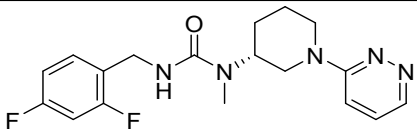
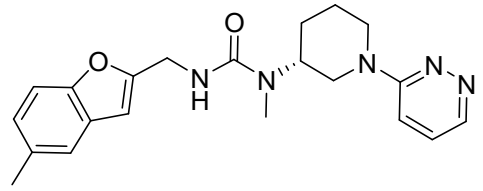
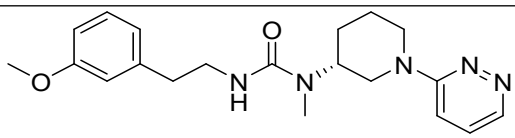
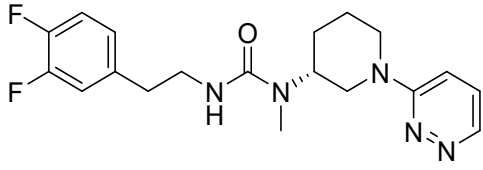
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>35</u>	 3-[2-(2,5-difluorofenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 388,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (dt, J = 4,4, 1,3 Hz, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 1H), 7,29 (ddd, J = 9,4, 3,8, 1,2 Hz, 1H), 7,05 – 6,97 (m, 1H), 6,83 (dddd, J = 24,0, 9,2, 6,4, 3,1 Hz, 2H), 4,32 (dd, J = 32,7, 12,2 Hz, 2H), 4,06 (dd, J = 11,5, 7,3 Hz, 1H), 3,07 – 2,99 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 7,8, 4,4 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 5,9, 3,2 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,17 (td, J = 9,8, 4,2 Hz, 1H), 1,92 – 1,83 (m, 3H), 1,74 – 1,60 (m, 1H), 1,39 – 1,32 (m, 1H), 1,18 (dt, J = 7,6, 6,0 Hz, 1H).
<u>36</u>	 1-ciclopropil-3-[(1S,2R)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)ciclopropil]-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 410,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 9,1, 4,2 Hz, 1H), 7,03 – 6,92 (m, 3H), 6,91 – 6,85 (m, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,45 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,35 – 4,26 (m, 1H), 3,83 (tt, J = 11,9, 3,9 Hz, 1H), 3,34 – 3,19 (m, 1H), 2,88 (td, J = 13,0, 2,7 Hz, 1H), 2,80 (dt, J = 12,3, 5,1 Hz, 1H), 2,48 – 2,40 (m, 1H), 2,33 – 2,17 (m, 4H), 2,03 – 1,91 (m, 2H), 1,84 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,19 – 1,07 (m, 2H), 0,96 – 0,85 (m, 2H), 0,84 – 0,72 (m, 2H).
<u>37</u>	 1-ciclopropil-3-[(1R,2S)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)ciclopropil]-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 410,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (dd, J = 4,4, 1,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 9,3, 4,4 Hz, 1H), 7,02 – 6,92 (m, 3H), 6,92 – 6,85 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,48 – 4,27 (m,

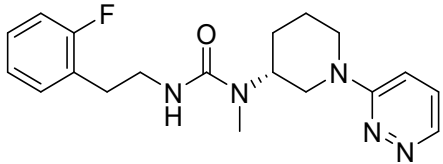
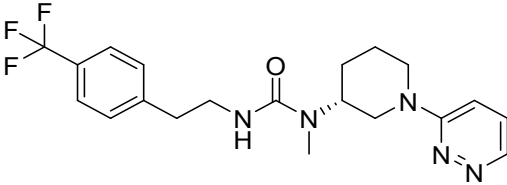
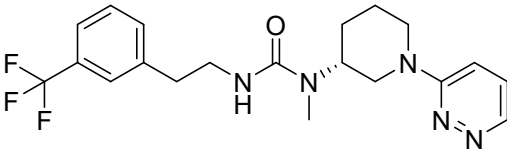
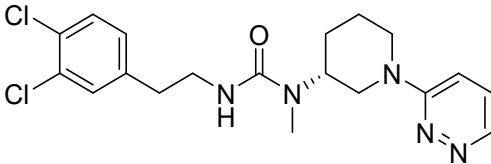
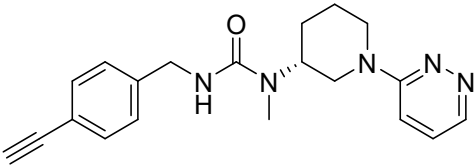
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
	metilfenil)ciclopropil]-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	2H), 3,81 (tt, J = 11,8, 3,9 Hz, 1H), 3,33 – 3,18 (m, 1H), 2,90 (td, J = 13,0, 2,7 Hz, 1H), 2,84 – 2,76 (m, 1H), 2,48 – 2,41 (m, 1H), 2,32 – 2,19 (m, 4H), 2,03 – 1,93 (m, 2H), 1,87 – 1,81 (m, 1H), 1,68 – 1,56 (m, 1H), 1,20 – 1,11 (m, 2H), 0,93 – 0,85 (m, 2H), 0,84 – 0,73 (m, 2H).
<u>38</u>	 3-[(4-cloro-2-metoxifenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 390 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 9,1, 3,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,99 – 6,84 (m, 2H), 4,41 – 4,25 (m, 4H), 4,10 (dt, J = 11,2, 7,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,07 – 2,99 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,86 (dd, J = 13,1, 2,4 Hz, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 3H), 1,74 – 1,61 (m, 1H).
<u>39</u>	 3-{[3-(3-metoxifenil)-1,2-oxazol-5-il]metil}-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 423,4 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, cdcl₃) δ 8,60 – 8,53 (m, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 2H), 7,28 – 7,18 (m, 2H), 7,05 – 6,98 (m, 1H), 6,98 – 6,92 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,75 – 4,60 (m, 2H), 4,47 – 4,38 (m, 1H), 4,13 (d, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,85 – 3,82 (m, 3H), 3,09 – 2,94 (m, 2H), 2,94 – 2,90 (m, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,92 – 1,78 (m, 2H), 1,64 (m, 1H).
<u>40</u>	 1-{[2-cloro-5-(difluorometil)fenil]metil}-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 423,4 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, cdcl₃) δ 8,56 – 8,49 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,22 – 7,17 (m, 1H), 7,02 – 6,97 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,73 – 4,55 (m, 2H), 4,45 –

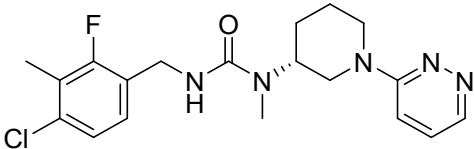
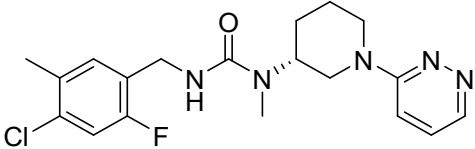
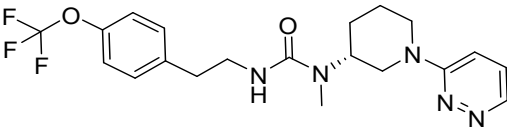
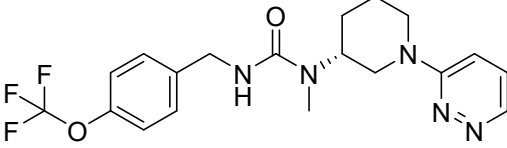
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
	(trifluorometil)fenil]metil}-3-metil-3- [(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	4,37 (m, 1H), 4,23 – 4,15 (m, 1H), 4,05 – 3,94 (m, 1H), 3,06 – 2,93 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,06 – 1,99 (m, 1H), 1,93 – 1,78 (m, 2H), 1,73 – 1,60 (m, 1H).
<u>41</u>	 1-[(2,5-diclorofenil)metil]-3-metil-3- [(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 394,1 (M+H). 1H RMN (400 MHz, cdcl3) δ 8,55 (d, 1H), 7,43–7,40 (m, 1H), 7,27–7,18 (m, 2H), 7,16–7,12 (m, 1H), 7,03–6,99 (m, 1H), 6,12 (br, 1H), 4,62–4,46 (m, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,08–3,96 (m, 1H), 3,01–2,92 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,04–1,95 (m, 1H), 1,90–1,76 (m, 2H), 1,72–1,59 (m, 1H).
<u>42</u>	 1-[(2,4-diclorofenil)metil]-3-metil-3- [(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 394,1 (M+H). 1H RMN (400 MHz, cdcl3) δ 8,56–8,51 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,36–7,33 (m, 1H), 7,22–7,16 (m, 2H), 7,00–6,95 (d, 1H), 6,06 (br, 1H), 4,52 (d, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,07–3,95 (m, 1H), 3,01–2,90 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,02–1,92 (m, 1H), 1,90–1,75 (m, 2H), 1,73–1,56 (m, 1H).
<u>43</u>	 1-ciclopropil-3-[2-(4-fluoro-3-metilfenil)ciclopropil]-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 410,2 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,43 (dd, J = 4,4, 1,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,29 (ddd, J = 9,4, 2,6, 1,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,99 – 6,93 (m, 1H), 6,92 – 6,85 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,37 (dd, J = 26,9, 12,9 Hz, 2H), 3,76 (tt, J = 11,9, 3,9 Hz, 1H), 3,28 – 3,09 (m, 1H), 2,89 (td, J = 13,1, 2,5 Hz,

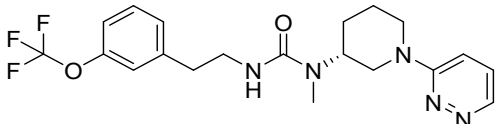
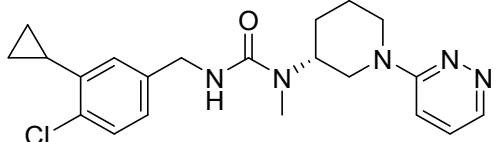
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
		1H), 2,71 (dt, J = 7,0, 3,6 Hz, 1H), 2,53 – 2,44 (m, 1H), 2,31 – 2,18 (m, 4H), 2,04 – 1,93 (m, 2H), 1,86 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,62 (dtd, J = 13,0, 9,0, 4,0 Hz, 1H), 1,21 – 1,10 (m, 2H), 0,98 – 0,87 (m, 2H), 0,76 (d, J = 2,5 Hz, 2H).
<u>44</u>	 3-[(2-metoxifenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 356 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 7,23 – 7,18 (m, 2H), 6,95 – 6,85 (m, 2H), 4,38 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 4,28 (dd, J = 12,5, 3,9 Hz, 1H), 4,11 (dt, J = 11,1, 7,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,10 – 3,01 (m, 1H), 2,92 – 2,84 (m, 4H), 1,93 – 1,84 (m, 3H), 1,76 – 1,62 (m, 1H).
<u>45</u>	 1-metil-3-[(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metil]-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 392,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (dd, J = 4,3, 1,1 Hz, 1H), 7,73 – 7,62 (m, 2H), 7,48 – 7,38 (m, 3H), 7,38 – 7,26 (m, 3H), 4,56 (s, 2H), 4,36 (ddd, J = 16,7, 12,9, 2,0 Hz, 2H), 4,11 (ddd, J = 15,6, 11,3, 4,3 Hz, 1H), 3,11 – 3,02 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,93 – 2,84 (m, 1H), 1,90 (dd, J = 13,4, 6,0 Hz, 3H), 1,76 – 1,61 (m, 1H).
<u>46</u>	 1-metil-3-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 393,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (dd, J = 4,3, 1,2 Hz, 1H), 8,10 – 7,99 (m, 2H), 7,56 – 7,47 (m, 3H), 7,33 (ddd, J = 10,6, 9,4, 2,8 Hz, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,35 (dd, J = 15,6, 7,4 Hz, 2H), 4,08 (d, J = 4,2 Hz,

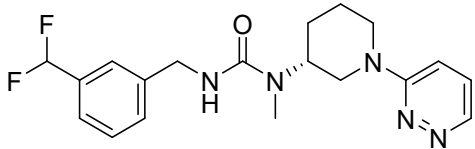
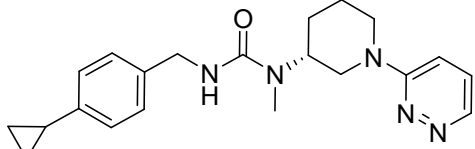
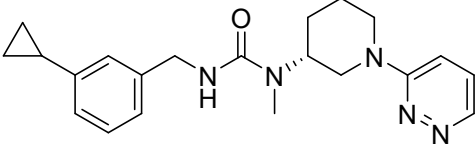
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
		1H), 3,08 (dd, J = 12,5, 11,3 Hz, 1H), 2,99 – 2,89 (m, 4H), 1,97 – 1,87 (m, 3H), 1,69 (dd, J = 8,1, 4,3 Hz, 1H).
<u>47</u>	 1-metil-3-[(4-fenil-1,3-oxazol-2-il)metil]-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 392,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,43 (dd, J = 4,3, 1,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 5,2, 3,3 Hz, 2H), 7,41 – 7,33 (m, 3H), 7,30 (ddd, J = 6,3, 3,6, 1,3 Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,42 – 4,29 (m, 2H), 4,11 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 12,5, 11,3 Hz, 1H), 2,97 – 2,86 (m, 4H), 1,90 (dd, J = 13,8, 5,9 Hz, 3H), 1,68 (dd, J = 10,3, 5,4 Hz, 1H).
<u>48</u>	 1-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil}-3-metil-3-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 412,4 (M+H).
<u>49</u>	 1-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil}-3-metil-3-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 412,4 (M+H).
<u>50</u>	 3-[(2-fluoro-5-metoxifenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 374,3 (M+H).

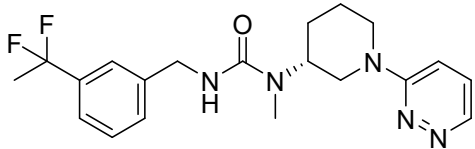
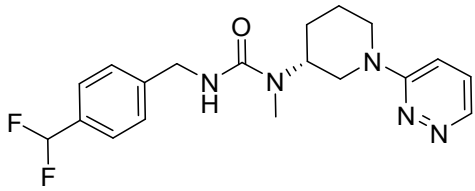
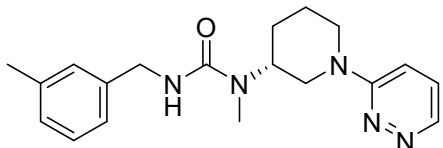
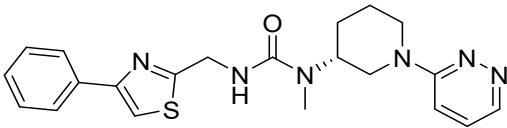
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>51</u>	 3-metil-3-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]-1-[(2,4,5-trifluorofenil)metil]urea	1H RMN (400 MHz, cdcl ₃) δ 8,56 (d, 1H), 7,35–7,37 (m, 1H), 7,25–7,20 (m, 1H), 7,04–7,98 (m, 1H), 6,92–6,83 (m, 1H), 6,46 (br, 1H), 4,49 (d, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 10
<u>52</u>	 1-[(2,5-difluorofenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 362,36 (M+H).
<u>53</u>	 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 362,26 (M+H).
<u>54</u>	 1-metil-3-[(5-metil-1-benzofuran-2-il)metil]-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 380,3 (M+H).
<u>55</u>	 3-[2-(3-metoxifenil)etil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 370,4 (M+H).
<u>56</u>		LC-MS: m/z 376,37 (M+H).

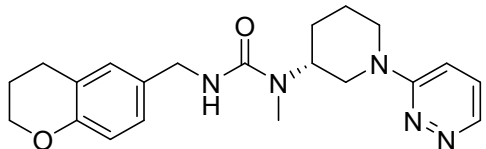
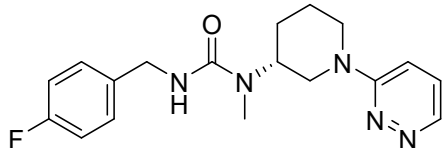
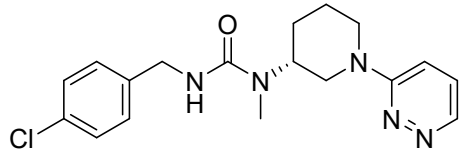
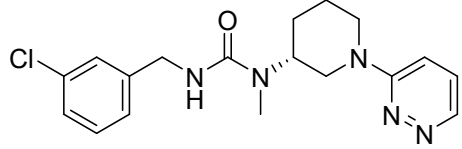
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
	1-[2-(3,4-difluorofenil)etil]-3-metil-3-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	
<u>57</u>	 1-[2-(2-fluorofenil)etil]-3-metil-3-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 358,36 (M+H).
<u>58</u>	 3-metil-3-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]-1-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}urea	LC-MS: m/z 408,4 (M+H).
<u>59</u>	 3-metil-3-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]-1-{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}urea	LC-MS: m/z 408,4(M+H).
<u>60</u>	 1-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-3-metil-3-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 408,3(M+H).
<u>61</u>	 1-[(4-etinilfenil)etil]-3-metil-3-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 350,35 (M+H).

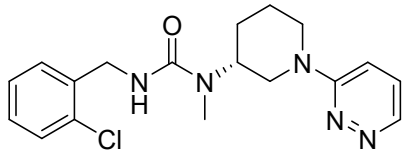
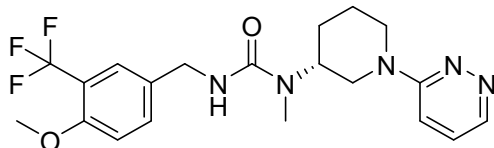
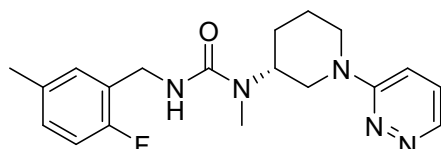
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>62</u>	 3-[(4-cloro-2-fluoro-3-metilfenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 392,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (dd, J = 4,4, 1,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 9,4, 1,0 Hz, 1H), 7,18 – 7,12 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,38 – 4,25 (m, 2H), 4,09 (dd, J = 9,8, 5,6 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 12,4, 11,5 Hz, 1H), 2,93 – 2,85 (m, 4H), 2,29 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 1,92 – 1,84 (m, 3H), 1,74 – 1,61 (m, 1H).
<u>63</u>	 3-[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 392,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 7,11 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,39 – 4,26 (m, 4H), 4,09 (dd, J = 9,6, 5,7 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 12,4, 11,4 Hz, 1H), 2,93 – 2,85 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,88 (dt, J = 9,6, 3,9 Hz, 3H), 1,74 – 1,62 (m, 1H).
<u>64</u>	 1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]-3-{2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil}urea	LC-MS: m/z 424,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (dd, J = 4,4, 1,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 12,7, 4,7 Hz, 3H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,38 – 4,21 (m, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,41 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,00 (dd, J = 12,4, 11,4 Hz, 1H), 2,93 – 2,81 (m, 6H), 1,92 – 1,80 (m, 3H), 1,65 (dd, J = 14,5, 10,3 Hz, 1H).
<u>65</u>	 1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]-3-{2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil}urea	LC-MS: m/z 410 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 3H), 7,28

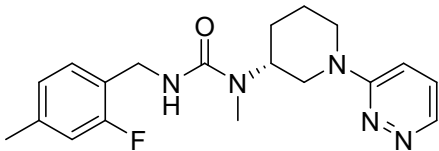
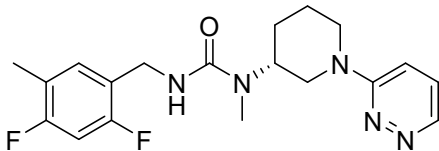
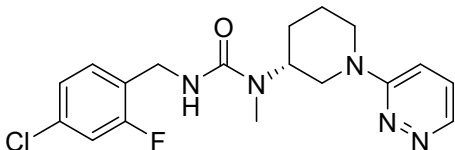
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
	1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]-3-{[4-(trifluorometoxi)fenil]metil}urea	(d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,38 – 4,26 (m, 2H), 4,10 (dt, J = 11,1, 7,7 Hz, 1H), 3,09 – 2,99 (m, 1H), 2,95 – 2,84 (m, 4H), 1,97 – 1,82 (m, 3H), 1,67 (dt, J = 8,2, 6,1 Hz, 1H).
<u>66</u>	 1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]-3-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil}urea	LC-MS: m/z 410 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (dd, J = 4,4, 1,1 Hz, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 7,29 – 7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,37 – 4,20 (m, 2H), 4,00 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,43 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,99 (dd, J = 12,4, 11,5 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,91 – 1,81 (m, 3H), 1,70 – 1,58 (m, 1H).
<u>67</u>	 3-[(4-cloro-3-ciclopropilfenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 400,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,30 – 4,24 (m, 1H), 4,13 – 4,03 (m, 1H), 3,08 – 3,00 (m, 1H), 2,94 – 2,86 (m, 4H), 2,16 (ddd, J = 8,4, 5,2, 3,2 Hz, 1H), 1,94 – 1,82 (m, 3H), 1,68 (dd, J = 10,6, 7,8 Hz, 1H), 1,04 – 0,93 (m, 2H), 0,66 (dt, J = 9,9, 5,1 Hz, 2H).

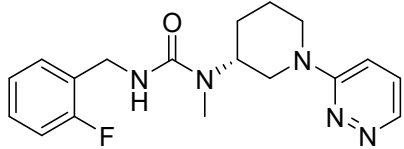
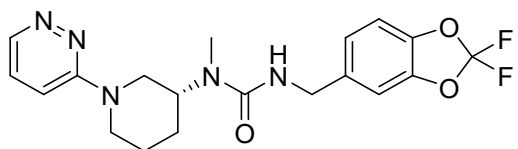
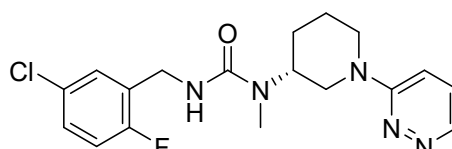
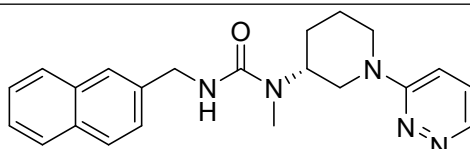
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>68</u>	 3-([3-(difluorometil)fenil]metil)-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 376,2(M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,50 – 7,36 (m, 5H), 7,29 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 56,3 Hz, 1H), 4,44 – 4,26 (m, 4H), 4,17 – 4,05 (m, 1H), 3,05 (dd, J = 12,4, 11,4 Hz, 1H), 2,93 – 2,86 (m, 4H), 1,93 – 1,86 (m, 3H), 1,74 – 1,62 (m, 1H).
<u>69</u>	 3-[(4-ciclopropilfenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 366,2 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (dd, J = 4,4, 1,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,42 – 4,23 (m, 4H), 4,17 – 4,05 (m, 1H), 3,03 (dd, J = 12,4, 11,4 Hz, 1H), 2,93 – 2,82 (m, 4H), 1,93 – 1,82 (m, 4H), 1,68 (s, 1H), 0,92 (ddd, J = 8,4, 6,3, 4,3 Hz, 2H), 0,67 – 0,58 (m, 2H).
<u>70</u>	 3-[(3-ciclopropilfenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 366,2 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 9,4, 1,1 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 – 6,97 (m, 2H), 6,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,43 – 4,22 (m, 4H), 4,10 (dt, J = 11,3, 7,6 Hz, 1H), 3,09 – 2,99 (m, 1H), 2,94 – 2,84 (m, 4H), 1,95 – 1,82 (m, 4H), 1,75 – 1,62 (m, 1H), 0,96 – 0,85 (m, 2H), 0,69 – 0,57 (m, 2H).

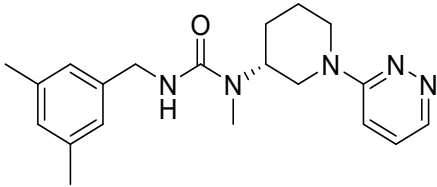
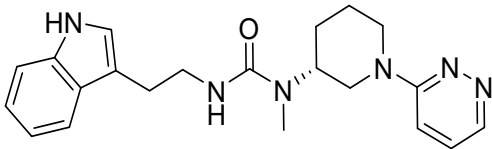
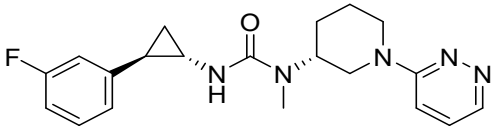
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>71</u>	 3-{[3-(1,1-difluoroetil)fenil]metil}-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 390,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,52 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,47 – 7,33 (m, 5H), 7,24 (dd, J = 9,3, 1,2 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,37 – 4,21 (m, 4H), 4,06 – 3,94 (m, 1H), 3,02 – 2,94 (m, 1H), 2,85 – 2,77 (m, 4H), 1,95 (t, J = 18,8 Hz, 3H), 1,83 – 1,70 (m, 3H), 1,62 – 1,50 (m, 1H).
<u>72</u>	 3-{[4-(difluorometil)fenil]metil}-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 376,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J = 16,3, 13,6, 6,2 Hz, 5H), 7,27 (dd, J = 9,4, 0,9 Hz, 1H), 6,72 (t, J = 56,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,38 – 4,26 (m, 2H), 4,10 (dt, J = 11,1, 7,8 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 12,4, 11,4 Hz, 1H), 2,94 – 2,82 (m, 4H), 1,92 – 1,81 (m, 3H), 1,72 – 1,59 (m, 1H).
<u>73</u>	 1-metil-3-[(3-metilfenil)metil]-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 340,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (dd, J = 4,4, 0,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 7,10 (ddd, J = 31,1, 19,2, 7,5 Hz, 4H), 4,41 – 4,24 (m, 4H), 4,11 (dd, J = 9,7, 5,5 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 12,5, 11,3 Hz, 1H), 2,95 – 2,84 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,93 – 1,83 (m, 3H), 1,74 – 1,61 (m, 1H).
<u>75</u>	 1-metil-3-[(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)metil]-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 409,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 5,2, 3,3 Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,43 – 7,25 (m, 5H), 4,72 (s, 2H), 4,36 (t, J = 14,0 Hz,

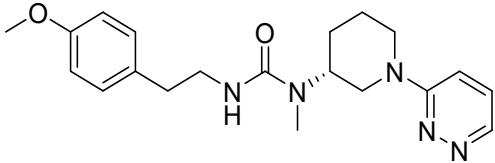
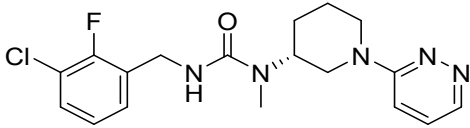
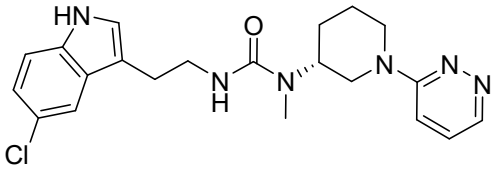
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
	il]urea	2H), 4,18 – 4,05 (m, 1H), 3,15 – 3,04 (m, 1H), 2,99 – 2,85 (m, 4H), 1,97 – 1,85 (m, 3H), 1,76 – 1,62 (m, 1H).
<u>76</u>	 3-[(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 382 (M+H).
<u>77</u>	 3-[(4-fluorofenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 344,2(M+H). 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,52 (dd, J = 4,4, 1,0 Hz, 1H), 7,30 (tdd, J = 10,3, 9,3, 2,7 Hz, 4H), 7,13 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 4,38 – 4,15 (m, 4H), 3,99 (dd, J = 13,3, 9,4 Hz, 1H), 3,02 – 2,90 (m, 1H), 2,80 (s, 4H), 1,86 – 1,66 (m, 3H), 1,54 (d, J = 12,8 Hz, 1H).
<u>78</u>	 3-[(4-clorofenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 360,2 (M+H). 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,44 – 7,16 (m, 6H), 7,02 (t, J=5,7Hz, 1H), 4,38 – 4,17(m, 4H), 3,99(t, J=11,3Hz, 1H), 2,96(t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,86 – 2,74 (m, 4H), 1,76 (dd, J = 22,8, 7,9 Hz, 3H), 1,55 (t, J = 13,1 Hz, 1H).
<u>79</u>	 3-[(3-clorofenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 360,2 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 9,2, 4,2 Hz, 1H), 7,34-7,16 (m, 5H), 4,41-4,25 (m, 4H), 4,15-

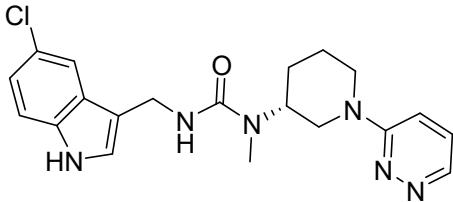
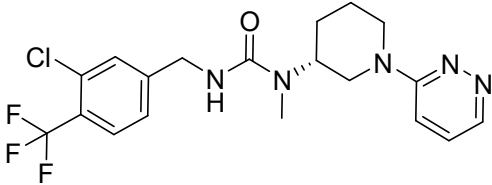
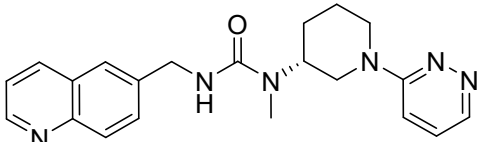
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
	(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	4,05 (m, 1H), 3,05 (dd, J = 12,5, 11,3 Hz, 1 H), 2,95-2,85 (m, 4H), 1,94-1,84 (m, 3H), 1,74-1,62 (m, 1H).
<u>80</u>	 3-[(2-clorofenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 360,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,42 – 7,18 (m, 6H), 4,48 (s, 2H), 4,41 – 4,28 (m, 2H), 4,12 (dd, J = 9,8, 5,5 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 12,5, 11,3 Hz, 1H), 2,96 – 2,85 (m, 4H), 1,95 – 1,84 (m, 3H), 1,76 – 1,63 (m, 1H).
<u>81</u>	 3-{[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]metil}-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 424,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (dd, J = 4,4, 1,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 9,4, 1,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,41 – 4,23 (m, 4H), 4,14 – 4,03 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,04 (dd, J = 12,4, 11,3 Hz, 1H), 2,95 – 2,84 (m, 4H), 1,88 (dt, J = 9,5, 4,2 Hz, 3H), 1,67 (dd, J = 11,4, 7,3 Hz, 1H).
<u>82</u>	 3-[(2-fluoro-5-metilfenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 358,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (dd, J = 4,4, 0,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,06 – 7,00 (m, 1H), 6,90 (dd, J = 10,1, 8,4 Hz, 1H), 4,41 – 4,24 (m, 4H), 4,11 (dt, J = 11,2, 7,8 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 12,5, 11,3 Hz, 1H), 2,92 – 2,84 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,93 – 1,84 (m, 3H), 1,69 (ddd, J = 12,6, 8,1, 3,4 Hz, 1H).

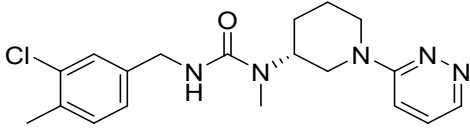
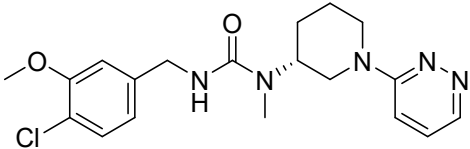
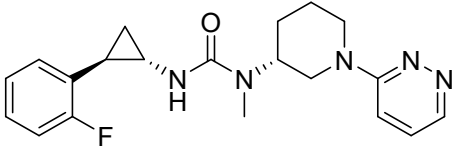
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>83</u>	 3-[(2-fluoro-4-metilfenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 358,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (dd, J = 4,4, 1,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,3Hz,1H), 7,21 (t,J=7,9Hz,1H), 6,93(d,J=7,8Hz,1H),6,87(d,J=11,4Hz,1H),4,38 (d,J=10,8 Hz, 3H), 4,28 (dd, J = 12,5, 3,9 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 9,6, 5,7 Hz, 1H), 3,09 – 3,00 (m, 1H), 2,92 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,93 – 1,83 (m, 3H), 1,68 (dd, J = 12,8, 5,2 Hz, 1H).
<u>84</u>	 3-[(2,4-difluoro-5-metilfenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 376,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H),7,30(dd,J=9,4,1,1Hz,1H),7,21(t,J=8,6Hz,1H),6,82(t,J=9,9Hz, 1H), 4,41 – 4,25 (m, 4H), 4,15 – 4,05 (m, 1H), 3,04 (dd, J = 12,5, 11,3 Hz, 1H), 2,93 – 2,84 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,93 – 1,82 (m, 3H), 1,75 – 1,61 (m, 1H).
<u>85</u>	 3-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 378,1(M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (dd, J = 4,4, 0,9 Hz, 1H), 7,41 – 7,26 (m, 3H), 7,20 – 7,06 (m, 2H), 4,43 – 4,25 (m, 4H), 4,09 (dt, J = 11,3, 7,6 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 12,4, 11,4 Hz, 1H), 2,94 – 2,84 (m, 4H), 1,93 – 1,82 (m, 3H), 1,74 – 1,61 (m, 1H).

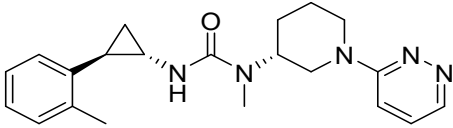
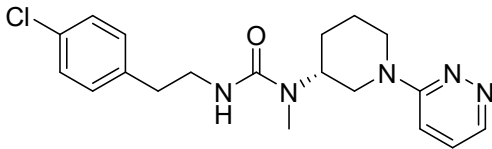
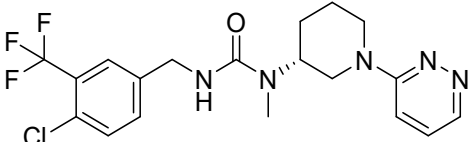
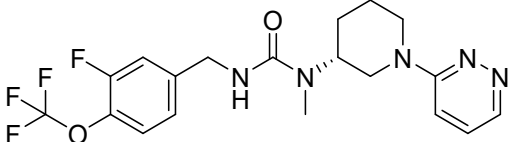
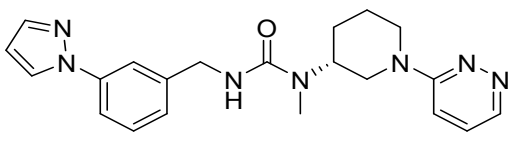
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>86</u>	 3-[(2-fluorofenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 344,2(M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 2H), 7,30 – 7,20 (m, 2H), 7,15 – 7,08 (m, 1H), 7,07 – 7,00 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,36 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 12,6, 3,7 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 9,6, 5,5 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 12,3, 11,5 Hz, 1H), 2,92 – 2,84 (m, 4H), 1,87 (dd, J = 10,6, 4,6 Hz, 3H), 1,72 – 1,60 (m, 1H).
<u>87</u>	 3-[(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 406 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,11 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,36 – 4,25 (m, 2H), 4,13 – 4,05 (m, 1H), 3,07 – 3,01 (m, 1H), 2,94 – 2,86 (m, 4H), 1,89 (dd, J = 9,9, 4,8 Hz, 3H), 1,72 – 1,62 (m, 1H).
<u>88</u>	 3-[(5-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 378,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (dd, J = 4,4, 1,1 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,24 (ddd, J = 8,6, 4,4, 2,7 Hz, 1H), 4,43 – 4,26 (m, 4H), 4,10 (dd, J = 9,6, 5,7 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 12,5, 11,3 Hz, 1H), 2,95 – 2,87 (m, 4H), 1,93 – 1,85 (m, 3H), 1,75 – 1,63 (m, 1H).
<u>89</u>	 1-metil-3-[(naftalen-2-il)metil]-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 376,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,43 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,84 – 7,77 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 3H), 7,34 (dd, J

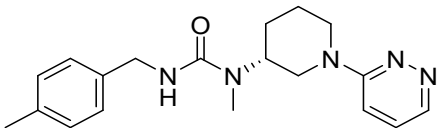
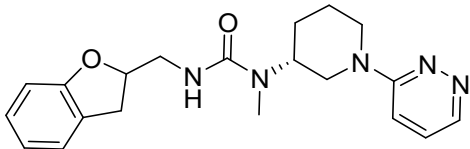
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
	1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	= 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,39 – 4,26 (m, 2H), 4,18 – 4,09 (m, 1H), 3,04 (dd, J = 12,4, 11,3 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,91 – 2,84 (m, 1H), 1,88 (dd, J = 13,6, 5,5 Hz, 3H), 1,73 – 1,62 (m, 1H).
<u>90</u>	 3-[(3,5-dimetilfenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 376,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 9,3, 4,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 6,90 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,38 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,26 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 9,7, 5,4 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 12,4, 11,3 Hz, 1H), 2,95 - 2,83 (m, 3H), 2,26 (s, 5H), 1,89 (dd, J = 10,8, 4,4 Hz, 2H), 1,76 - 1,58 (m, 1H).
<u>91</u>	 3-[2-(1H-indol-3-il)etil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 379,4 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 2H), 7,01 - 6,93 (m, 1H), 4,36 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 12,7, 3,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,54 - 3,44 (m, 2H), 3,02 - 2,93 (m, 3H), 2,85 (dd, J = 18,5, 8,0 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,92 - 1,78 (m, 3H), 1,61 (d, J = 8,6 Hz, 1H).
<u>92</u>	 3-[(1S,2R)-2-(3-fluorofenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 370,2(M+H).

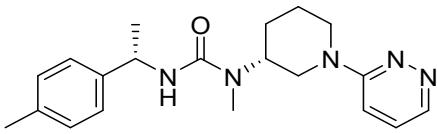
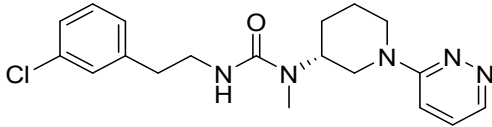
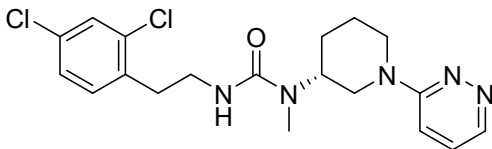
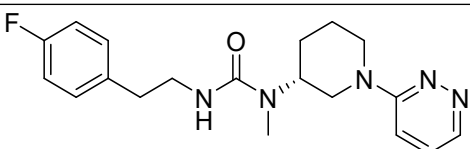
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
	1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	
<u>93</u>	 3-[2-(4-metoxifenil)etil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 370,4(M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (dd, J = 4,4, 1,1 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 7,16 – 7,06 (m, 2H), 6,87 – 6,77 (m, 2H), 4,36 (d, J=13,2Hz, 1H), 4,22 (dd, J=12,7,3,8Hz, 1H), 4,01 (d, J=5,5 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 3,40 – 3,33 (m, 2H), 3,00 (dd, J = 12,5, 11,3 Hz, 1H), 2,93 – 2,81 (m, 4H), 2,74 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,95 – 1,80 (m, 3H), 1,73 – 1,57 (m, 1H).
<u>94</u>	 3-[(3-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 378,3 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (s, 1H), 7,43 – 7,25 (m, 4H), 7,11 (td, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,40 – 4,25 (m, 2H), 4,09 (dt, J = 11,2, 7,6 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 12,5, 11,3 Hz, 1H), 2,94 – 2,86 (m, 4H), 1,89 (tt, J = 9,6, 5,0 Hz, 3H), 1,75 – 1,63 (m, 1H).
<u>95</u>	 3-[2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 378,3 (M+H). ¹HRMN (400MHz, MeOD) δ 8,45 (d, J=3,9Hz, 1H), 7,54 (d, J=2,0Hz, 1H), 7,37 (dd, J=9,4, 4,3Hz, 1H), 7,26 (d, J=8,6Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,7Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,02 (dd, J=8,6, 2,0Hz, 1H), 4,36 (d, J=13,8Hz, 1H), 4,13 (d, J= 12,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,50 – 3,42 (m, 2H),

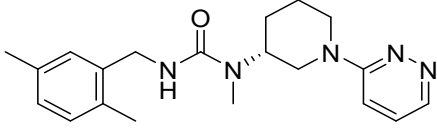
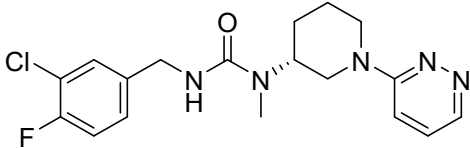
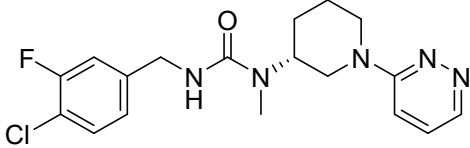
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
		3,01 – 2,83 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 1,84 (t, J=7,6Hz, 3H), 1,60 (d, J=9,1Hz, 1H).
<u>96</u>	 3-[(5-cloro-1H-indol-3-il)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 388,3 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,04 (s, 1H), 8,57 – 8,47 (m, 1H), 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,3, 1,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,43 – 4,29 (m, 3H), 4,16 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,98 – 2,91 (m, 1H), 2,76 (s, 4H), 1,81 – 1,67 (m, 3H), 1,55 (t, J = 13,1 Hz, 1H).
<u>97</u>	 3-{[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]metil}-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 428,3 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,52 (dd, J = 4,4, 1,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 9,3, 4,4 Hz, 1H), 7,25 (dd, J=9,3,1,1Hz,1H), 7,14(t,J=5,7Hz,1H), 4,40 – 4,18(m,4H), 4,03 – 3,93 (m, 1H), 3,03 – 2,92 (m, 1H), 2,87 – 2,76 (m, 4H), 1,78 (dt, J = 9,8, 8,7 Hz, 3H), 1,61 – 1,46 (m, 1H).
<u>98</u>	 1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]-3-[(quinolin-6-il)metil]urea	LC-MS: m/z 377,4 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,80 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 3,3Hz, 1H), 8,35(d,J=7,5Hz, 1H), 7,99(d,J = 8,7Hz, 1H), 7,84(s, 1H), 7,77 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,3, 4,3

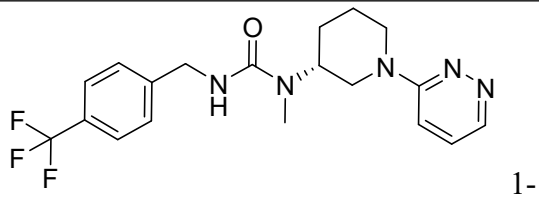
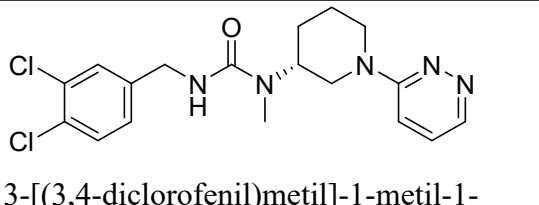
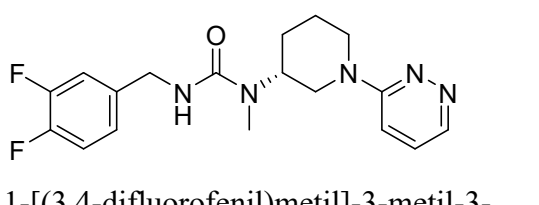
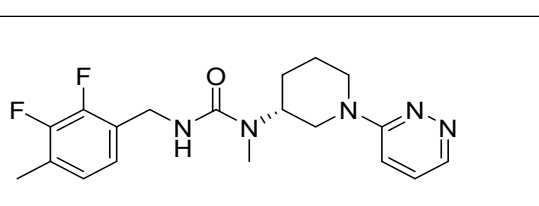
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
		Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,35 (t, J = 14,5 Hz, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,11 – 3,03 (m, 1H), 2,96 – 2,87 (m, 4H), 1,91 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,68 (s, 1H).
<u>99</u>	 3-[(3-cloro-4-metilfenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 374,4 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,52 (dd, J = 4,4, 1,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 9,3, 4,4 Hz, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 3H), 7,14 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,28 – 4,15 (m, 3H), 3,98 (dd, J = 13,3, 9,2 Hz, 1H), 3,01 – 2,91 (m, 1H), 2,85 – 2,76 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,85 – 1,66 (m, 3H), 1,60 – 1,47 (m, 1H).
<u>100</u>	 3-[(4-cloro-3-metoxifenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 390,3 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (dd, J = 4,4, 1,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 14,0, 4,6 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 4,42 – 4,25 (m, 4H), 4,09 (dd, J = 9,6, 5,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,04 (dd, J = 12,4, 11,3 Hz, 1H), 2,96 – 2,81 (m, 4H), 1,96 – 1,80 (m, 3H), 1,79 – 1,59 (m, 1H).
<u>101</u>	 3-[(1S,2R)-2-(2-fluorofenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 370,2 (M+H).

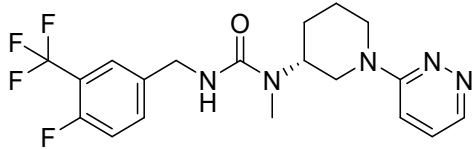
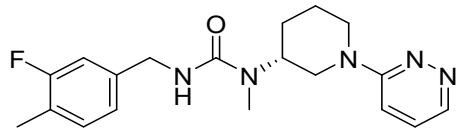
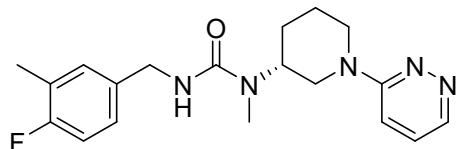
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
	il)piperidin-3-il]urea	
<u>102</u>	 1-metil-3-[(1S,2R)-2-(2-metilfenil)ciclopropil]-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 366,2 (M+H).
<u>103</u>	 3-[2-(4-clorofenil)etil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 374,2 (M+H).
<u>104</u>	 3-{[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil}-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 374,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,54 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 7,38 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,38 – 4,27 (m, 2H), 4,13 – 4,03 (m, 1H), 3,05 (dd, J = 12,5, 11,3 Hz, 1H), 2,94 – 2,87 (m, 4H), 1,95 – 1,84 (m, 3H), 1,68 (dd, J = 11,2, 8,5 Hz, 1H).
<u>105</u>	 3-{[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]metil}-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 428,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,54 – 7,14 (m, 5H), 4,47 – 4,21 (m, 4H), 4,09 (s, 1H), 3,09 – 2,98 (m, 1H), 2,96 – 2,82 (m, 4H), 1,88 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 1,68 (s, 1H).
<u>106</u>	 1-metil-3-{[3-(1H-pirazol-1-il)fenil]metil}-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 392,3 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (dd, J = 4,4, 1,1 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 2H), 7,59 (d, J = 8,1

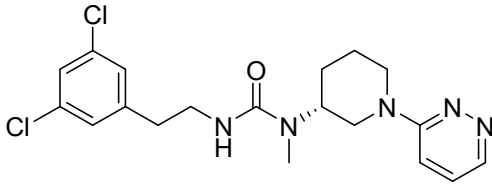
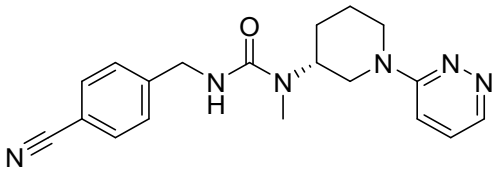
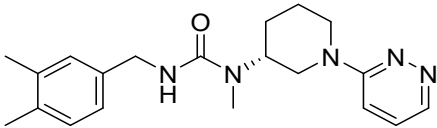
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
	il)fenil]metil}-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 6,57 - 6,44 (m, 1H), 4,47 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,38 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,18 - 4,05 (m, 1H), 3,10 - 3,00 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,91 - 2,81 (m, 1H), 1,90 (dd, J = 13,5, 6,0 Hz, 3H), 1,76 - 1,58 (m, 1H).
<u>107</u>	 1-metil-3-[(4-metilfenil)metil]-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 340,4 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,52 (dd, J = 4,4, 1,1 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 9,3, 4,4 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 9,3, 1,1 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 21,8, 8,0 Hz, 4H), 6,92 (t, J=5,8Hz, 1H), 4,34 (d, J=11,2Hz, 1H), 4,28-4,14 (m, 3H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,03 - 2,90 (m, 1H), 2,86 - 2,73 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,85 - 1,66 (m, 3H), 1,55 (dd, J = 15,2, 11,4 Hz, 1H).
<u>108</u>	 3-[(2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 368,4 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,47 (s, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 8,6, 4,6 Hz, 1H), 7,16-6,97 (m, 2H), 6,77 (t, J=7,4Hz, 1H), 6,69 (d, J=7,8Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,88 (dd, J = 9,5, 5,2 Hz, 1H), 4,39 - 4,21 (m, 2H), 4,03 - 3,87 (m, 1H), 3,56 - 3,41 (m, 2H), 3,28 - 3,21 (m, 1H), 3,04 - 2,85 (m, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,90 - 1,76 (m, 3H), 1,62 (s, 1H).

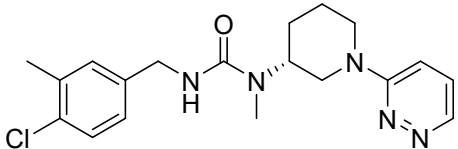
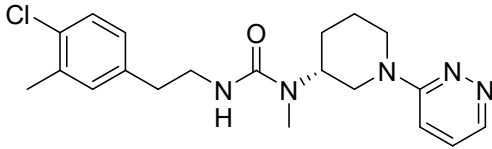
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>109</u>	 1-metil-3-[(1S)-1-(4-metilfenil)etil]-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 354,4 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 4,92 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,15 - 4,02 (m, 1H), 3,09 - 2,96 (m, 1H), 2,95 - 2,83 (m, 5H), 2,29 (s, 4H), 1,87 (t, J = 7,7 Hz, 4H), 1,65 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,47 (d, J = 7,1 Hz, 4H).
<u>110</u>	 3-[2-(3-clorofenil)etil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 374 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,59 - 8,38 (m, 1H), 7,19 - 7,03 (m, 5H), 6,95 (dd, J = 9,3, 1,0 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,25 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,81 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 13,2, 6,1 Hz, 2H), 2,97 - 2,80 (m, 5H), 2,77 (s, 3H), 1,90 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,83 - 1,68 (m, 2H), 1,64 - 1,47 (m, 1H).
<u>111</u>	 3-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 480,3 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 8,7, 3,0 Hz, 2H), 7,26 (qd, J = 8,2, 2,8 Hz, 3H), 4,35 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 12,7, 3,9 Hz, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,58 - 3,37 (m, 2H), 3,09 - 2,84 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 1,96 - 1,79 (m, 3H), 1,74 - 1,55 (m, 1H).
<u>112</u>		LC-MS: m/z 358,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz,

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
	3-[2-(4-fluorofenil)etil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	1H), 7,27 (dd, J = 9,4, 1,1 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 7,05 - 6,89 (m, 2H), 4,35 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 12,5, 3,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 3,00 (dd, J = 12,5, 11,4 Hz, 1H), 2,94 - 2,85 (m, 1H), 2,85 - 2,75 (m, 5H), 1,87 (ddd, J = 12,6, 10,3, 5,4 Hz, 3H), 1,74 - 1,58 (m, 1H).
<u>113</u>	 3-[(2,5-dimetilfenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 354,1 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 9,4, 1,1 Hz, 1H), 7,13 - 6,88 (m, 3H), 4,41 - 4,26 (m, 4H), 4,12 (dt, J = 11,6, 8,0 Hz, 1H), 3,10 - 3,02 (m, 1H), 2,94-2,84(m,4H), 2,28 (d,J=4,9Hz,6H), 1,90 (dd,J=10,9,8,9Hz,3H), 1,68(d,J=9,4Hz,1H).
<u>114</u>	 3-[(3-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 378,1 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 2H), 7,33 - 7,23 (m, 2H), 7,16 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,42 - 4,26 (m, 4H), 4,15 - 4,01 (m, 1H), 3,10 - 2,98 (m, 1H), 2,95 - 2,84 (m, 4H), 1,98 - 1,82 (m, 3H), 1,76 - 1,58 (m, 1H).
<u>115</u>	 3-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 378,1 (M+H). 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,51 (dd, J = 4,4, 1,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 9,3, 4,4 Hz, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,36 - 4,18

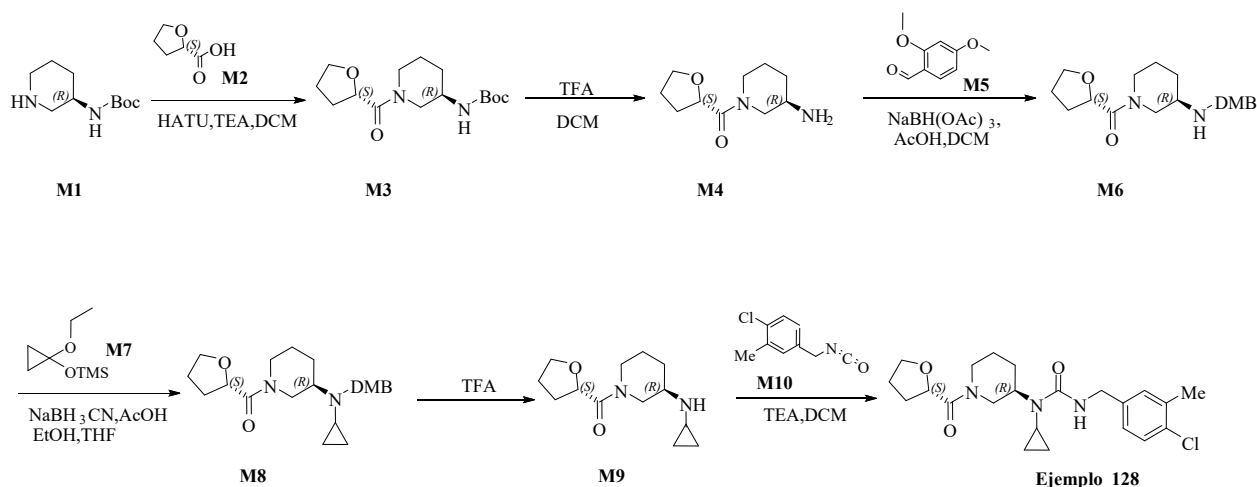
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
	il]urea	(m, 4H), 3,97 (dd, J = 13,3, 9,1 Hz, 1H), 3,01 – 2,91 (m, 1H), 2,86 – 2,74 (m, 4H), 1,86 – 1,67 (m, 3H), 1,59 – 1,46 (m, 1H).
<u>116</u>	 1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]-3-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}urea	LC-MS: m/z 394,1(M+H).
<u>117</u>	 3-[(3,4-diclorofenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 394,1(M+H).
<u>118</u>	 1-[(3,4-difluorofenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 394,1(M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,48 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 2H), 7,13 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,40 – 4,29 (m, 4H), 4,11 (dt, J = 11,2, 7,6 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 12,5, 11,3 Hz, 1H), 2,96 – 2,87 (m, 4H), 1,91 (tt, J = 9,6, 4,9 Hz, 3H), 1,69 (dd, J = 15,6, 6,3 Hz, 1H).
<u>119</u>	 1-[(2,3-difluoro-4-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 376,1(M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,47 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,99 (dt, J = 14,6, 7,6 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,37 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,14 – 4,05 (m, 1H), 3,08 – 3,00 (m, 1H), 2,94 – 2,85 (m, 4H),

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
		2,26 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 1,93 – 1,83 (m, 3H), 1,67 (d, J = 9,1 Hz, 1H).
<u>120</u>	 1-{[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil}-3-metil-3-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 412,4 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,51 (dd, J = 4,4, 1,1 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 9,2, 6,1 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 10,8, 8,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 9,3, 4,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 9,3, 1,1 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,38 – 4,18 (m, 4H), 3,97 (dd, J = 13,2, 9,2 Hz, 1H), 3,00 – 2,92 (m, 1H), 2,87 – 2,74 (m, 4H), 1,77 (dt, J = 24,0, 11,8 Hz, 3H), 1,62 – 1,47 (m, 1H).
<u>121</u>	 1-[(3-fluoro-4-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 358,4 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (s, 1H), 7,29 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 11,9, 9,4 Hz, 2H), 4,44 – 4,23 (m, 5H), 4,10 (s, 1H), 3,10 – 2,98 (m, 1H), 2,95 – 2,83 (m, 5H), 2,22 (d, J = 1,6 Hz, 4H), 1,97 – 1,80 (m, 4H), 1,68 (s, 1H).
<u>122</u>	 1-[(4-fluoro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 358,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 9,2, 4,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,12 (ddd, J = 7,3, 4,9, 2,1 Hz, 1H), 6,98 – 6,91 (m, 1H), 4,38 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,28 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,15 – 4,07 (m, 1H), 3,04 (dd, J = 12,5, 11,3 Hz, 1H), 2,93 – 2,87 (m, 4H), 2,24 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 1,89 (dt, J = 9,5, 3,9 Hz, 3H),

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
		1,75 – 1,63 (m, 1H).
<u>123</u>	 3-[2-(3,5-diclorofenil)etil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 408,3 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,52 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 9,3, 4,4 Hz, 1H), 7,29 - 7,16 (m, 3H), 6,47 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 13,4, 9,2 Hz, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 3H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 2,86 - 2,71 (m, 6H), 1,84 - 1,64 (m, 3H), 1,52 (t, J = 13,1 Hz, 1H).
<u>124</u>	 3-[(4-cianofenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 351,4 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,51 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 9,3, 4,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 9,3, 1,2 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,38 – 4,22 (m, 4H), 3,98 (dd, J = 13,4, 9,3 Hz, 1H), 3,01 – 2,91 (m, 1H), 2,85 – 2,75 (m, 4H), 1,77 (dt, J = 8,9, 8,4 Hz, 3H), 1,54 (dd, J = 15,2, 11,2 Hz, 1H).
<u>125</u>		LC-MS: m/z 354,4 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (dd, J = 4,4, 1,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 7,10 - 6,96 (m, 3H), 4,47 - 4,22 (m, 4H), 4,16 - 4,02 (m, 1H), 3,03 (dd, J = 12,5, 11,3 Hz, 1H), 2,93 - 2,81 (m, 4H), 2,22 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,88 (dt, J = 9,7, 4,1 Hz, 3H), 1,77 - 1,58 (m, 1H).

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>126</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 374,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (dd, J = 4,4, 1,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 15,2, 8,3 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 4,40 – 4,25 (m, 4H), 4,09 (dd, J = 9,7, 5,7 Hz, 1H), 3,08 – 3,00 (m, 1H), 2,94 – 2,85 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,89 (dd, J = 11,2, 4,4 Hz, 3H), 1,74 – 1,61 (m, 1H).
<u>127</u>	 3-[2-(4-cloro-3-metilfenil)etil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 388 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (dd, J = 4,4, 1,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 12,7, 4,0 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,39 (tt, J = 8,4, 4,4 Hz, 2H), 3,00 (dd, J = 12,5, 11,3 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 18,7, 8,0 Hz, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,76 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,92 – 1,80 (m, 3H), 1,71 – 1,57 (m, 1H).

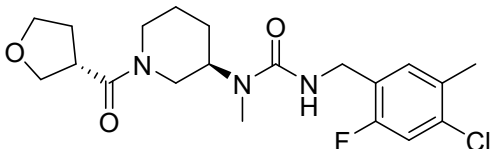
Ejemplo 128: Síntesis de 3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-ciclopropil-1-((R)-1-((S)-tetrahidrofurano-2-carbonil)piperidin-3-il)urea

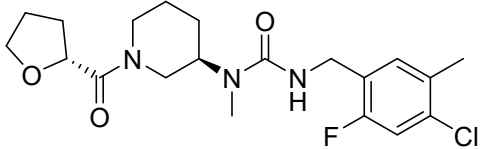
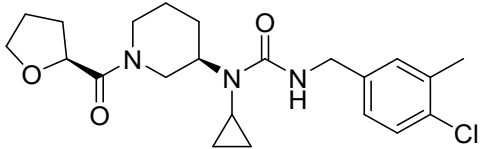


A una mezcla de **M2** (116 mg, 1,0 mmol) y HATU (474 mg, 1,29 mmol) en DCM (20 ml) se agregó TEA (253 mg, 2,5 mmol) a 0 °C por goteo. Luego de agitar a temperatura ambiente por 30 mins, se agregó **M1** (200 mg, 0,83 mmol) a la mezcla precedente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 hrs bajo atmósfera de N₂. Luego la mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna (eluida con PE/EtOAc= 100:0 to 3:1) para dar **M3** (250 mg, 88,8%) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) m/z: 299 (M+H)⁺. A una solución de **M3** (250 mg, 0,84 mmol) en DCM (6 ml) se agregó TFA (2 ml) a 0 °C por goteo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 hrs. Luego la mezcla de la reacción se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar **M4** crudo (160 mg, 96,3%) como un aceite amarillo sin purificación adicional. LC/MS (ESI) m/z: 199 (M+H)⁺. A una solución de **M4** (160 mg, 0,81 mmol) y **M5** (148 mg, 0,89 mmol) en DCM (10 ml) se agregó AcOH (145 mg, 2,42 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. Luego se agregó NaBH(OAc)₃ (510 mg, 2,42 mmol) a la mezcla precedente por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo atmósfera de N₂. La mezcla se detuvo con NaHCO₃ saturado solución (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml) dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró. El material filtrado se evaporó hasta secar bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluida con PE/EtOAc= 100:0 to =2:1) para dar **M6** (100 mg, 35,6%) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) m/z: 349 (M+H)⁺. A una mezcla de **M6** (100 mg, 0,29 mmol), **M7** (125 mg, 0,72 mmol) y AcOH (52 mg, 0,86 mmol) en THF (12 ml) y EtOH (6 ml) se agregó NaBH₃CN (55 mg, 0,86 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante la noche bajo atmósfera de N₂. Luego de enfriar, la reacción se detuvo con ac. NaHCO₃ saturado (20 ml) y se

- extraído dos veces con EtOAc (30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró. El material filtrado se evaporó hasta secar bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna (eluida con PE/EtOAc= 100:0 a =2:1) para dar **M8** (50 mg, 44,8%) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) m/z: 389 (M+H)⁺. Una solución de **M8** (50 mg, 0,13 mmol) en TFA (4 ml) se agitó a 80 °C for 3 hrs bajo atmósfera de N₂. Luego de enfriar, la mezcla se concentró hasta secar bajo presión reducida para dar crudo **M9** (30 mg, 97,8%) como un aceite morado sin purificación adicional. LC/MS (ESI) m/z: 239 (M+H)⁺.
- 10 A una mezcla de **M9** (30 mg, 0,13 mmol) y TEA (39 mg, 0,39 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se agregó una solución de **M10** (22,9 mg, 0,13 mmol) en DCM anhidro (2 ml) a 0 °C por goteo. La mezcla resultante se agitó a 0 °C por 1 hora bajo atmósfera de N₂. Luego la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo dos veces con DCM (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna (eluida con DCM/MeOH= 100:0 to 20:1) para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó via HPLC prep. (Gemini 5µm C18 250*21,2mm, H₂O/MeCN (5-95 %)/0,1% HCOOH) para dar **Ejemplo 128** (11 mg, 0,026 mmol, 20,81% de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z: 420 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,28 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 10,5, 4,1 Hz, 1H), 4,74 – 4,67 (m, 1H), 4,53 – 4,39 (m, 1H), 4,39 – 4,26 (m, 2H), 4,02 – 3,87 (m, 2H), 3,86 – 3,44 (m, 2H), 3,30 – 3,10 (m, 1H), 3,00 – 2,46 (m, 2H), 2,33 (d, J = 9,2 Hz, 3H), 2,32 – 2,13 (m, 2H), 2,05 – 1,79 (m, 5H), 1,66 – 1,39 (m, 1H), 1,02 – 0,87 (m, 2H), 0,85 – 0,66 (m, 2H).

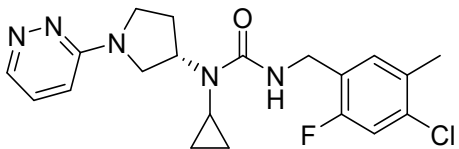
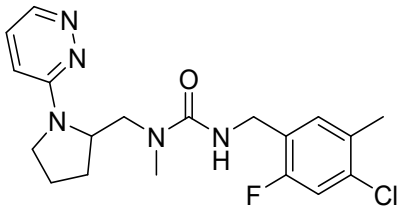
- Los compuestos en la tabla siguiente se prepararon por la misma ruta que el Ejemplo 128, a partir de la amida M2 apropiada disponible en el comercio y otros intermediarios descritos precedentemente o disponibles en el comercio.

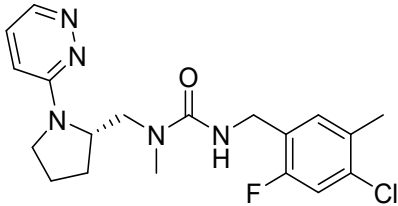
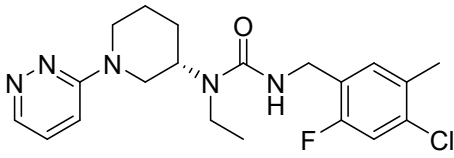
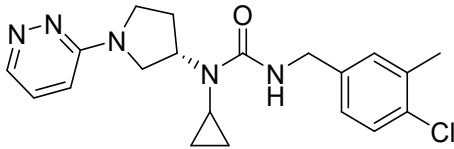
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
129		LC-MS: m/z 412 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,24 (dd, J = 8,0, 3,5 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 9,7, 6,2 Hz, 1H), 4,52 – 4,29 (m, 3H), 4,12 – 3,98

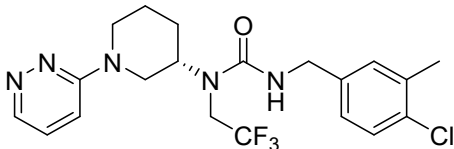
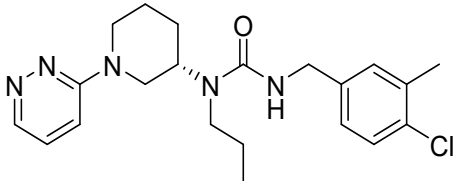
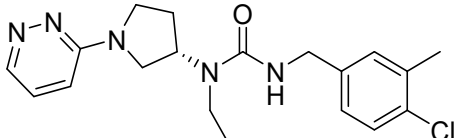
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
	1-[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-[(3S)-oxolano-3-carbonil]piperidin-3-il]urea	(m, 1H), 3,95 – 3,74 (m, 5H), 3,48 – 3,39 (m, 1H), 3,17 – 3,09 (m, 1H), 3,05 – 2,96 (m, 1H), 2,85 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 2,74 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,51 (td, J = 13,0, 2,3 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,12 (ddt, J = 17,1, 13,6, 7,6 Hz, 2H), 1,89 – 1,77 (m, 3H), 1,59 – 1,44 (m, 1H).
<u>130</u>	 1-[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-[(2R)-oxolano-2-carbonil]piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 412 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 9,7, 6,6 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 14,1, 8,0 Hz, 1H), 4,50 – 4,29 (m, 3H), 4,13 – 3,98 (m, 1H), 3,97 – 3,79 (m, 3H), 3,17 – 3,08 (m, 1H), 2,93 (dd, J = 18,6, 7,7 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,74 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,52 (td, J = 13,0, 2,3 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,28 – 2,12 (m, 1H), 2,03 (ddd, J = 12,9, 10,3, 6,6 Hz, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 2H), 1,86 – 1,78 (m, 3H), 1,65 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 1,48 (d, J = 9,6 Hz, 1H).
<u>131</u>	 3-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-[(3S)-oxolano-3-carbonil]piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 420,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,18 (dd, J = 8,2, 2,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,04 – 6,97 (m, 1H), 6,81 (dt, J = 26,1, 5,9 Hz, 1H), 4,45 – 4,34 (m, 1H), 4,23 (dd, J = 12,3, 5,8 Hz, 2H), 3,88 (ddd, J = 16,4, 14,3, 8,2 Hz, 2H), 3,79 – 3,65 (m, 3H), 3,45 – 3,29 (m, 2H), 3,07 – 2,83 (m, 1H), 2,49 – 2,36 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,17 – 1,91 (m, 3H), 1,90 – 1,68 (m, 2H),

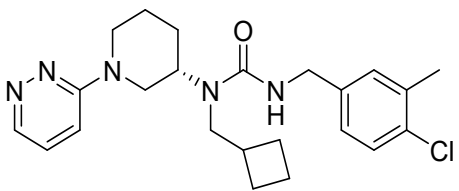
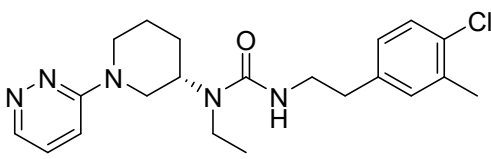
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
		1,51 – 1,28 (m, 1H), 0,92 – 0,78 (m, 2H), 0,74 – 0,54 (m, 2H).

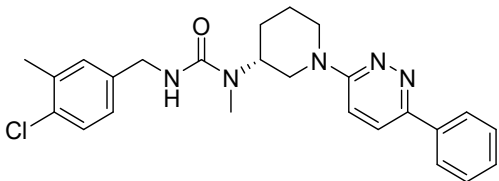
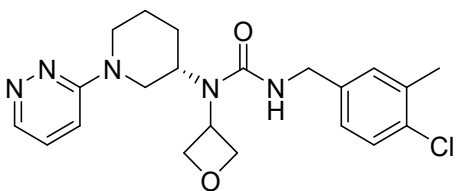
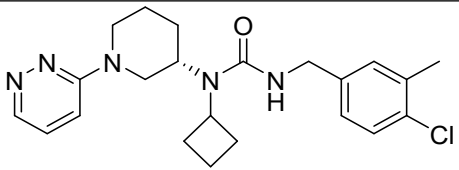
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de acuerdo con el Procedimiento General A, usando los bloques de construcción disponibles en el comercio:

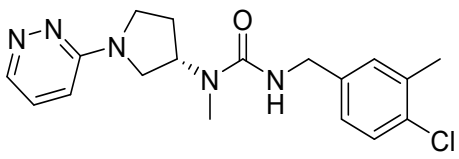
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>132</u>	 1-[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-3-ciclopropil-3-[(3S)-1-(piridazin-3-il)pirrolidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 404 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,30 (dd, J = 4,5, 1,1 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 9,2, 4,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 9,2, 1,2 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 9,2, 7,9 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,65 (dd, J = 15,3, 6,8 Hz, 2H), 3,50 (dd, J = 10,2, 8,1 Hz, 1H), 3,34 (dd, J = 17,7, 9,0 Hz, 1H), 2,50 – 2,39 (m, 2H), 2,23 – 2,14 (m, 4H), 0,85 (ddd, J = 6,9, 4,8, 2,8 Hz, 2H), 0,66 (qd, J = 6,4, 3,1 Hz, 2H). (m, 1H), 2,49 – 2,36 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,17 – 1,91 (m, 3H), 1,90 – 1,68 (m, 2H), 1,51 – 1,28 (m, 1H), 0,92 – 0,78 (m, 2H), 0,74 – 0,54 (m, 2H).
<u>133</u>	 1-[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-3-metil-3-{[1-(piridazin-3-il)pirrolidin-2-il]metil}urea	LC-MS: m/z 392 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,42 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 9,2, 4,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,68 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,57 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,29 (d, J = 15,1 Hz, 3H), 2,12 (ddd, J = 26,3, 13,1, 5,9 Hz, 4H).

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>134</u>	 1-[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(2S)-1-(piridazin-3-il)pirrolidin-2-il]metil} urea	LC-MS: m/z 392 (M+H). ¹H RMN (400MHz, MeOD) δ 8,42 (d, J=4,3Hz, 1H), 7,35 (dd, J=9,2,4,4Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,09 (d, J=9,7Hz, 1H), 7,02 (d, J=9,1Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,68 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,57 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,31 (s, 4H), 3,17 (s, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,12 (ddd, J = 26,1, 13,1, 5,8 Hz, 4H).
<u>135</u>	 3-[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-1-etil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 392 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (dd, J = 4,4, 1,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,31 – 7,20 (m, 2H), 7,11 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,44 – 4,30 (m, 4H), 4,05 – 3,95 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 14,3, 7,2, 3,5 Hz, 2H), 3,09 – 3,01 (m, 1H), 2,92 (td, J = 13,1, 2,4 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,98 – 1,83 (m, 3H), 1,74 – 1,58 (m, 1H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
<u>136</u>	 1-[(4-chloro-3-metilfenil)metil]-3-ciclopropil-3-[(3S)-1-(piridazin-3-il)pirrolidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 386 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,40 (dd, J = 4,4, 1,1 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 9,2, 4,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J=9,3Hz, 1H), 4,65–4,52 (m, 1H), 4,33 (d, J=4,4Hz, 2H), 3,75 (t, J=9,3Hz, 2H), 3,61 (dd, J=10,1,8,1Hz, 1H), 3,45 (dd, J=17,7,9,0Hz, 1H), 2,55

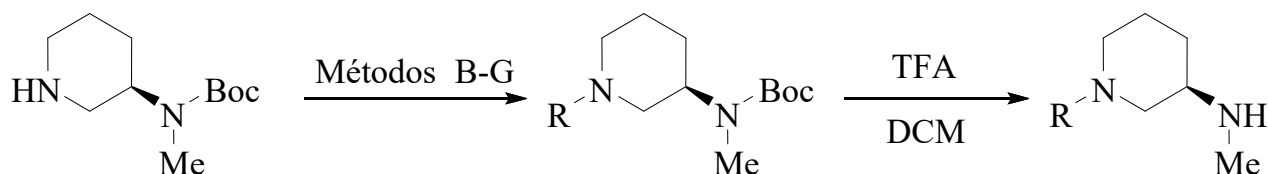
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
		(ddd,J=13,1,8,4,4,7Hz,2H), 2,34 (s, 3H), 2,31 – 2,24 (m, 1H), 0,98 – 0,91 (m, 2H), 0,81 – 0,71 (m, 2H).
<u>137</u>	 3-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)urea	LC-MS: m/z 442(M+H). ¹H RMN (400MHz,MeOD) δ8,50 (d,J=4,0Hz,1H), 7,40(dd,J=9,4,4,4Hz,1H), 7,30 (dd,J=9,4,1,1Hz,1H), 7,25(d,J=8,3Hz,2H), 7,14(dd,J=8,2,1,8Hz,1H), 4,50 (d,J=13,0Hz,1H), 4,42(d,J=4,6Hz,2H), 4,38–4,29 (m,1H), 4,20 (d,J=13,7Hz,1H), 3,97(dd,J=16,4,8,7Hz,1H), 3,80 (td,J=11,3, 5,6 Hz, 1H), 3,11 – 3,01 (m, 2H), 2,01 – 1,87 (m, 3H), 1,70 – 1,59 (m, 1H).
<u>138</u>	 3-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-1-propil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 402 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,51 (dd, J = 4,4, 1,1 Hz, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 2H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,98(d,J=5,6Hz,1H),4,31–4,18(m,4H),3,87(d,J=11,6Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 12,7, 6,8 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,84 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,79 (t, J = 15,2 Hz, 3H), 1,50 (dd, J = 14,6, 7,0 Hz, 3H), 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
<u>139</u>	 1-[(4-chloro-3-metilfenil)metil]-3-etil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 374,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,42 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 7,27

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
	3-[(3S)-1-(piridazin-3-il)pirrolidin-3-il]urea	(d,J=8,4Hz,1H),7,21(s,1H), 7,10 (d, J=8,0Hz,1H), 6,98 (dd,J=9,2,1,2Hz,1H), 4,87-4,80(m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,78 – 3,71 (m, 2H), 3,50 – 3,39 (m, 2H), 3,37 – 3,33 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
<u>140</u>	 3-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-1-(ciclobutilmetil)-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 428,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 3H), 7,14 – 7,08 (m, 1H), 4,44 – 4,22 (m, 4H), 3,75 (ddd, J = 15,2, 7,7, 3,9 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 15,1, 7,6 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 15,2, 6,8 Hz, 1H), 3,14 – 3,05 (m, 1H), 2,97 (td, J = 13,2, 2,5 Hz, 1H), 2,59 (dt, J = 15,0, 7,5 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,11 – 1,74 (m, 9H), 1,70 – 1,56 (m, 1H).
<u>141</u>	 3-[2-(4-cloro-3-metilfenil)etil]-1-etil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 428,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,6, 4,4 Hz, 1H), 7,27 (dd,J=9,6,1,2Hz,1H), 7,20 (d,J=8,0Hz,1H), 7,13(d,J=1,6Hz,1H), 7,01 (dd,J=8,0,2,0Hz,1H), 4,34-4,23(m,2H), 3,87(d,J=4,8Hz,1H), 3,42 (t,J=7,2Hz,2H), 3,37 – 3,32 (m, 1H), 3,25 (dd, J = 15,2, 7,2 Hz, 1H), 3,03 – 2,88 (m, 2H), 2,78 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,94 – 1,83 (m, 3H), 1,71 – 1,52 (m, 1H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>142</u>	 3-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(6-fenilpiridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 450,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,93 – 7,88 (m, 2H), 7,83 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 3H), 7,35 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 4,45 – 4,32 (m, 4H), 4,14 (dt, J = 13,7, 7,0 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 12,4, 11,4 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 12,9, 2,3 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,92 (dd, J = 15,3, 5,2 Hz, 3H), 1,71 (d, J = 12,4 Hz, 1H).
<u>143</u>	 3-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-1-(oxetan-3-il)-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 416 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,47 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,6, 4,4 Hz, 1H), 7,30 – 7,16 (m, 3H), 7,12 – 7,05 (m, 1H), 4,98 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,84 – 4,73 (m, 3H), 4,56 – 4,48 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,20 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,68 – 3,62 (m, 1H), 3,30 – 3,21 (m, 1H), 3,00 (td, J = 13,2, 2,8 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,08 – 1,78 (m, 3H), 1,62 (dt, J = 13,2, 4,0 Hz, 1H).
<u>144</u>	 3-[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 414,4 (M+H).

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
145	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3S)-1-(piridazin-3-il)pirrolidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 360,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,43 (dd, J = 4,5, 1,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,2, 4,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 9,2, 1,2 Hz, 1H), 5,04 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,80 – 3,64 (m, 2H), 3,46 (ddd, J = 18,1, 13,5, 7,9 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,36 (d, J = 9,7 Hz, 3H), 2,27 – 2,14 (m, 2H).

Síntesis General de Intermediarios, Métodos B-G



Método B: K₂CO₃/CsF/DMSO a 90 °C por 16 hrs

Método C: Pd(OAc)₂/DavePhos/t-BuONa/tolueno a 100 °C por 16 hrs

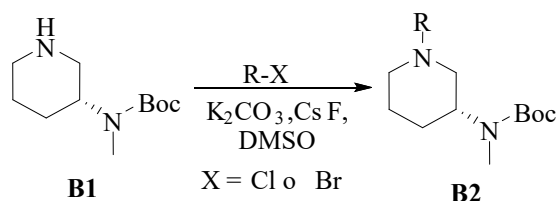
Método D: Pd(OAc)₂/RuPhos/LiHMDS/THF a 70 °C por 2~8 hrs

Método E: XPhos-Pd-G1/XPhos/LiHMDS/THF a 70 °C por 2~8 hrs

Método F: RuPhos-Pd-G2/RuPhos/LiHMDS/THF a 70 °C por 2~16 hrs

Método G: CuI/L-prolina/K₂CO₃/DMSO

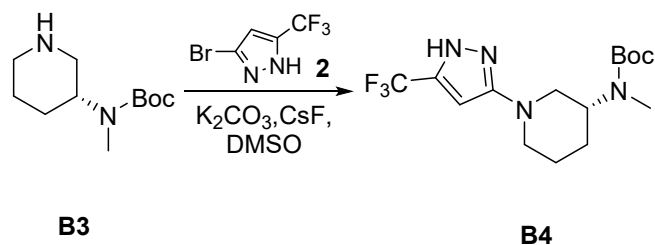
5 Procedimiento General B:



A una mezcla de compuesto **B1** (1,0 eq) y aril halogenuro (1,1 eq) en DMSO (0,1 mol/L) se agregaron K₂CO₃ (3,0 eq) y CsF (0,2 eq). La mezcla resultante se agitó a 90 °C por 16 hrs. Luego la mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar. El

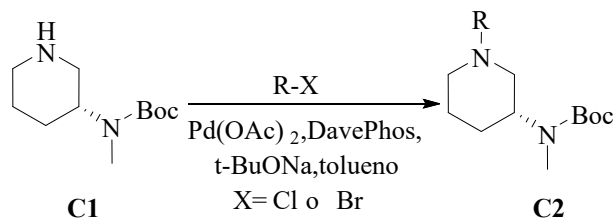
residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice para dar el compuesto **B2**.

Ejemplo síntesis de Procedimiento General B:



- 5 A una mezcla de compuesto **B3** (100 mg, 0,47 mmol) y compuesto **2** (101 mg, 0,47 mmol) en DMSO (8 ml) se agregaron K_2CO_3 (194 mg, 1,40 mmol) y CsF (15 mg, 0,09 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90°C por 16 hrs. Luego la mezcla se diluyó con H_2O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía de
- 10 columna sobre gel de sílice (eluida con PE: EtOAc= 10: 1 a 2: 1) para dar compuesto **B4** (140 mg, 87,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 349 (M+H)⁺.

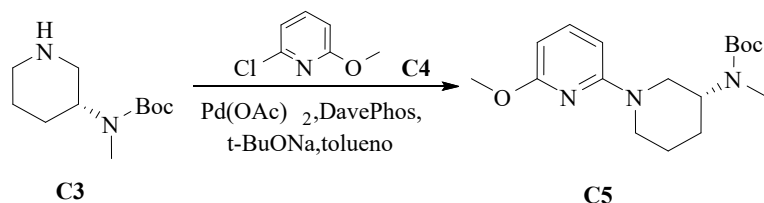
Procedimiento General C:



- 15 A una mezcla de compuesto **C1** (1,2 eq.) y aril halogenuro (1,0 eq.) en tolueno se agregó t-BuONa (2,0 eq.), DavePhos(0,1 eq.) y $Pd(OAc)_2$ (0,1 eq.) bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a 100°C por 16 hrs bajo atmósfera de N_2 . Luego la mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice para dar el compuesto **C2**.

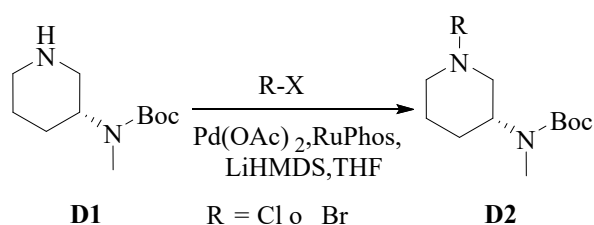
20

Ejemplo de síntesis del Procedimiento General C:



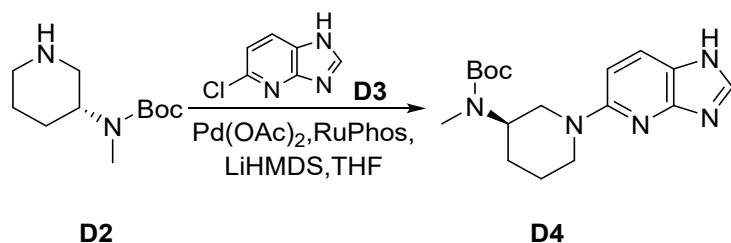
A una mezcla de **C3** (0,58 g, 2,72mmol) y **C4**(0,3 g, 2,09 mmol) en tolueno (15 ml) se agregó t-BuONa (410 mg, 4,18 mmol), DavePhos (83 mg, 0,21 mmol) y Pd(OAc)₂ (47 mg, 0,21 mmol) bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 120°C por 16 hrs bajo atmósfera de N₂. luego la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluida con PE: EtOAc = 50: 1 a 20: 1) para dar compuesto **C5** (0,58 g, 87% de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) m/z: 322 (M+H)⁺.

Procedimiento General D:



A una mezcla de amina **D1** (1,1 eq.) y aril halogenuro (1,0 eq.) en THF se agregaron una solución de LiHMDS en THF (5,0 eq., 1 M), RuPhos (0,1 eq.) y Pd(OAc)₂ (0,1 eq.) bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 80°C por 4hrs bajo atmósfera de N₂. Luego la mezcla se detuvo con ac. NH₄Cl y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice para dar compuesto **D2**.

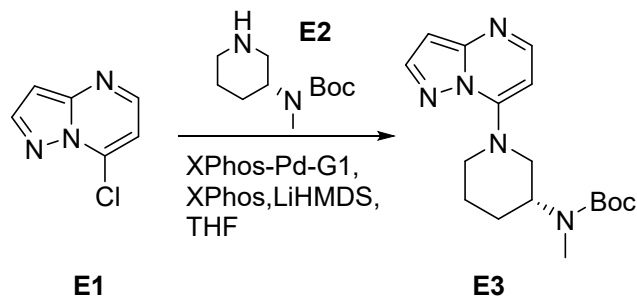
Ejemplo de síntesis del Procedimiento General D:



A una mezcla de **D2** (153 mg, 0,72 mmol) y **D3** (100 mg, 0,65 mmol) en THF (12 ml) se agregaron LiHMDS (3,3 ml, 1 M en THF), RuPhos (31 mg, 0,07 mmol) y Pd(OAc)₂ (15 mg, 0,07 mmol) bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 80°C por 4hrs bajo atmósfera de N₂. Luego la mezcla se fraguó con ac. NH₄Cl (30 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar

bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluida con PE: EtOAc= 50: 1 a 5: 1) para dar **D4** (115 mg, 53% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) m/z: 332 (M+H)⁺.

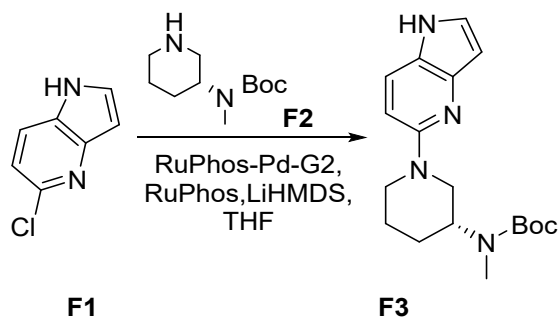
5 Ejemplo de Procedimiento General E:



A una mezcla de **E1** (100 mg, 0,65mmol) y **E2** (182 mg, 0,85 mmol) en THF (18ml) se agregó XPhos-Pd-G1 (25 mg, 0,03mmol), XPhos (33 mg, 0,07 mmol) y LiHMDS (2,6 ml, 1 M en THF). La mezcla resultante se agitó a 80°C por 16hrs bajo atmósfera de N₂. Luego la mezcla se detuvo con ac. NH₄Cl (40 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluida con PE: EtOAc = 20:1 a 3: 1) para dar **E3** (130 mg, 60% de rendimiento) un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI) m/z: 332 (M+H)⁺.

15

Ejemplo de Procedimiento General F:

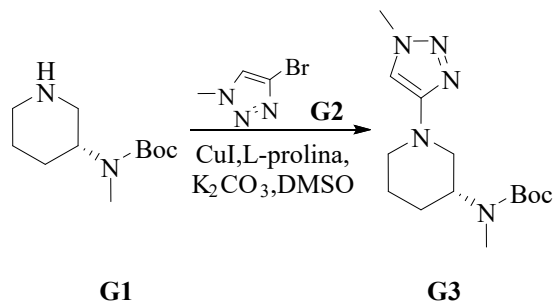


A una mezcla de **F1** (200mg, 1,311mmol) y **F2** (280 mg, 1,311mmol) en THF (20ml) se agregó RuPhos (61mg, 0,131 mmol) y RuPhos-Pd-G2 (101 mg, 0,131mmol). Luego de agitar a 0°C por 10 min, se agregó LiHMDS (3,14 ml, 1M en THF) por goteo y la mezcla resultante se agitó a 70°C por otras 3 hrs bajo atmósfera de N₂. Luego de enfriar, la mezcla se fraguó con ac. NH₄Cl (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄

20

anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluida con PE:EtOAc=50:1 a 2: 1) para dar **F3** (160 mg, 37% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 331(M+H)⁺.

5 Ejemplo de Procedimiento General G:

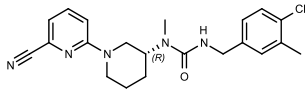
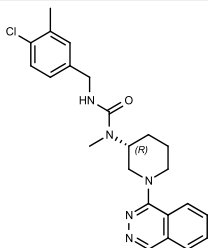
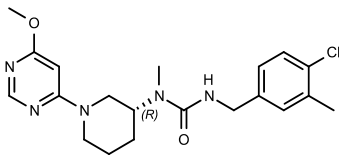


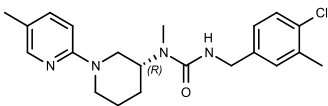
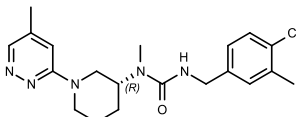
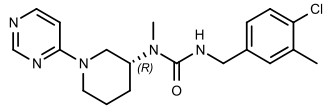
A una solución de **G2** (200 mg, 1,235mmol) y **G1** (265 mg, 1,235 mmol) en DMSO (10 ml) se agregó CuI (47 mg, 0,247mmol), L-prolina (28 mg, 0,247 mmol) y K₂CO₃ (512 mg, 3,704 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100°C por 16hrs bajo atmósfera de N₂. Luego de enfriar, la mezcla se fraguó con ac. NH₄Cl (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluida con DCM: MeOH = 100: 1 a 20:1) para dar **G3** (160 mg, 44%rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 296 (M+H)⁺.

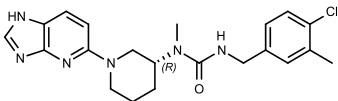
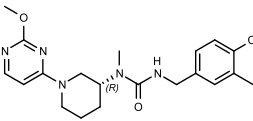
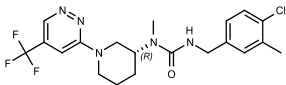
15

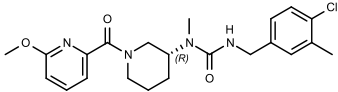
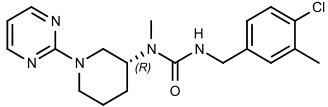
Los ejemplos en la siguiente tabla se prepararon a partir de los materiales iniciales apropiados descritos precedentemente o disponibles en el comercio usando los métodos similares precedentes.

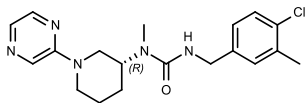
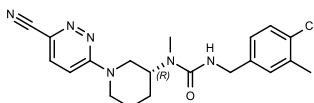
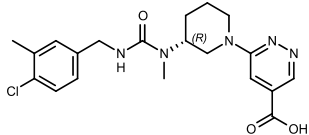
<u>Ejemplo</u>	<u>Método</u>	<u>Estructura y Nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>146</u>	<u>B</u>	(R)-3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-metil-1-(1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-3-il)urea	LC-MS: m/z 416 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,38 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,31 – 4,18 (m, 2H), 4,11 (dt, J = 11,2, 7,7 Hz, 1H), 3,07 – 2,99 (m, 1H), 2,94 – 2,85 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,92 – 1,83 (m, 3H),

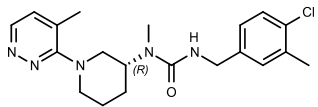
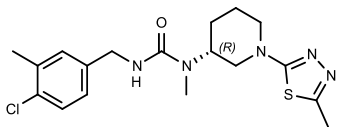
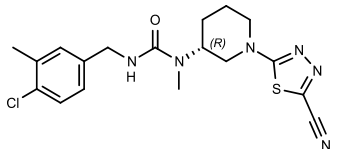
<u>Ejemplo</u>	<u>Método</u>	<u>Estructura y Nombre</u>	<u>Datos</u>
			1,74 – 1,61 (m, 1H).
<u>147</u>	B	 (R)-3-(4-cloro-3-metilbencil)- 1-(1-(6-cianopiridin-2- il)piperidin-3-il)-1-metilurea	LC-MS: m/z 398 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,59 (dd, J = 8,9, 7,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 2H), 7,01 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,37 – 4,24 (m, 4H), 4,11 – 4,01 (m, 1H), 2,96 (dd, J = 12,5, 11,3 Hz, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,81 (td, J = 13,0, 2,4 Hz, 1H), 2,33 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 1,89 – 1,81 (m, 3H), 1,69 – 1,57 (m, 1H).
<u>148</u>	C	 (R)-3-(4-cloro-3-metilbencil)- 1-metil-1-(1-(ftalazin-1- il)piperidin-3-il)urea	LC-MS: m/z 424 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,15 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 6,0, 3,5 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 6,1, 3,1 Hz, 1H), 7,96 – 7,90 (m, 2H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,89 (dd, J = 27,3, 12,2 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,97 (dd, J = 6,4, 3,5 Hz, 3H), 1,92 – 1,84 (m, 1H).
<u>149</u>	C	 (R)-3-(4-cloro-3-metilbencil)- 1-(1-(6-metoxipirimidin-4- il)piperidin-3-il)-1-metilurea	LC-MS: m/z 404 (M+H).

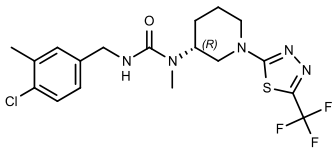
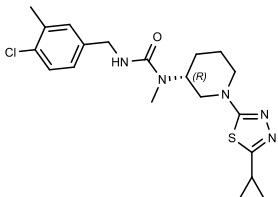
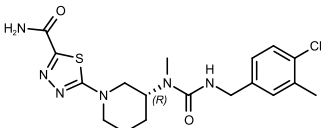
<u>Ejemplo</u>	<u>Método</u>	<u>Estructura y Nombre</u>	<u>Datos</u>
		il)piperidin-3-il)-1-metilurea	
<u>150</u>	C	 (R)-3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-metil-1-(1-(5-metilpiridin-2-il)piperidin-3-il)urea	LC-MS: m/z 387 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,18 (s, 1H), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,27 – 4,16 (m, 2H), 4,15 – 4,05 (m, 2H), 3,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 10,3 Hz, 4H), 2,70 – 2,62 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,75 – 1,65 (m, 3H), 1,51 (dd, J = 14,0, 9,7 Hz, 1H).
<u>151</u>	C	 (R)-3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-metil-1-(1-(5-metilpiridazin-3-il)piperidin-3-il)urea	LC-MS: m/z 388 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,34 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,13 – 7,08 (m, 2H), 4,38 – 4,24 (m, 4H), 4,08 (dd, J = 9,9, 5,4 Hz, 1H), 3,05 – 2,97 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,88 – 2,82 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,92 – 1,82 (m, 3H), 1,74 – 1,60 (m, 1H).
<u>152</u>	B		LC-MS: m/z 374 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,47 (s, 1H), 8,09 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H),

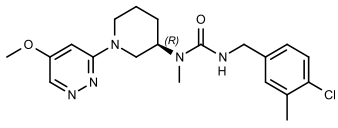
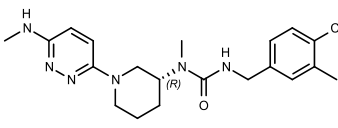
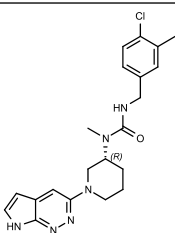
<u>Ejemplo</u>	<u>Método</u>	<u>Estructura y Nombre</u>	<u>Datos</u>
		(R)-3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-metil-1-(1-(pirimidin-4-il)piperidin-3-il)urea	6,90(d,J=6,3Hz,1H),4,48(d,J=20,4Hz,2H),4,36–4,27(m, 2H), 4,13 – 4,02 (m, 1H), 3,10 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,94 (dd, J = 9,8, 6,3 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,98 – 1,82 (m, 3H), 1,61 (dt, J = 12,5, 3,5 Hz, 1H).
<u>153</u>	<i>E</i>	 (R)-1-(1-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-il)-3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-metilurea	LC-MS: m/z 413 (M+H).
<u>154</u>	<i>C</i>	 (R)-3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-(1-(2-metoxipirimidin-4-il)piperidin-3-il)-1-metilurea	LC-MS: m/z 404,2 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 7,09 (dd,J=8,0,1,8Hz,1H), 6,42 (d,J=6,3Hz,1H), 4,40(s,1H), 4,31(d,J= 4,7 Hz, 2H), 4,11 – 4,03 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,03 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 11,8 Hz, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,99 – 1,80 (m, 4H), 1,65 – 1,54 (m, 1H).
<u>155</u>	<i>B</i>		LC-MS: m/z 442 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,70 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,11 (dd, J =

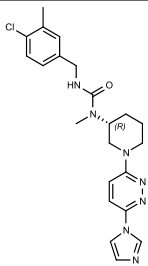
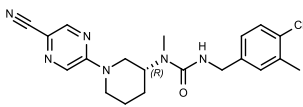
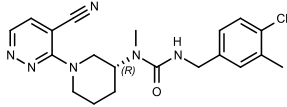
<u>Ejemplo</u>	<u>Método</u>	<u>Estructura y Nombre</u>	<u>Datos</u>
		(R)-3-(4-cloro-3-metilbencil)- 1-metil-1-(1-(5-(trifluorometil)piridazin-3-il)piperidin-3-il)urea	8,2, 1,6 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 12,6, 3,7 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,17 – 4,07 (m, 1H), 3,15 – 3,07 (m, 1H), 3,00 – 2,93 (m, 1H), 2,91 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,91 (ddd, J = 12,7, 10,2, 5,5 Hz, 3H), 1,75 – 1,61 (m, 1H).
<u>156</u>	C	 (R)-3-(3-cloro-2-metilbencil)- 1-(1-(6-metoxipicolinoil)piperidin-3-il)-1-metilurea	LC-MS: m/z 431,2 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 – 7,67 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 13,3, 8,3 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 13,9, 6,7 Hz, 2H), 7,04 – 6,79 (m, 2H), 4,65 – 4,51 (m, 1H), 4,36 – 4,11 (m, 3H), 3,94 – 3,77 (m, 4H), 3,20 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,03 – 2,88 (m, 3H), 2,81 – 2,66 (m, 2H), 2,33 (d, J = 10,4 Hz, 3H), 1,96 – 1,67 (m, 4H).
<u>157</u>	B	 (R)-3-(4-cloro-3-metilbencil)- 1-metil-1-(1-(pirimidin-2-il)piperidin-3-il)urea	LC-MS: m/z 374,1 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,24 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,31 – 7,20 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,54 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,71 – 4,59 (m, 2H), 4,34 – 4,26 (m, 2H), 3,97 (dd, J = 10,1, 5,2 Hz, 1H), 2,97 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,85 – 2,76 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,91 – 1,79 (m, 3H), 1,66 – 1,53 (m, 1H).

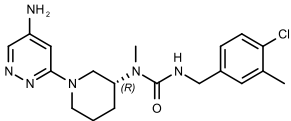
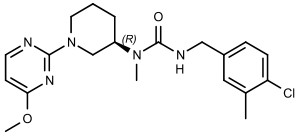
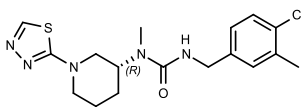
<u>Ejemplo</u>	<u>Método</u>	<u>Estructura y Nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>158</u>	B	 3-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(pirazin-2-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 374,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,20 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, J=2,4,1,5Hz, 1H), 7,71 (d, J=2,7Hz, 1H), 7,27 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 4,36 – 4,26 (m, 4H), 4,07 (dd, J = 9,6, 5,5 Hz, 1H), 3,01 – 2,94 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,87 – 2,79 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,90 – 1,81 (m, 3H), 1,71 – 1,59 (m, 1H).
<u>159</u>	B	 (R)-3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-(1-(6-cianopiridazin-3-il)piperidin-3-il)-1-metilurea	LC-MS: m/z 374,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,84 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 9,0, 4,9 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 31,8, 11,2 Hz, 2H), 4,20 (qd, J = 15,5, 5,8 Hz, 2H), 4,04 – 3,94 (m, 1H), 3,11 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,99 – 2,89 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,87 – 1,65 (m, 3H), 1,58 – 1,45 (m, 1H).
<u>160</u>	B	 ácido (R)-6-(3-(3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-metilureido)piperidin-1-il)piridazin-4- carboxílico	LC-MS: m/z 418,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,84 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 4,44 – 4,33 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,13 (dd, J = 10,2, 5,9 Hz, 1H), 3,16 – 3,09 (m, 1H), 3,02 – 2,94 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,97 – 1,87 (m, 3H), 1,72 (dd, J = 14,0, 9,8 Hz,

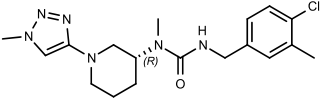
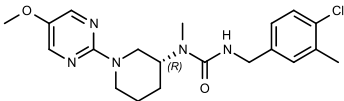
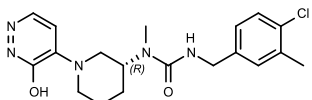
<u>Ejemplo</u>	<u>Método</u>	<u>Estructura y Nombre</u>	<u>Datos</u>
			1H).
<u>161</u>	C	 3-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]- 1-metil-1-[(3R)-1-(4- metilpiridazin-3-il)piperidin-3- il]urea	LC-MS: m/z 388,4 (M+H).
<u>162</u>	B	 (R)-3-(4-cloro-3-metilbencil)- 1-metil-1-(1-(5-metil-1,3,4- tiadiazol-2-il)piperidin-3- il)urea	LC-MS: m/z 394,2 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 4,20 (ddd, J = 11,2, 10,3, 4,8 Hz, 1H), 3,83 – 3,72 (m, 2H), 3,20 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,09 – 3,01 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,90 – 1,80 (m, 3H), 1,79 – 1,70 (m, 1H).
<u>163</u>	B	 (R)-3-(4-cloro-3-metilbencil)- 1-(1-(5-ciano-1,3,4-tiadiazol- 2-il)piperidin-3-il)-1-metilurea	LC-MS: m/z 405,1 (M+H). 1HRMN (400MHz,MeOD) δ 7,27 (d,J=8,2Hz,1H), 7,21 (s,1H), 7,10 (dd,J=8,2,1,7Hz,1H), 4,31 (d,J=4,1Hz,2H), 4,22 (d,J=7,3Hz,1H), 4,00(d,J= 11,3 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 12,4, 4,3 Hz, 1H), 3,43 – 3,35 (m, 1H), 3,23 (td, J = 12,7, 2,9 Hz, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,97 – 1,74 (m, 4H).

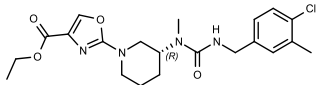
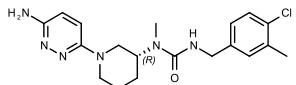
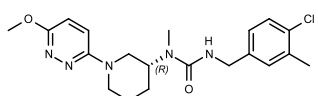
<u>Ejemplo</u>	<u>Método</u>	<u>Estructura y Nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>164</u>	B	 3-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 448,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 4,26 – 4,19 (m, 1H), 3,96 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 12,4, 4,5 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,19 (td, J = 12,7, 2,7 Hz, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,33 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,95 – 1,84 (m, 3H), 1,82 – 1,72 (m, 1H).
<u>165</u>	B	 (R)-3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-(1-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-3-il)-1-metilurea	LC-MS: m/z 420 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 4,36 – 4,26 (m, 2H), 4,18 (td, J = 10,8, 5,5 Hz, 1H), 3,83 – 3,70 (m, 2H), 3,19 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,08 – 3,00 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,20 (tt, J = 8,3, 5,0 Hz, 1H), 1,90 – 1,72 (m, 4H), 1,14 – 1,08 (m, 2H), 0,95 – 0,89 (m, 2H).
<u>166</u>	B	 (R)-5-(3-(3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-metilureido)piperidin-1-il)-1-metilurea	LC-MS: m/z 420 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,30 – 7,24 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,22 (dd, J = 7,7, 3,5 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 3,35 – 3,31 (m, 1H), 3,16 (td, J = 12,8, 2,8 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,95 – 1,82 (m, 3H), 1,81 –

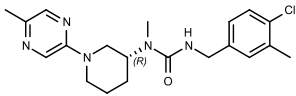
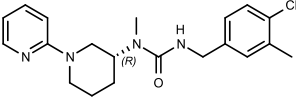
<u>Ejemplo</u>	<u>Método</u>	<u>Estructura y Nombre</u>	<u>Datos</u>
		1,3,4-tiadiazole-2-carboxamida	1,72 (m, 1H).
<u>167</u>	<i>E</i>	 (R)-3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-(1-(5-metoxipiridazin-3-il)piperidin-3-il)-1-metilurea	LC-MS: m/z 404 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,20 (s, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 6,69 (d, J=2,3Hz,1H), 4,34(d,J=18,1Hz,3H), 4,23 (dd,J=12,7,3,5Hz,1H), 4,10 (dt,J=10,3,7,4Hz,1H), 3,89 (s, 3H), 3,04 (dd, J = 12,4, 11,4 Hz, 1H), 2,96 – 2,85 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,94 – 1,82 (m, 3H), 1,77 – 1,59 (m, 1H).
<u>168</u>	<i>C</i>	 (R)-3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-metil-1-(1-(6-(metilamino)piridazin-3-il)piperidin-3-il)urea	LC-MS: m/z 403,4 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,50 (s, 1H), 7,36 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,22 – 4,13 (m, 1H), 4,05 – 3,90 (m, 2H), 2,95 – 2,88 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,83 – 2,75 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,90 – 1,77 (m, 3H), 1,77 – 1,62 (m, 1H).
<u>169</u>	<i>F</i>	 (R)-1-(1-(7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-3-il)piperidin-3-il)-3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-metilurea	LC-MS: m/z 413,2 (M+H).

<u>Ejemplo</u>	<u>Método</u>	<u>Estructura y Nombre</u>	<u>Datos</u>
		metilurea	
<u>170</u>	<i>E</i>	 (R)-1-(1-(6-(1H-imidazol-1-yl)piridazin-3-yl)piperidin-3-yl)-3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-metilurea	LC-MS: m/z 440,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,43 (s, 1H), 7,92 – 7,87 (m, 2H), 7,56 (d, J=9,8Hz, 1H), 7,34 (d, J=8,2Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,14 – 7,09 (m, 2H), 6,96 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,28 – 4,17 (m, 3H), 4,00 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,06 – 2,99 (m, 1H), 2,86 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,84 – 1,69 (m, 3H), 1,56 (d, J = 12,8 Hz, 1H).
<u>171</u>	<i>B</i>	 (R)-3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-(1-(5-cianopirazin-2-yl)piperidin-3-yl)-1-metilurea	LC-MS: m/z 399,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,31 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 27,4, 12,4 Hz, 2H), 4,36 – 4,26 (m, 2H), 4,07 (td, J = 11,2, 5,6 Hz, 1H), 3,13 – 3,06 (m, 1H), 2,98 – 2,88 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,94 – 1,85 (m, 3H), 1,63 (dt, J = 22,3, 8,6 Hz, 1H).
<u>172</u>	<i>B</i>	 (R)-3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-(1-(4-cianopiridazin-3-yl)piperidin-3-yl)-1-metilurea	LC-MS: m/z 399,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,77 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 12,7, 4,8 Hz, 2H), 7,10 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 13,4, 2,2 Hz, 1H), 4,35 – 4,28 (m, 3H), 4,25 – 4,13 (m, 1H), 3,24 (dd, J=12,4, 11,3Hz, 1H), 3,14 – 3,05 (m, 1H), 2,90 (d, J=4,9Hz, 3H), 2,31 (d, J=7,9 Hz, 3H),

<u>Ejemplo</u>	<u>Método</u>	<u>Estructura y Nombre</u>	<u>Datos</u>
			1,97 – 1,77 (m, 4H).
<u>173</u>	D	 (R)-1-(1-(5-aminopiridazin-3-il)piperidin-3-il)-3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-metilurea	LC-MS: m/z 389,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,49 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,18 – 4,09 (m, 1H), 4,05 (d, J=13,3Hz, 1H), 3,94 (d, J=12,7Hz, 1H), 3,12– 3,05 (m, 1H), 2,96 (dd, J = 18,7, 7,8 Hz, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,88 (dd, J = 10,1, 4,8 Hz, 3H), 1,74 – 1,62 (m, 1H).
<u>174</u>	E	 (R)-3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-(1-(4-metoxipirimidin-2-il)piperidin-3-il)-1-metilurea	LC-MS: m/z 404,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,92 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,12 – 7,07 (m, 1H), 5,99 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,71 – 4,54 (m, 2H), 4,37 – 4,24 (m, 2H), 4,06 – 3,95 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,97 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,81 (dd, J = 19,3, 7,8 Hz, 1H), 2,31 (d, J = 14,5 Hz, 3H), 1,91 – 1,77 (m, 3H), 1,67 – 1,52 (m, 1H).
<u>175</u>	B	 (R)-1-(1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-3-il)-3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-metilurea	LC-MS: m/z 404,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,79 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,23 – 4,17 (m, 2H), 4,15 – 4,08 (m, 1H), 3,79 (d, J = 12,0 Hz, 1H),

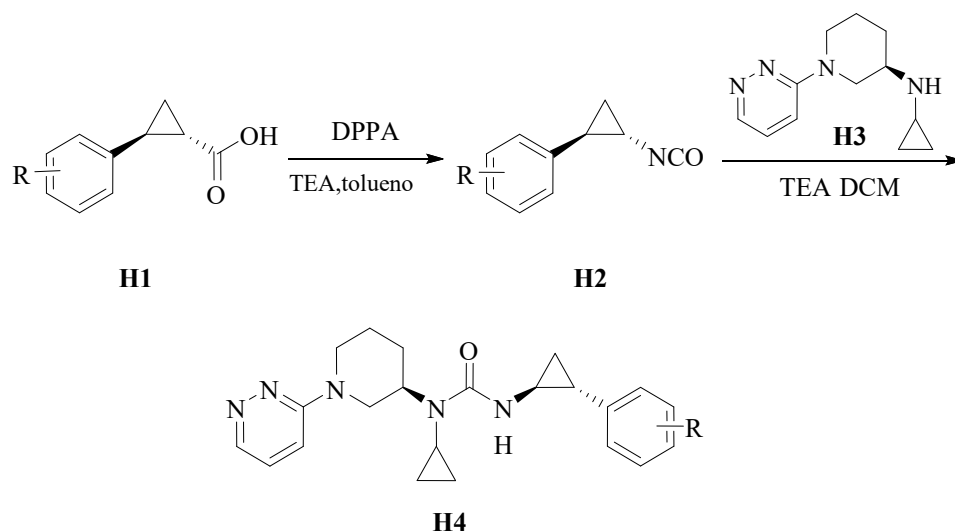
<u>Ejemplo</u>	<u>Método</u>	<u>Estructura y Nombre</u>	<u>Datos</u>
		il)piperidin-3-il)-3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-metilurea	3,69 (dd, J = 12,0, 4,4 Hz, 1H), 3,18 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,04 (dt, J = 12,6, 6,2 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,81 – 1,62 (m, 4H).
<u>176</u>	G	 (R)-3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-metil-1-(1-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperidin-3-il)urea	LC-MS: m/z 377,2 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,31 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,25 (dt, J = 8,9, 3,9 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,62 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,53 (dd, J = 11,4, 4,2 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,77 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,63 (td, J = 11,8, 2,9 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,87 – 1,67 (m, 4H).
<u>177</u>	C	 3-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-1-[(3R)-1-(5-metoxipirimidin-2-il)piperidin-3-il]-1-metilurea	LC-MS: m/z 404,2 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,98 (s, 2H), 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 4,60 – 4,51 (m, 1H), 4,46 (dd, J = 12,5, 4,1 Hz, 1H), 4,38 – 4,28 (m, 2H), 3,98 – 3,87 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,94 (dd, J = 12,4, 11,4 Hz, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,79 (td, J = 12,9, 2,5 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,83 (ddd, J = 16,9, 11,3, 3,2 Hz, 3H), 1,64 – 1,53 (m, 1H).
<u>178</u>	D		LC-MS: m/z 390,2 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,67 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 5,0

<u>Ejemplo</u>	<u>Método</u>	<u>Estructura y Nombre</u>	<u>Datos</u>
		(R)-3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-(1-(3-hidroxipiridazin-4-il)piperidin-3-il)-1-metilurea	Hz, 1H), 4,28 (d, J = 18,3 Hz, 3H), 4,11 (dd, J = 50,5, 11,3 Hz, 2H), 2,95 – 2,88 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,72 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,90 – 1,71 (m, 4H).
<u>179</u>	B	 (R)-2-(3-(3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-metilureido)piperidin-1-il)oxazol-4-carboxilato de etilo	LC-MS: m/z 435,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,98 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 4,32 – 4,28 (m, 4H), 4,13 (s, 1H), 3,98 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,89 – 1,70 (m, 4H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
<u>180</u>	C	 1-[(3R)-1-(6-aminopiridazin-3-il)piperidin-3-il]-3-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-1-metilurea	LC-MS: m/z 389,2 (M+H).
<u>181</u>	C	 (R)-3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-(1-(6-metoxipiridazin-3-il)piperidin-3-il)-1-metilurea	LC-MS: m/z 4031 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,36 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,29 – 7,21 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,17 – 4,03 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,97 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,88 – 2,80 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,90 – 1,76 (m, 3H), 1,75 – 1,60 (m, 1H).

<u>Ejemplo</u>	<u>Método</u>	<u>Estructura y Nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>182</u>	C	 (R)-3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-metil-1-(1-(5-metilpirazin-2-il)piperidin-3-il)urea	LC-MS: m/z 388,4 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,10 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,27 – 4,17 (m, 2H), 4,07 (dd, J = 11,8, 7,4 Hz, 1H), 2,98 – 2,90 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,84 (td, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,85 (t, J = 9,8 Hz, 3H), 1,74 – 1,57 (m, 1H).
<u>183</u>	B	 (R)-3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-metil-1-(1-(piridin-2-il)piperidin-3-il)urea	LC-MS: m/z 388,4 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,93 (dd, J = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,52 (ddd, J = 8,9, 7,1, 2,0 Hz, 1H), 7,31 – 7,16 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 6,7, 5,4 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 4,23 – 4,12 (m, 2H), 4,05 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,97 – 2,75 (m, 5H), 2,33 (d, J = 10,8 Hz, 3H), 1,85 (td, J = 12,6, 5,9 Hz, 3H), 1,65 (dd, J = 12,3, 3,4 Hz, 1H).

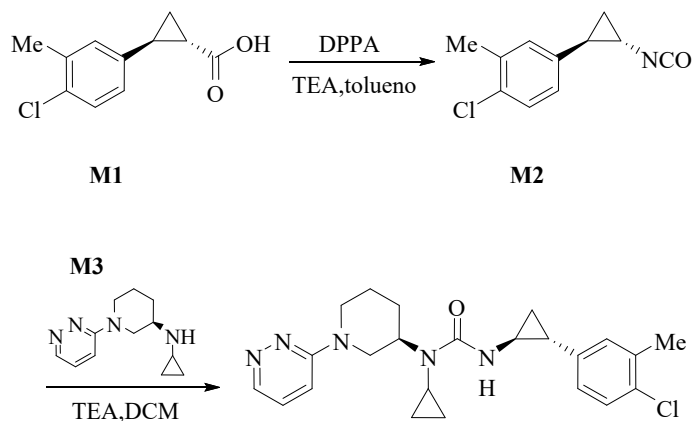
Procedimiento General H:

Como procedimiento general, los ejemplos siguientes se sintetizaron de acuerdo con el siguiente esquema general



A una solución de compuesto **H1** (1 eq.) en tolueno se agregaron TEA (2 eq.) y DPPA (1,2 eq.). La mezcla resultante se agitó a 110 °C por 2 hrs bajo atmósfera de N₂. Luego de enfriar, la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida hasta secar. El compuesto crudo se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. A una solución de compuesto **H3** (1 eq.) en DCM se agregaron TEA (3eq.) y compuesto **H2** (1 eq.) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó por 30 mins a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. Luego la mezcla se concentró bajo presión reducida hasta secar. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluida con DCM/MeOH) para dar el compuesto **H4**.

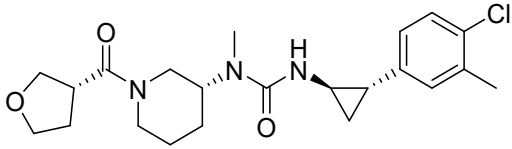
Ejemplo 184: Síntesis de 3-((1S,2R)-2-(4-cloro-3-metilfenil)ciclopropil)-1-ciclopropil-1-((R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il)urea

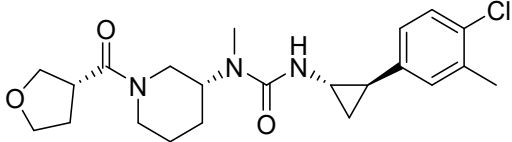
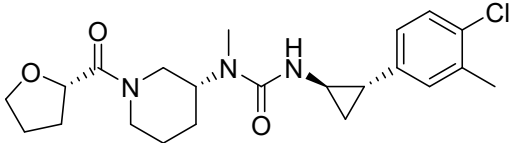


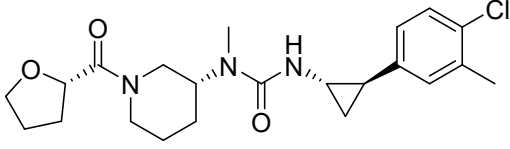
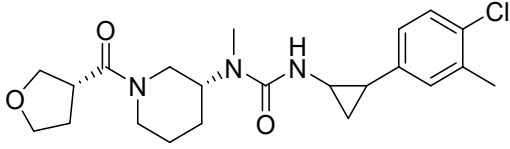
Ejemplo 184

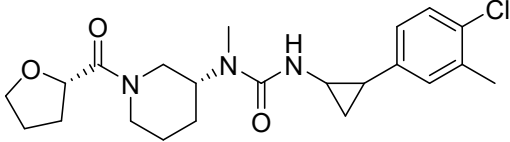
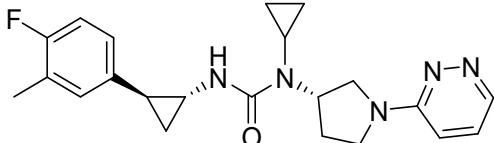
A una solución de **M1** (200 mg, 0,952 mmol) en tolueno (10 ml) se agregaron TEA (192 mg, 1,904 mmol) y DPPA (314 mg, 1,142 mmol). La mezcla resultante se agitó a 110 °C por 2 hrs bajo atmósfera de N₂. Luego de enfriar, la mezcla se concentró bajo presión reducida para dar **M2** crudo (197 mg, 99,9% de rendimiento) sin purificación adicional. A una solución de **M3** (207 mg, 0,952 mmol) en DCM seco (10 ml) se agregaron TEA (288 mg, 2,856 mmol) y **M2** (197 mg, 0,952 mmol) bajo 0°C. La mezcla resultante se agitó por 30 mins a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. Luego la mezcla se concentró bajo presión reducida hasta secar. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluida con 1% MeOH en DCM to 5% MeOH en DCM) para dar **Ejemplo 184** (61,1 mg, 15,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z 426 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,43 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,43 – 4,31 (m, 2H), 3,80 – 3,69 (m, 1H), 2,91 - 2,81 (m, 1H), 2,78 – 2,71 (m, 1H), 2,51 – 2,45 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 2,03 – 1,94 (m, 2H), 1,90 – 1,83 (m, 1H), 1,66 – 1,57 (m, 1H), 1,24 – 1,14 (m, 2H), 0,95 – 0,89 (m, 2H), 0,79 – 0,72 (m, 2H).

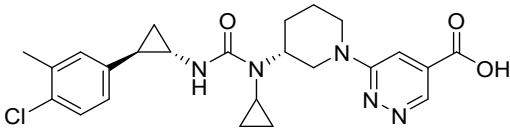
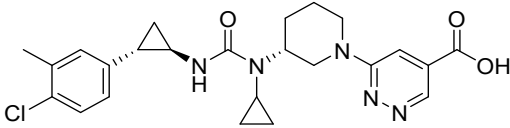
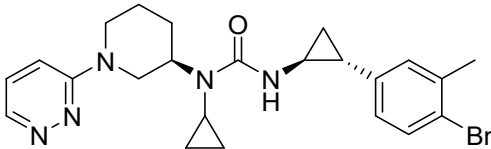
Los compuestos en la tabla siguiente se prepararon a partir de los materiales iniciales apropiados, que se han descrito más arriba o disponibles en el comercio, usando el Procedimiento General descrito precedentemente B como se indica en el Ejemplo 184.

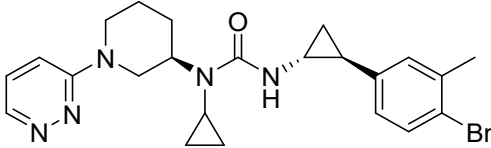
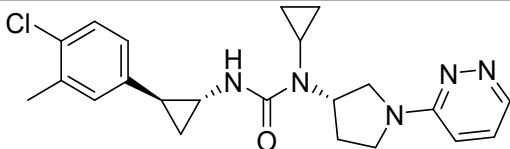
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>185</u>	 3-[(1R,2S)-2-(4-cloro-3-metilfenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-[(3R)-oxolano-3-carbonil]piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 420 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,20 (dd, J = 8,2, 3,4 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,93 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 4,53 – 4,40 (m, 1H), 4,14 – 3,99 (m, 1H), 3,96 – 3,77 (m, 5H), 3,51 – 3,40 (m, 1H), 3,16 – 3,08 (m, 1H), 2,99 (dd, J = 18,7, 7,8 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 3,9 Hz, 3H), 2,71 (ddd, J = 10,3, 8,9, 4,4 Hz, 1H), 2,55 – 2,47 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,27 –

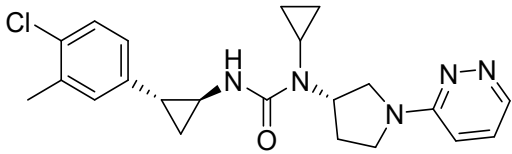
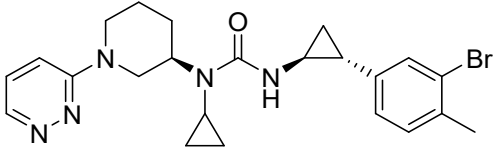
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
		2,21 (m, 1H), 2,11 (ddd, J = 20,5, 14,1, 6,7 Hz, 2H), 2,00 – 1,94 (m, 1H), 1,88 – 1,76 (m, 3H), 1,58 – 1,43 (m, 1H), 1,21 – 1,11 (m, 2H).
<u>186</u>	 3-[(1S,2R)-2-(4-cloro-3-metilfenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-[(3R)-oxolano-3-carbonil]piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 420 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,20 (dd, J = 8,2, 3,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,93 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 4,54 – 4,39 (m, 1H), 4,14 – 3,98 (m, 1H), 3,96 – 3,74 (m, 5H), 3,45 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 3,15 – 3,08 (m, 1H), 2,99 (dd, J = 18,8, 7,8 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,76 – 2,67 (m, 2H), 2,51 (dd, J = 13,0, 10,7 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (ddd, J = 12,6, 9,7, 6,1 Hz, 1H), 2,09 (tt, J = 13,9, 7,0 Hz, 2H), 1,95 (ddt, J = 9,2, 6,0, 2,9 Hz, 1H), 1,90 – 1,76 (m, 3H), 1,52 (dd, J = 22,8, 15,9 Hz, 1H), 1,22 – 1,10 (m, 2H).
<u>187</u>	 3-[(1R,2S)-2-(4-cloro-3-metilfenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-[(2S)-oxolano-2-carbonil]piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 420,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,10 (dd, J = 8,2, 3,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,42 – 4,25 (m, 1H), 3,94 (dd, J = 37,3, 10,8 Hz, 1H), 3,86 – 3,68 (m, 3H), 3,05 – 2,94 (m, 1H), 2,82 (dd, J = 19,0, 8,1 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 9,5 Hz, 3H), 2,62 (tt, J = 7,5, 4,4 Hz, 2H), 2,46 – 2,36 (m, 1H), 2,23 (d, J = 11,1 Hz, 3H), 2,20 – 2,14 (m, 1H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 1,98 – 1,90

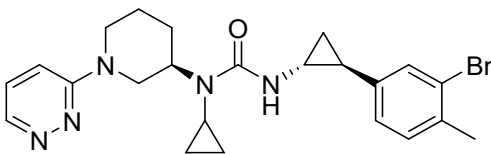
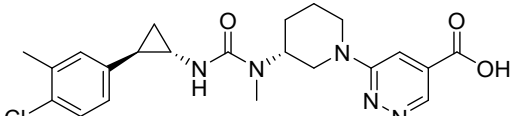
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
		(m, 1H), 1,86 (ddd, J = 18,3, 9,8, 5,0 Hz, 3H), 1,76 – 1,65 (m, 3H), 1,59 – 1,46 (m, 1H), 1,38 (dd, J = 10,6, 4,9 Hz, 1H), 1,13 – 0,99 (m, 2H).
<u>188</u>	 3-[(1S,2R)-2-(4-cloro-3-metilfenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-[(2S)-oxolano-2-carbonil]piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 420,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,10 (dd, J = 8,2, 3,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 10,4, 4,9 Hz, 1H), 4,41 – 4,25 (m, 1H), 3,94 (dd, J = 36,8, 10,8 Hz, 1H), 3,77 (ddd, J = 21,1, 14,8, 7,4 Hz, 3H), 3,05 – 2,96 (m, 1H), 2,83 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 9,3 Hz, 3H), 2,66 – 2,57 (m, 2H), 2,45 – 2,37 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,20 – 2,13 (m, 1H), 2,07 (dd, J = 12,1, 7,0 Hz, 1H), 1,93 (dd, J = 12,4, 6,6 Hz, 1H), 1,83 (td, J = 13,5, 6,8 Hz, 3H), 1,78 – 1,66 (m, 3H), 1,61 – 1,48 (m, 1H), 1,39 (s, 1H), 1,06 (tdd, J = 13,5, 6,5, 2,6 Hz, 2H).
<u>189</u>	 3-[2-(4-cloro-3-metilfenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-[(3R)-oxolano-3-carbonil]piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 420,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,20 (dd, J = 8,2, 3,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,93 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 31,7, 11,9 Hz, 1H), 4,14 – 3,98 (m, 1H), 3,87 (dddd, J = 30,0, 21,6, 11,4, 5,5 Hz, 5H), 3,45 (dd, J = 17,7, 6,1 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 19,0, 7,8 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,71 (ddd, J = 10,8, 10,2, 4,8 Hz, 2H), 2,55 – 2,47 (m, 1H), 2,31 (s, 3H),

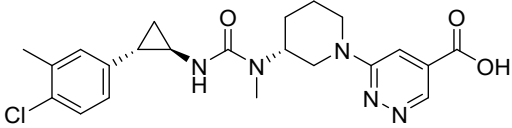
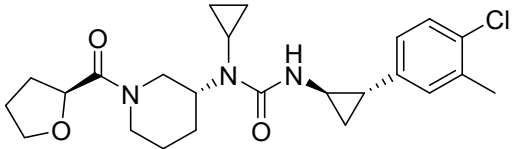
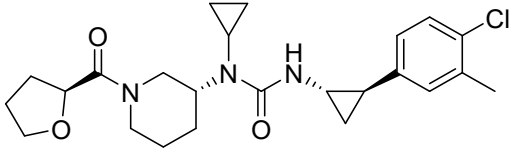
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
		2,28 – 2,19 (m, 1H), 2,11 (ddd, J = 22,0, 10,8, 5,2 Hz, 1H), 2,00 – 1,92 (m, 1H), 1,90 – 1,76 (m, 3H), 1,60 – 1,43 (m, 1H), 1,22 – 1,09 (m, 2H).
<u>190</u>	 3-[2-(4-cloro-3-metilfenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-[(2S)-oxolano-2-carbonil]piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 420,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,20 (dd, J = 8,2, 3,5 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 11,6, 5,5 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 34,1, 10,5 Hz, 1H), 4,14 – 3,98 (m, 1H), 3,89 (ddd, J = 22,1, 13,8, 6,9 Hz, 3H), 3,10 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 2,52 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (dd, J = 12,8, 6,8 Hz, 1H), 2,21 – 2,12 (m, 1H), 2,05 (dd, J = 10,9, 6,6 Hz, 1H), 1,95 (dt, J = 12,4, 6,5 Hz, 3H), 1,82 (d, J = 13,0 Hz, 3H), 1,64 (s, 1H), 1,49 (s, 1H), 1,21 – 1,10 (m, 2H).
<u>191</u>	 1-ciclopropil-3-[(1R,2S)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)ciclopropil]-1-[(3S)-1-(piridazin-3-il)pirrolidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 396,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,41 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,2, 4,5 Hz, 1H), 7,06 – 7,01 (m, 1H), 6,99 – 6,92 (m, 2H), 6,91 – 6,84 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,58 (dd, J = 9,3, 7,8 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 3,62 (dd, J = 10,2, 8,1 Hz, 1H), 3,50 – 3,42 (m, 1H), 2,70 (dd, J = 7,4, 3,3 Hz, 1H), 2,53 (ddd, J = 10,1, 9,4, 6,1 Hz, 2H), 2,34 – 2,24 (m, 1H), 2,21 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 2,00

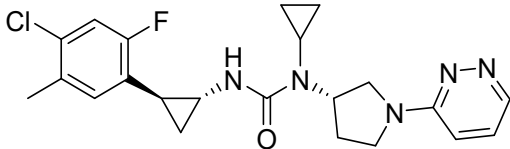
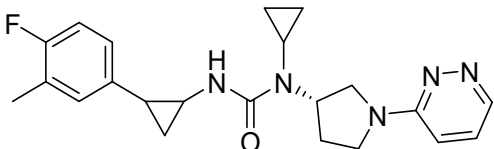
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
		(ddd, J = 9,5, 6,4, 3,3 Hz, 1H), 1,20 – 1,10 (m, 2H), 0,93 (ddd, J = 9,4, 5,9, 3,2 Hz, 2H), 0,81 – 0,67 (m, 2H).
<u>192</u>	 ácido 6-[(3R)-3-(1-ciclopropil{[(1S,2R)-2-(4-cloro-3-metilfenil)ciclopropil]carbamoil}amino)piridin-1-il]piridazin-4- carboxílico	LC-MS: m/z 396,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,73 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,85 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 14,7 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,32 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,85 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 2,67 – 2,60 (m, 1H), 2,41 (dd, J = 6,8, 3,2 Hz, 1H), 2,24 – 2,11 (m, 4H), 1,94 – 1,75 (m, 3H), 1,54 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,15 – 1,04 (m, 2H), 0,85 – 0,78 (m, 2H), 0,69 (dd, J = 10,4, 6,8 Hz, 2H).
<u>193</u>	 ácido 6-[(3R)-3-(1-ciclopropil{[(1R,2S)-2-(4-cloro-3-metilfenil)ciclopropil]carbamoil}amino)piridin-1-il]piridazin-4- carboxílico	LC-MS: m/z 396,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,83 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 15,0 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,40 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,95 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,77 – 2,70 (m, 1H), 2,51 (dd, J = 6,7, 3,5 Hz, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 4H), 2,05 – 1,86 (m, 3H), 1,64 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,19 (ddd, J = 19,3, 11,3, 5,1 Hz, 2H), 0,95 – 0,88 (m, 2H), 0,81 – 0,71 (m, 2H).
<u>194</u>	 3-[(1S,2R)-2-(4-bromo-3-	LC-MS: m/z 472 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,34 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,77 (dd, J =

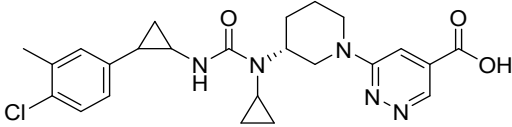
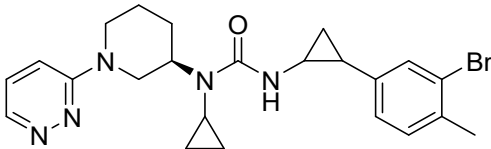
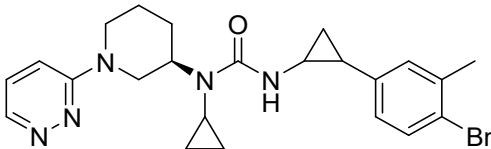
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
	metilfenil)ciclopropil]-1-ciclopropil-1- [(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	8,2, 2,0 Hz, 1H), 4,33 – 4,20 (m, 2H), 3,66 (tt, J = 11,9, 3,8 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,79 (td, J = 13,1, 2,5 Hz, 1H), 2,64 (dt, J = 7,5, 3,9 Hz, 1H), 2,43 – 2,34 (m, 1H), 2,22 (d, J = 16,6 Hz, 3H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,89 (ddd, J = 23,0, 11,4, 8,3 Hz, 2H), 1,76 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,52 (dtd, J = 13,0, 9,2, 4,0 Hz, 1H), 1,10 (ddd, J = 19,5, 11,2, 5,2 Hz, 2H), 0,86 – 0,79 (m, 2H), 0,70 – 0,59 (m, 2H).
<u>195</u>	 3-[(1R,2S)-2-(4-bromo-3- metilfenil)ciclopropil]-1-ciclopropil-1- [(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 472 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,34 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,33 – 7,23 (m, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 7,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,35 – 4,19 (m, 2H), 3,66 (tt, J = 11,9, 3,9 Hz, 1H), 3,18 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,79 (td, J = 13,1, 2,6 Hz, 1H), 2,65 (td, J = 7,5, 4,1 Hz, 1H), 2,44 – 2,35 (m, 1H), 2,23 (d, J = 15,9 Hz, 3H), 2,14 (td, J = 12,5, 4,0 Hz, 1H), 1,95 – 1,82 (m, 2H), 1,76 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,58 – 1,47 (m, 1H), 1,10 (ddd, J = 19,5, 11,4, 5,2 Hz, 2H), 0,81 (dt, J = 11,4, 7,3 Hz, 2H), 0,74 – 0,58 (m, 2H).
<u>196</u>	 3-[(1R,2S)-2-(4-cloro-3- metilfenil)ciclopropil]-1-ciclopropil-1-	LC-MS: m/z 412 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,41 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,95 (ddd, J = 5,3,

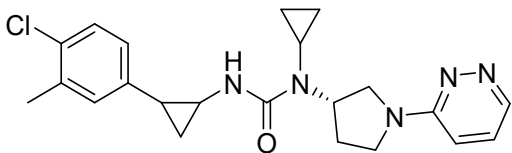
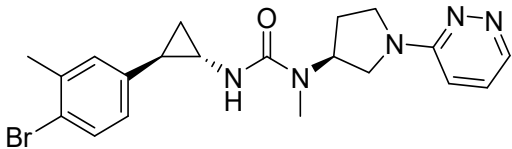
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
	[(3S)-1-(piridazin-3-il)pirrolidin-3-il]urea	4,1, 1,6 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,62 – 4,54 (m, 1H), 3,81 – 3,73 (m, 2H), 3,61 (dd, J = 10,2, 8,0 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 17,8, 8,8 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 7,4, 3,4 Hz, 1H), 2,54 (ddd, J = 9,6, 8,6, 6,1 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (dd, J = 8,4, 3,9 Hz, 1H), 2,00 (ddd, J = 9,5, 6,3, 3,2 Hz, 1H), 1,24 – 1,13 (m, 2H), 0,96 – 0,89 (m, 2H), 0,80 – 0,69 (m, 2H).
<u>197</u>	 3-[(1S,2R)-2-(4-cloro-3-metilfenil)ciclopropil]-1-ciclopropil-1-[(3S)-1-(piridazin-3-il)pirrolidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 412 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,41 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,2, 4,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,58 (dd, J = 9,3, 7,9 Hz, 1H), 3,76 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 3,61 (dd, J = 10,2, 8,1 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 17,7, 9,0 Hz, 1H), 2,78 – 2,69 (m, 1H), 2,59 – 2,47 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,30 – 2,24 (m, 1H), 2,00 (ddd, J = 9,6, 6,3, 3,3 Hz, 1H), 1,25 – 1,15 (m, 2H), 0,93 (ddd, J = 9,0, 4,6, 1,9 Hz, 2H), 0,75 (dt, J = 8,1, 3,9 Hz, 2H).
<u>198</u>	 3-[(1S,2R)-2-(3-bromo-4-metilfenil)ciclopropil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 472 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,43 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 2H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 – 7,00 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 33,8, 13,1 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,27 (s, 1H), 2,89 (dd, J = 13,2, 10,4 Hz, 1H), 2,75 – 2,70 (m, 1H),

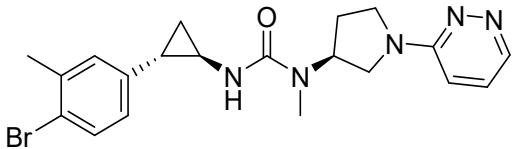
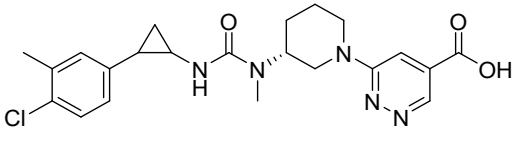
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
		2,48 (dd, J = 7,1, 3,3 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (dd, J = 12,6, 4,0 Hz, 1H), 2,05 – 1,94 (m, 2H), 1,86 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,24 – 1,14 (m, 2H), 0,94 – 0,90 (m, 2H), 0,77 (d, J = 2,1 Hz, 2H).
<u>199</u>	 3-[(1R,2S)-2-(3-bromo-4-metilfenil)ciclopropil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 472 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,43 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 27,0, 12,1 Hz, 2H), 3,79 – 3,72 (m, 1H), 3,26 (s, 1H), 2,94 – 2,84 (m, 1H), 2,77 – 2,70 (m, 1H), 2,52 – 2,44 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (dd, J = 12,5, 3,9 Hz, 1H), 2,05 – 1,96 (m, 2H), 1,91 – 1,82 (m, 1H), 1,62 (dd, J = 9,0, 4,0 Hz, 1H), 1,25 – 1,15 (m, 2H), 0,92 (dd, J = 7,6, 5,4 Hz, 2H), 0,79 – 0,73 (m, 2H).
<u>200</u>	 ácido 6-[(3R)-3-({[(1S,2R)-2-(4-cloro-3-metilfenil)ciclopropil]carbamoil}(metil)amino)piperidin-1-il]piridazin-4-carboxílico	LC-MS: m/z 444,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,86 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 4,42 – 4,32 (m, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,15 – 3,05 (m, 1H), 3,03 – 2,93 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,78 – 2,70 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,05 – 1,98 (m, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 3H), 1,70 (s, 1H), 1,27 – 1,21 (m, 1H), 1,18 – 1,10 (m, 1H).

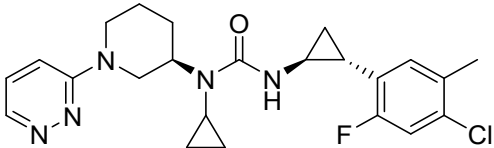
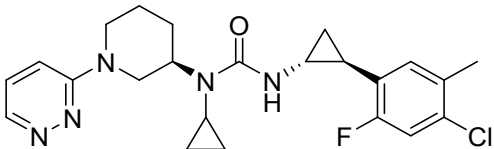
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>201</u>	 ácido 6-[(3R)-3-({[(1R,2S)-2-(4-cloro-3-metilfenil)ciclopropil] carbamoyl} (metil)amino)piperidin-1-il]piridazin-4- carboxílico	LC-MS: m/z 444,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,87 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,00 – 6,90 (m, 1H), 4,37 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,16 – 3,05 (m, 1H), 3,04 – 2,93 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,80 – 2,71 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,04 – 1,98 (m, 1H), 1,95 – 1,85 (m, 3H), 1,69 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,27 – 1,21 (m, 1H), 1,19 – 1,10 (m, 1H).
<u>202</u>	 3-[(1R,2S)-2-(4-cloro-3-metilfenil)ciclopropil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-[(2S)-oxolano-2-carbonil]piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 446,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,14 (dd, J = 8,1, 5,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 26,8 Hz, 1H), 4,65 – 4,37 (m, 2H), 4,05 – 3,72 (m, 4H), 3,31 – 2,80 (m, 2H), 2,78 – 2,69 (m, 1H), 2,45 – 2,15 (m, 6H), 2,13 – 1,76 (m, 6H), 1,75 – 1,69 (m, 1H), 1,50 – 1,41 (m, 1H), 1,11 – 1,05 (m, 2H), 0,89 – 0,78 (m, 3H), 0,68 – 0,60 (m, 1H).
<u>203</u>	 3-[(1S,2R)-2-(4-cloro-3-metilfenil)ciclopropil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-[(2S)-oxolano-2-carbonil]piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 446,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,14 (dd, J = 8,2, 3,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 23,3 Hz, 1H), 4,67 – 4,38 (m, 2H), 4,08 – 3,69 (m, 4H), 3,27 – 2,80 (m, 2H), 2,78 – 2,67 (m, 1H), 2,44 – 2,15 (m, 6H), 2,11 – 1,75 (m, 6H), 1,72

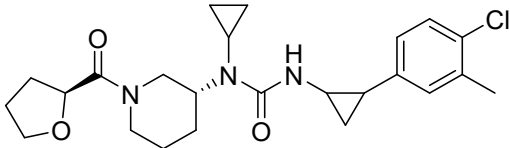
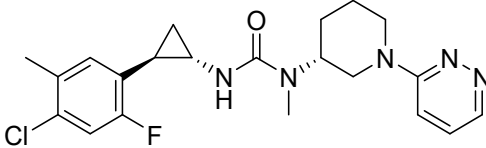
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
		(d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,47 – 1,37 (m, 1H), 1,14 – 1,04 (m, 2H), 0,89 – 0,75 (m, 3H), 0,69 – 0,56 (m, 1H).
<u>204</u>	 3-[(1R,2S)-2-(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)ciclopropil]-1-ciclopropil-1-[(3S)-1-(piridazin-3-il)pirrolidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 430,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,41 (dd, J = 4,4, 1,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,2, 4,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 16,7, 8,6 Hz, 2H), 4,58 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 3,61 (ddd, J=10,3,8,1,4,4Hz,1H), 3,46 (dd, J=17,4,9,1Hz,1H), 2,91 (dt, J=7,5,3,8Hz,1H), 2,65–2,45(m,2H), 2,36–2,23 (m,4H), 2,11 (d, J=8,5Hz,1H), 1,31–1,24 (m,1H), 1,19 (dd, J= 12,7, 6,1 Hz, 1H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), 0,83 – 0,69 (m, 2H).
<u>205</u>	 1-ciclopropil-3-[2-(4-fluoro-3-metilfenil)ciclopropil]-1-[(3S)-1-(piridazin-3-il)pirrolidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 396,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,41 (dd, J = 4,4, 1,1 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 9,2, 4,4, 2,4 Hz, 1H), 7,06 – 6,97 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 6,7, 4,1 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,66 – 4,48 (m, 1H), 3,85 – 3,70 (m, 2H), 3,68 – 3,58 (m, 1H), 3,51 – 3,43 (m, 1H), 2,70 (dt, J = 7,4, 3,6 Hz, 1H), 2,62 – 2,45 (m, 2H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,00 (ddd, J = 9,5, 6,3, 3,3 Hz, 1H), 1,22 – 1,09 (m, 2H), 0,98 – 0,88 (m, 2H), 0,82 – 0,65 (m, 2H).

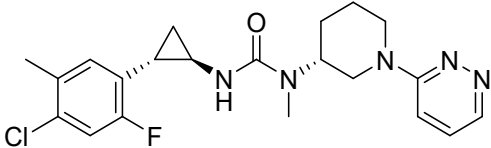
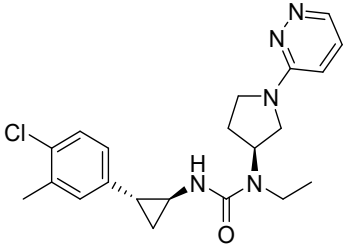
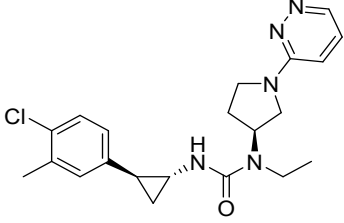
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>206</u>	 ácido 6-[(3R)-3-(1-ciclopropil{[2-(4-cloro-3-metilfenil)ciclopropil]carbamoil}amino)piperidin-1-il]piridazin-4-carboxílico	LC-MS: m/z 470,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,84 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,97 – 6,91 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,39 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 3,74 (dd, J = 15,5, 7,9 Hz, 1H), 3,36 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,92 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,80 – 2,69 (m, 1H), 2,56 – 2,43 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,29 – 2,19 (m, 1H), 2,04 – 1,84 (m, 3H), 1,64 (dd, J = 14,8, 11,3 Hz, 1H), 1,19 (ddd, J = 18,1, 10,7, 5,2 Hz, 2H), 0,91 (dd, J = 12,2, 9,3 Hz, 2H), 0,82 – 0,71 (m, 2H).
<u>207</u>	 3-[2-(3-bromo-4-metilfenil)ciclopropil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 472 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,43 (dd, J = 4,4, 1,1 Hz, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,29 (ddd, J = 9,4, 3,1, 1,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 30,0, 12,7 Hz, 2H), 3,75 (ddd, J = 12,2, 7,5, 4,1 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 2,89 (td, J = 13,1, 2,5 Hz, 1H), 2,73 (td, J = 7,6, 3,2 Hz, 1H), 2,52 – 2,46 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,28 – 2,19 (m, 1H), 2,05 – 1,94 (m, 2H), 1,86 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,68 – 1,58 (m, 1H), 1,25 – 1,14 (m, 2H), 0,96 – 0,89 (m, 2H), 0,81 – 0,71 (m, 2H).
<u>208</u>		LC-MS: m/z 470,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,43 (dd, J = 4,4, 1,0 Hz, 1H), 7,41 – 7,34

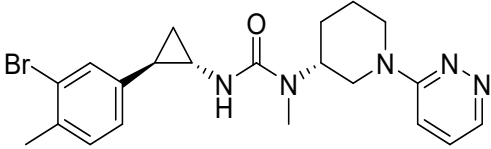
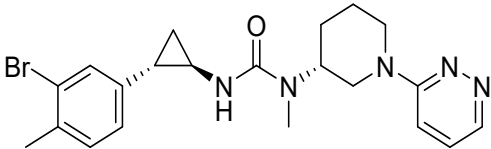
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
	3-[2-(4-bromo-3-metilfenil)ciclopropil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	(m, 2H), 7,29 (ddd, J = 9,4, 2,6, 1,3 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,37 (dd, J = 26,7, 12,9 Hz, 2H), 3,75 (ddd, J=15,8,7,8,3,9Hz,1H), 3,26 (d,J=3,7Hz,1H), 2,89 (td,J=13,0,2,5Hz,1H), 2,75 (dt,J=6,9,3,5Hz,1H), 2,53–2,44 (m,1H), 2,34 (d,J=1,4Hz,3H), 2,31–2,18(m,1H), 2,04–1,93 (m,2H), 1,86 (d,J=13,1 Hz, 1H), 1,68 – 1,54 (m, 1H), 1,26 – 1,14 (m, 2H), 0,96 – 0,88 (m, 2H), 0,80 – 0,71 (m, 2H).
<u>209</u>	 3-[2-(4-cloro-3-metilfenil)ciclopropil]-1-ciclopropil-1-[(3S)-1-(piridazin-3-il)pirrolidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 412,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,41 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,99 – 6,91 (m, 2H), 6,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,63 – 4,52 (m, 1H), 3,77 (dd, J = 10,3, 8,0 Hz, 2H), 3,65 – 3,58 (m, 1H), 3,46 (dd, J = 17,8, 8,9 Hz, 1H), 2,73 (ddd, J = 6,1, 4,4, 3,1 Hz, 1H), 2,61 – 2,47 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (dd, J = 8,5, 4,0 Hz, 1H), 2,00 (ddd, J = 9,5, 6,3, 3,3 Hz, 1H), 1,25 – 1,13 (m, 2H), 0,95 – 0,89 (m, 2H), 0,81 – 0,67 (m, 2H).
<u>210</u>	 3-[(1S,2R)-2-(4-bromo-3-	LC-MS: m/z 430 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,35 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J

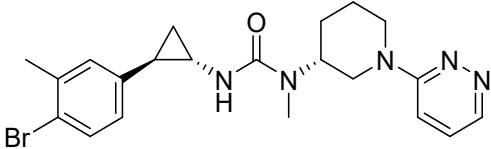
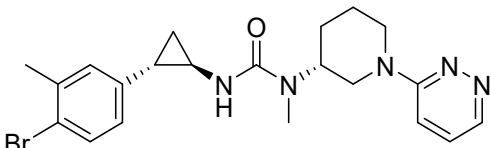
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
	metilfenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3S)-1-(piridazin-3-il)pirrolidin-3-il]urea	= 6,8 Hz, 2H), 6,77 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 4,98 – 4,90 (m, 1H), 3,70 – 3,58 (m, 2H), 3,43 – 3,30 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,67 – 2,61 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,13 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,86 (ddd, J = 9,5, 6,3, 3,3 Hz, 1H), 1,13 – 1,04 (m, 2H).
<u>211</u>	 3-[(1R,2S)-2-(4-bromo-3-metilfenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3S)-1-(piridazin-3-il)pirrolidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 431,9 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 9,3, 4,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 9,3, 1,2 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 5,06 – 5,00 (m, 1H), 3,78 – 3,67 (m, 2H), 3,52 – 3,40 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,76 – 2,71 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25 – 2,17 (m, 2H), 2,00 – 1,93 (m, 1H), 1,22 – 1,14 (m, 2H).
<u>212</u>	 ácido 6-[(3R)-3-({[2-(4-cloro-3-metilfenil)ciclopropil]carbamoil}(metil)amino)piperidin-1-il]piridazin-4-carboxílico	LC-MS: m/z 444,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,86 (s, 1H), 7,73 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,39 – 4,28 (m, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,16 – 3,06 (m, 1H), 3,02 – 2,92 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,77 – 2,71 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,97 – 1,84 (m, 3H), 1,70 (s, 1H), 1,19 – 1,11 (m, 1H), 0,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

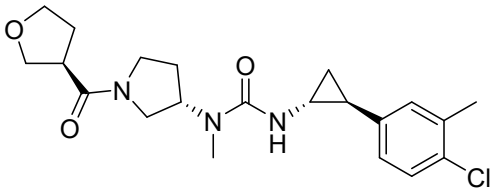
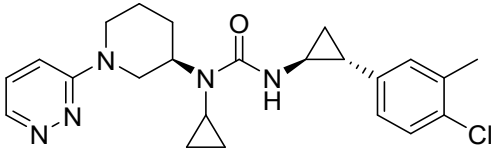
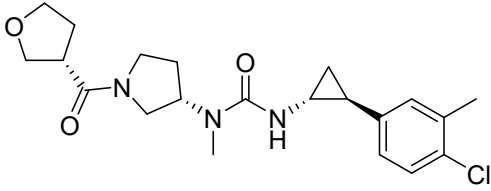
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>213</u>	 3-[(1S,2R)-2-(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)ciclopropil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 444,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,33 (dd, J = 4,4, 1,1 Hz, 1H), 7,26 (dt, J = 19,6, 9,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 27,1, 12,8 Hz, 2H), 3,66 (tt, J = 12,0, 3,9 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,80 (ddd, J = 16,7, 10,4, 7,6 Hz, 2H), 2,44 – 2,34 (m, 1H), 2,25 – 2,10 (m, 4H), 2,03 (ddd, J = 9,7, 6,3, 3,4 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,76 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,53 (ddd, J = 21,6, 12,8, 8,1 Hz, 1H), 1,20 (dd, J = 8,3, 3,8 Hz, 1H), 1,10 (dd, J = 13,5, 6,1 Hz, 1H), 0,85 – 0,79 (m, 2H), 0,72 – 0,62 (m, 2H).
<u>214</u>	 3-[(1R,2S)-2-(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)ciclopropil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 444,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,43 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,35 (ddd, J = 15,1, 12,6, 7,5 Hz, 2H), 3,76 (tt, J = 11,9, 3,9 Hz, 1H), 3,26 (s, 1H), 2,97 – 2,83 (m, 2H), 2,54 – 2,43 (m, 1H), 2,32 – 2,18 (m, 4H), 2,11 (ddd, J = 9,7, 6,3, 3,4 Hz, 1H), 1,96 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,70 – 1,53 (m, 1H), 1,31 (dd, J = 9,8,

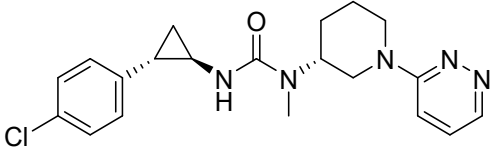
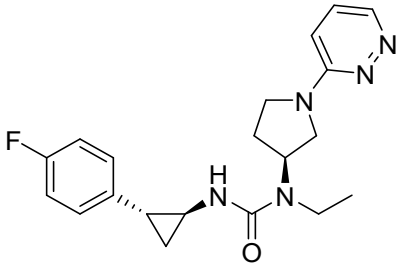
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
		5,4 Hz, 1H), 1,19 (dd, J = 13,5, 6,1 Hz, 1H), 0,99 – 0,88 (m, 2H), 0,83 – 0,71 (m, 2H).
<u>215</u>	 3-[2-(4-cloro-3-metilfenil)ciclopropil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-[(2S)-oxolano-2-carbonil]piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 446,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 – 7,16 (m, 1H), 7,02 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 23,2, 2,0 Hz, 1H), 4,72 – 4,40 (m, 2H), 4,07 – 3,68 (m, 4H), 3,42 – 2,86 (m, 2H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,53 – 2,42 (m, 1H), 2,40 – 2,30 (m, 4H), 2,28 – 1,86 (m, 6H), 1,80 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 1,55 – 1,44 (m, 1H), 1,19 – 1,10 (m, 2H), 0,87 (ddd, J = 22,2, 14,4, 7,2 Hz, 3H), 0,77 – 0,66 (m, 1H).
<u>216</u>	 3-[(1S,2R)-2-(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 418,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 9,4, 1,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 12,6, 3,7 Hz, 1H), 4,06 (dt, J = 11,3, 7,7 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 12,5, 11,4 Hz, 1H), 2,96 – 2,87 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,10 (ddd, J = 9,7, 6,3, 3,4 Hz, 1H), 1,88 (dt, J = 9,4, 4,3 Hz, 3H), 1,74 – 1,59 (m, 1H), 1,33 – 1,29 (m, 1H), 1,16 (dt, J = 7,5, 6,0 Hz, 1H).

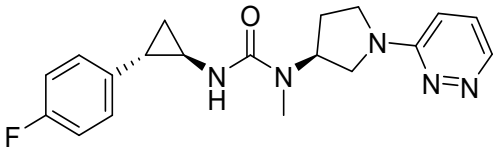
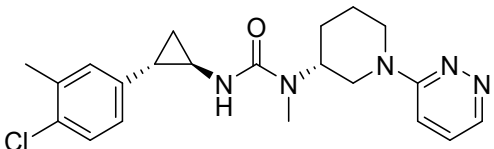
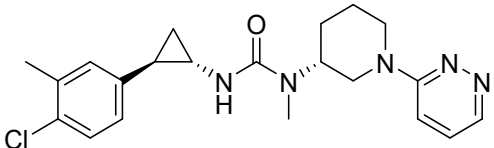
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>217</u>	 3-[(1R,2S)-2-(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 418,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,48 – 8,42 (m, 1H), 7,38 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,32 – 4,23 (m, 1H), 4,14 – 4,00 (m, 1H), 3,03 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,96 – 2,87 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (ddd, J = 9,7, 6,3, 3,4 Hz, 1H), 1,87 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 1,67 (s, 1H), 1,33 – 1,27 (m, 1H), 1,16 (dd, J = 13,5, 6,0 Hz, 1H).
<u>218</u>	 3-[(1S,2R)-2-(4-cloro-3-metilfenil)ciclopropil]-1-etil-1-[(3S)-1-(piridazin-3-il)pirrolidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 400,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,55 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,23 – 7,16 (m, 2H), 7,05 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 9,1, 1,1 Hz, 1H), 5,08 – 4,94 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,88 – 3,71 (m, 2H), 3,54 – 3,42 (m, 1H), 3,37 (dd, J = 10,5, 8,1 Hz, 1H), 3,25 – 3,16 (m, 2H), 2,82 (qd, J = 4,6, 1,8 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (ddd, J = 14,3, 6,2, 2,8 Hz, 1H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 1,99 (ddd, J = 9,5, 6,3, 3,3 Hz, 1H), 1,23 – 1,10 (m, 5H).
<u>219</u>	 3-[(1R,2S)-2-(4-cloro-3-metilfenil)ciclopropil]-1-etil-1-[(3S)-1-	LC-MS: m/z 400,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,56 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 2H), 7,06 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 9,2, 1,2 Hz, 1H), 5,06 – 4,93 (m, 2H), 3,86 –

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
	(piridazin-3-il)pirrolidin-3-il]urea	3,75 (m, 2H), 3,50 (td, J = 9,9, 7,2 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 10,4, 8,2 Hz, 1H), 3,29 – 3,16 (m, 2H), 2,83 (dt, J = 7,2, 3,5 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,29 (ddd, J = 14,2, 6,2, 2,7 Hz, 1H), 2,16 – 2,08 (m, 1H), 2,01 (ddd, J = 9,5, 6,5, 3,3 Hz, 1H), 1,26 – 1,13 (m, 5H).
<u>220</u>	 3-[(1S,2R)-2-(3-bromo-4-metilfenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 444,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,47 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 9,4, 1,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 28,5, 13,1 Hz, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,07 – 2,99 (m, 1H), 2,89 (dd, J = 18,4, 7,7 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,75 – 2,70 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,00 (ddd, J = 9,4, 6,2, 3,3 Hz, 1H), 1,92 – 1,83 (m, 3H), 1,67 (s, 1H), 1,22 (dd, J = 9,5, 4,4 Hz, 1H), 1,17 – 1,11 (m, 1H).
<u>221</u>	 3-[(1R,2S)-2-(3-bromo-4-metilfenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 446,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,47 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 37,5, 13,1 Hz, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,07 – 2,98 (m, 1H), 2,94 – 2,87 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,75 – 2,69 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,01 (ddd, J = 9,4, 6,2, 3,2 Hz, 1H), 1,88 (dd, J = 10,5, 4,7 Hz, 3H), 1,68 (s, 1H), 1,26

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
		– 1,19 (m, 1H), 1,17 – 1,10 (m, 1H).
<u>222</u>	 3-[(1S,2R)-2-(4-bromo-3-metilfenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 446,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,47 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,1, 4,4 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 9,4, 1,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 23,0, 14,8 Hz, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,07 – 2,98 (m, 1H), 2,92 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,77 – 2,72 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,99 (ddd, J = 9,4, 6,2, 3,2 Hz, 1H), 1,88 (dd, J = 11,6, 4,6 Hz, 3H), 1,67 (s, 1H), 1,27 – 1,20 (m, 1H), 1,15 (dd, J = 13,5, 6,0 Hz, 1H).
<u>223</u>		LC-MS: m/z 444,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 35,1, 12,7 Hz, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,06 – 2,99 (m, 1H), 2,90 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,76 – 2,71 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,00 (ddd, J = 9,4, 6,3, 3,2 Hz, 1H), 1,88 (t, J = 7,7 Hz, 3H), 1,68 (s, 1H), 1,26 – 1,20 (m, 1H), 1,15 (dt, J = 12,0, 6,0 Hz, 1H).

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>224</u>	 3-[(1R,2S)-2-(4-cloro-3-metilfenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3S)-1-[(3R)-oxolano-3-carbonil]pirrolidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 406,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,12 – 5,00 (m, 1H), 4,92 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,03 (td, J = 8,2, 4,4 Hz, 1H), 3,96 – 3,81 (m, 3H), 3,79 – 3,60 (m, 2H), 3,53 – 3,32 (m, 1H), 3,31 – 3,22 (m, 1H), 3,18 – 3,04 (m, 1H), 2,82 – 2,70 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,25 – 1,94 (m, 5H), 1,22 – 1,08 (m, 2H).
<u>225</u>	 3-[(1S,2R)-2-(4-cloro-3-metilfenil)ciclopropil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 426,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,33 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 4,25 (ddd, J = 15,0, 12,5, 7,6 Hz, 2H), 3,72 – 3,60 (m, 1H), 2,78 (td, J = 13,1, 2,6 Hz, 1H), 2,63 (ddd, J = 7,6, 4,4, 3,4 Hz, 1H), 2,42 – 2,35 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,13 (td, J = 12,6, 4,1 Hz, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 2H), 1,75 (dd, J = 10,1, 2,8 Hz, 1H), 1,58 – 1,46 (m, 1H), 1,14 – 1,04 (m, 2H), 0,86 – 0,78 (m, 2H), 0,71 – 0,62 (m, 2H).
<u>226</u>	 3-[(1R,2S)-2-(4-cloro-3-metilfenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3S)-1-[(3R)-oxolano-3-carbonil]pirrolidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 406,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 5,13 – 4,97 (m, 1H), 4,85 (d, J = 13,8

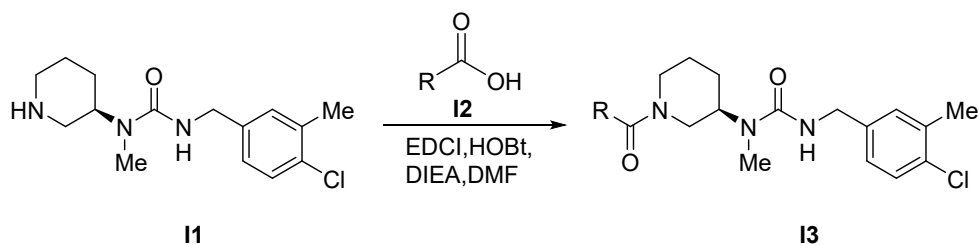
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
	metilfenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3S)-1-[(3S)-oxolano-3-carbonil]pirrolidin-3-il]urea	Hz, 1H), 4,01 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 3,94 – 3,79 (m, 3H), 3,79 – 3,63 (m, 2H), 3,49 – 3,35 (m, 1H), 3,25 (ddd, J = 18,5, 11,2, 8,5 Hz, 1H), 3,16 – 3,02 (m, 1H), 2,84 – 2,70 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,23 – 2,03 (m, 3H), 2,03 – 1,84 (m, 2H), 1,22 – 1,08 (m, 2H).
<u>227</u>	 3-[(1R,2S)-2-(4-clorofenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 386,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,47 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 9,4, 1,1 Hz, 1H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,39 – 4,23 (m, 2H), 4,05 (dd, J = 9,4, 5,6 Hz, 1H), 3,10 – 2,97 (m, 1H), 2,90 (td, J = 13,2, 2,5 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,78 – 2,72 (m, 1H), 2,03 (ddd, J = 9,5, 6,3, 3,3 Hz, 1H), 1,88 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,67 (dd, J = 10,7, 8,3 Hz, 1H), 1,27 – 1,21 (m, 1H), 1,16 (dt, J = 12,1, 6,0 Hz, 1H).
<u>228</u>	 1-etil-3-[(1S,2R)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]-1-[(3S)-1-(piridazin-3-il)pirrolidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 370,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,43 (dd, J = 4,5, 1,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,2, 4,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,6, 5,4 Hz, 2H), 7,03 – 6,88 (m, 3H), 4,83 – 4,77 (m, 1H), 3,75 (dt, J = 10,4, 5,8 Hz, 2H), 3,52 – 3,32 (m, 4H), 2,74 – 2,68 (m, 1H), 2,24 (dt, J = 9,1, 6,4 Hz, 2H), 2,02 (ddd, J = 9,5, 6,3, 3,2 Hz, 1H), 1,22 – 1,10 (m, 5H).

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>229</u>	 3-[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3S)-1-(piridazin-3-il)pirrolidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 356,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,43 (dd, J = 4,5, 1,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,2, 4,5 Hz, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 7,02 – 6,92 (m, 3H), 5,02 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 3,82 – 3,63 (m, 2H), 3,56 – 3,37 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,74 – 2,68 (m, 1H), 2,20 (td, J = 7,6, 4,1 Hz, 2H), 2,01 (ddd, J = 9,5, 6,3, 3,4 Hz, 1H), 1,22 – 1,10 (m, 2H).
<u>230</u>	 3-[(1R,2S)-2-(4-cloro-3-metilfenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 400,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,47 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 9,4, 1,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 4,37 – 4,25 (m, 2H), 4,12 – 4,00 (m, 1H), 3,06 – 2,99 (m, 1H), 2,94 – 2,87 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,74 (ddd, J = 7,6, 4,4, 3,4 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,00 (ddd, J = 9,5, 6,3, 3,3 Hz, 1H), 1,91 – 1,83 (m, 3H), 1,65 (dt, J = 13,7, 8,6 Hz, 1H), 1,25 – 1,20 (m, 1H), 1,14 (dt, J = 7,4, 6,0 Hz, 1H).
<u>231</u>	 3-[(1S,2R)-2-(4-cloro-3-metilfenil)ciclopropil]-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 400,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,49 (dd, J = 4,2, 1,4 Hz, 1H), 7,56 – 7,43 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 37,8, 12,3 Hz,

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
		2H), 4,10 (dt, J = 11,2, 6,1 Hz, 1H), 3,12 – 3,04 (m, 1H), 2,95 (dd, J = 18,6, 7,8 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,77 – 2,65 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,00 (ddd, J = 9,5, 6,2, 3,2 Hz, 1H), 1,93 – 1,85 (m, 3H), 1,72 – 1,66 (m, 1H), 1,25-1,20 (m, 1H), 1,17-1,12 (m, 1H).

Procedimiento General I:

Como procedimiento general, los ejemplos siguientes se sintetizaron según el siguiente esquema general



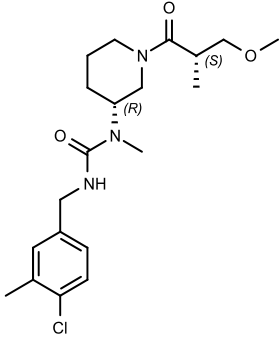
A una mezcla de compuesto **11** (1 eq.) y DIEA (5 eq.) en DMF se le agregó el ácido correspondiente **12** (1,2 eq.), EDCI (1,2 eq.) y HOBT (1,2 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. Luego la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NH₄Cl y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron, el material filtrado se concentró hasta secar al vacío. El residuo se purificó via HPLC prep. (Xbudge prep C18 250 * 19 mm 5um OBD, H₂O/MeCN (5-95 %)/0,1 % FA) para dar el compuesto **13**.

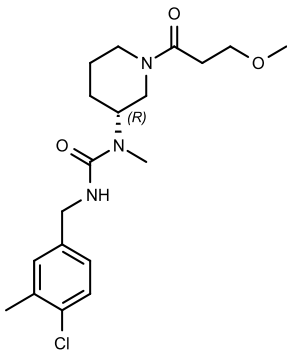
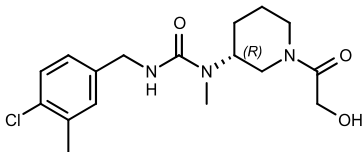
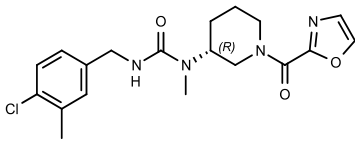
15 **Ejemplo 232: Síntesis de (R)-3-(4-cloro3-metilbencil)-1-metil-1-(1-(pirimidin-4-carbonil)piperidin-3-il)urea**

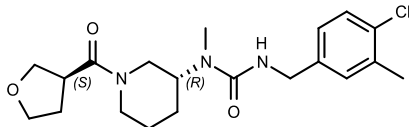
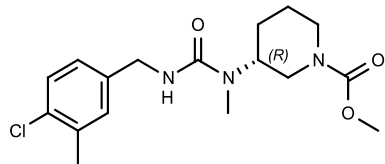
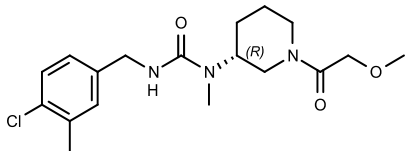
Ejemplo 232

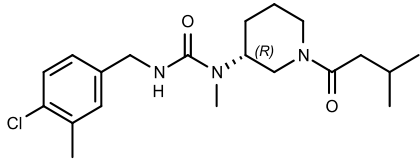
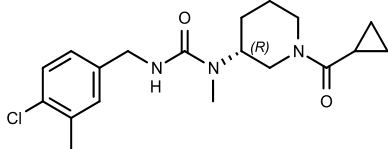
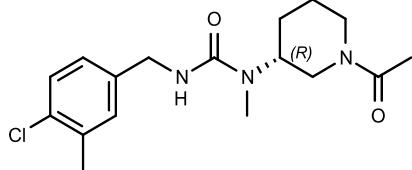
15

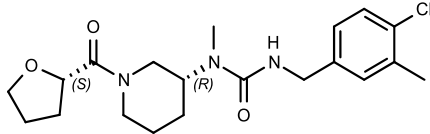
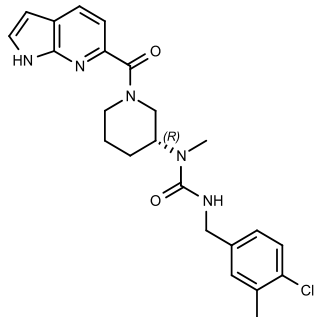
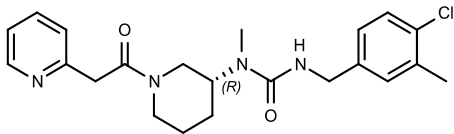
Los compuestos en la tabla siguiente se prepararon a partir de los materiales iniciales apropiados, que se han descrito más arriba o disponibles en el comercio, usando el Procedimiento General I precedente y el intermediario **M1** en el **Ejemplo 232**.

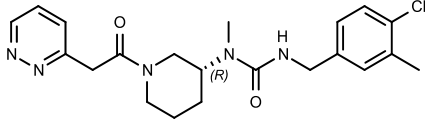
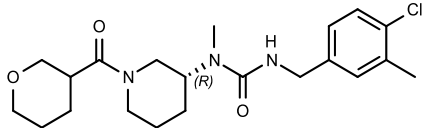
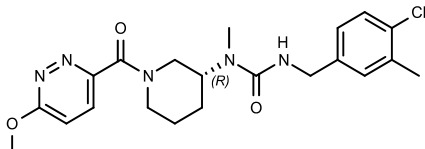
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>233</u>	 3-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-1-[(3R)-	LC-MS: m/z 396,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,28 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,58 – 4,46 (m, 1H), 4,40 – 4,27 (m, 2H), 4,02 (dd, J = 41,8, 11,1 Hz, 2H), 3,56 (td, J = 8,7, 6,1 Hz, 1H), 3,31 (d, J = 11,4 Hz, 3H), 3,12 (ddt, J = 51,0, 24,2, 9,1 Hz, 2H), 2,87 (d, J =

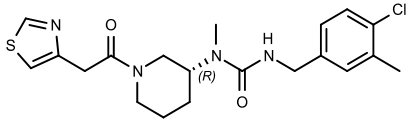
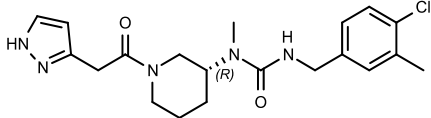
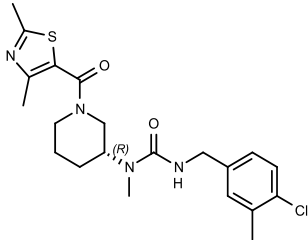
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
	1-[(2S)-3-metoxi-2-metilpropanoil]piperidin-3-il]-1-metilurea	7,6 Hz, 3H), 2,79 – 2,46 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,84 (t, J = 5,9 Hz, 3H), 1,68 – 1,43 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 1,08 (dd, J = 19,5, 6,9 Hz, 3H).
<u>234</u>	 3-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-1-[(3R)-1-(3-metoxipropanoil)piperidin-3-il]-1-metilurea	LC-MS: m/z 382,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 4,47 – 4,24 (m, 3H), 4,07 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,56 – 3,39 (m, 1H), 3,28 – 3,07 (m, 1H), 3,03 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 2,99 (s, 1H), 2,91 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 2,72 – 2,62 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,95 – 1,81 (m, 3H), 1,70 – 1,52 (m, 1H).
<u>235</u>	 3-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-1-[(3R)-1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-il]-1-metilurea	LC-MS: m/z 542,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,26 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,49 – 4,37 (m, 1H), 4,33 – 4,15 (m, 4H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,71 – 3,53 (m, 1H), 3,12 – 2,88 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,78 – 2,48 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,85-1,79 (m, 3H), 1,63 – 1,46 (m, 1H).
<u>236</u>	 3-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(1,3-oxazol-2-carbonil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 391,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,09 – 8,01 (m, 1H), 7,34 – 7,16 (m, 3H), 7,10 (dd, J = 10,9, 4,7 Hz, 1H), 4,83 – 4,73 (m, 1H), 4,63 – 4,48 (m, 1H), 4,39 – 4,25 (m, 2H), 4,17 – 4,04 (m, 1H), 3,31 – 3,04 (m, 1H), 2,99 – 2,74 (m, 4H), 2,35 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,99 – 1,81 (m, 3H), 1,77 –

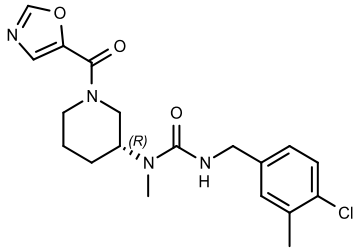
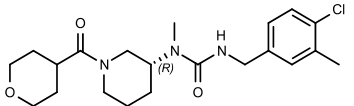
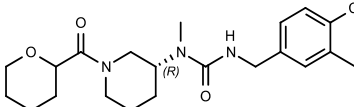
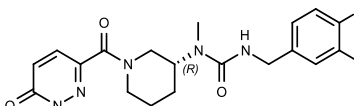
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
		1,59 (m, 1H).
<u>237</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-[(3S)-oxolano-3-carbonil]piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 416,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,27 (dd, J = 8,2, 3,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 9,7, 3,7 Hz, 1H), 4,54 – 4,41 (m, 1H), 4,37 – 4,25 (m, 2H), 4,09 – 3,89 (m, 3H), 3,89 – 3,74 (m, 3H), 3,51 – 3,40 (m, 1H), 3,20 – 2,95 (m, 1H), 2,85 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 2,79 – 2,47 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,20 – 2,00 (m, 2H), 1,91 – 1,77 (m, 3H), 1,67 – 1,44 (m, 1H).
<u>238</u>	 (3R)-3-({[(4-cloro-3-metilfenil)metil]carbamoil}-(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de metilo	LC-MS: m/z 354,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,31-4,28 (m, 2H), 4,08-3,95 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,88-2,81 (m, 4H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,80-1,68 (m, 3H), 1,60-1,50 (m, 1H).
<u>239</u>	 3-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-1-[(3R)-1-(2-metoxiacetil)piperidin-3-il]-1-metilurea	LC-MS: m/z 368,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,27 (dd, J = 8,1, 2,6 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,50 – 4,38 (m, 1H), 4,37 – 4,25 (m, 2H), 4,23 – 4,08 (m, 2H), 4,07 – 3,95 (m, 1H), 3,84 – 3,65 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,16 – 2,90 (m, 1H), 2,85 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 2,78 – 2,47 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,85-1,76 (m, 3H), 1,67 – 1,44 (m, 1H).

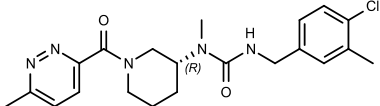
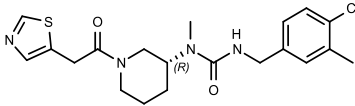
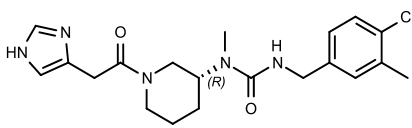
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>240</u>	 3-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-1-metil-1-[(3R)-1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 380,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,29 – 7,15 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 6,4, 3,8 Hz, 1H), 4,59 – 4,42 (m, 1H), 4,39 – 4,22 (m, 2H), 4,15 – 3,77 (m, 2H), 3,15 – 2,93 (m, 1H), 2,84 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 2,74 – 2,42 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,28 – 2,20 (m, 2H), 2,12 – 1,99 (m, 1H), 1,88 – 1,71 (m, 3H), 1,62 – 1,42 (m, 1H), 0,98 – 0,88 (m, 6H).
<u>241</u>	 3-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-1-[(3R)-1-ciclopropancarboxilpiperidin-3-il]-1-metilurea	LC-MS: m/z 364,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,63 – 4,22 (m, 4H), 4,19 – 3,90 (m, 1H), 3,25 – 2,98 (m, 1H), 2,94 – 2,82 (m, 3H), 2,79 – 2,45 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,01 – 1,73 (m, 4H), 1,67 – 1,48 (m, 1H), 0,93 – 0,72 (m, 4H).
<u>242</u>	 1-[(3R)-1-acetilpiperidin-3-il]-3-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-1-metilurea	LC-MS: m/z 338,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,28-7,25 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,14 – 7,05 (m, 1H), 4,52 – 4,40 (m, 1H), 4,38 – 4,22 (m, 2H), 4,10 – 3,95 (m, 1H), 3,89 – 3,73 (m, 1H), 3,18 – 2,96 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,74 – 2,43 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,18 – 2,03 (m, 3H), 1,88 – 1,72 (m, 3H), 1,65 – 1,44 (m, 1H).

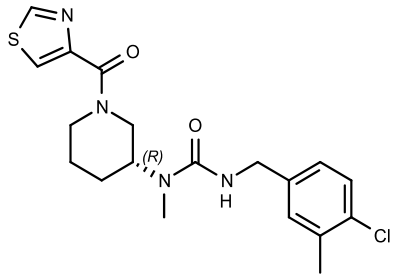
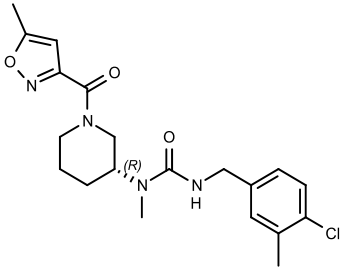
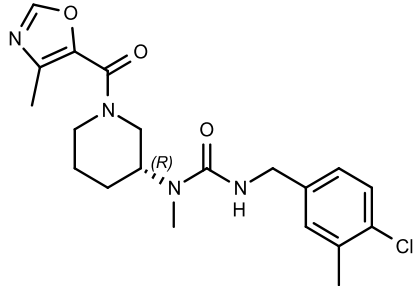
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>243</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-[(2S)-oxolano-2-carbonil]piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 394 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,27 (dd, J = 8,2, 3,9 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 5,7, 2,3 Hz, 1H), 4,78 – 4,65 (m, 1H), 4,51 – 4,25 (m, 3H), 4,13 – 3,79 (m, 4H), 3,19 – 2,90 (m, 1H), 2,85 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 2,78 – 2,47 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,29 – 2,10 (m, 1H), 2,06 – 1,78 (m, 6H), 1,69 – 1,42 (m, 1H).
<u>244</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-{1H-pirrololo[2,3-b]piridin-6-carbonil}piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 440,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,09–8,00(m,1H),7,53–7,41(m,1H),7,33–7,20(m,2H),7,12(d,J = 7,8 Hz, 1H), 7,06 – 6,87 (m, 1H), 6,57 – 6,50 (m, 1H), 4,69 – 4,55 (m, 1H), 4,42 – 4,14 (m, 3H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,26 – 3,00 (m, 1H), 2,99 – 2,71 (m, 4H), 2,38 – 2,19 (m, 3H), 1,99 – 1,65 (m, 4H).
<u>245</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-[2-(piridin-2-il)acetil]piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 415,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,64 (s, 1H), 8,25 – 8,13 (m, 1H), 7,73 – 7,60 (m, 2H), 7,30 – 7,16 (m, 2H), 7,11 – 7,05 (m, 1H), 4,56 – 4,41 (m, 1H), 4,37 – 4,26 (m, 2H), 4,14 – 3,86(m, 2H), 3,23 – 3,02 (m, 1H), 2,92 – 2,83 (m, 3H), 2,81 – 2,48 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,93 – 1,78 (m, 3H), 1,64 – 1,44(m, 1H).

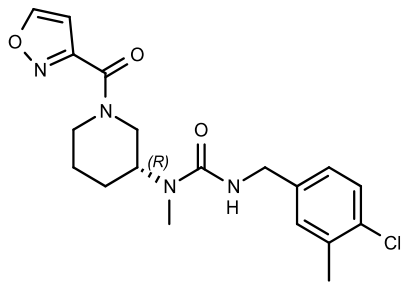
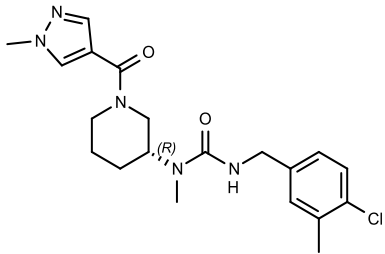
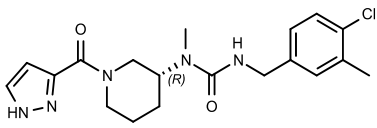
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>246</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-[2-(piridazin-3-il)acetil]piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 416,2 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,15 – 9,03 (m, 1H), 7,67 (dd, J = 8,5, 4,7 Hz, 2H), 7,30 – 7,16 (m, 2H), 7,11-7,06 (m, 1H), 4,52 – 3,93 (m, 7H), 3,28 – 3,03 (m, 1H), 2,91 – 2,53 (m, 4H), 2,32 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,92 – 1,78 (m, 3H), 1,65 – 1,45 (m, 1H).
<u>247</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-(oxan-3-carbonil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 408,2 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,28 – 7,25 (m, 1H), 7,21 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,53 – 4,24 (m, 3H), 4,14 – 3,81 (m, 4H), 3,54 – 3,33 (m, 2H), 3,19 – 2,79 (m, 5H), 2,74 – 2,39 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,08 – 1,54 (m, 8H).
<u>248</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-[(3R)-1-(6-metoxipiridazin-3-carbonil)piperidin-3-il]-3-metilurea	LC-MS: m/z 432,2 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,72 – 7,86 (m, 1H), 7,30 – 7,00 (m, 4H), 4,70 – 4,54 (m, 1H), 4,42 – 4,30 (m, 2H), 4,20 – 3,99 (m, 4H), 3,98 – 3,84 (m, 1H), 3,15 – 2,95 (m, 1H), 2,93 – 2,74 (m, 4H), 2,36 – 2,28 (m, 3H), 2,01 – 1,67 (m, 4H).

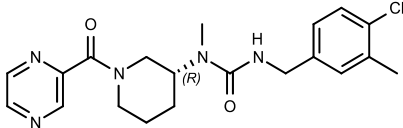
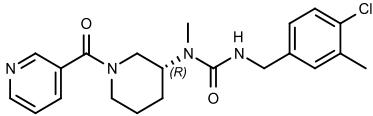
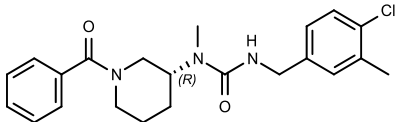
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>249</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-[2-(1,3-tiazol-4-il)acetil]piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 421,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,95 – 8,81 (m, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 1H), 7,24 (dd, J = 8,2, 3,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,59 – 4,45 (m, 1H), 4,37 – 4,22 (m, 2H), 4,08 – 3,86 (m, 4H), 3,24 – 2,95 (m, 1H), 2,84 (d, J = 9,6 Hz, 3H), 2,80 – 2,46 (m, 1H), 2,31 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,89 – 1,73 (m, 3H), 1,55 – 1,39 (m, 1H).
<u>250</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-[2-(1H-pirazol-3-il)acetil]piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 404,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55- 7,51 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,24 – 6,14 (m, 1H), 4,57 – 4,40 (m, 1H), 4,37 – 4,21 (m, 2H), 4,02 – 3,72 (m, 4H), 3,15 – 2,93 (m, 1H), 2,82 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 2,81 – 2,45 (m, 1H), 2,32 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,87 – 1,70 (m, 3H), 1,58 – 1,36 (m, 1H).
<u>251</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-[(3R)-1-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carbonil)piperidin-3-il]-3-metilurea	LC-MS: m/z 435,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30 – 7,02 (m, 3H), 4,70 – 3,94 (m, 5H), 3,23 – 2,73 (m, 5H), 2,66 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,91 – 1,76 (m, 3H), 1,60 (s, 1H).

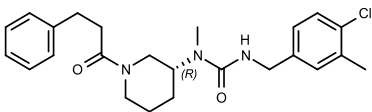
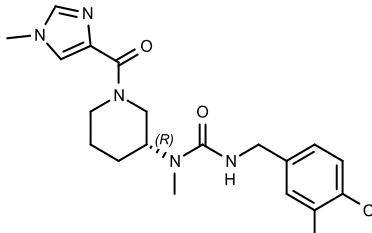
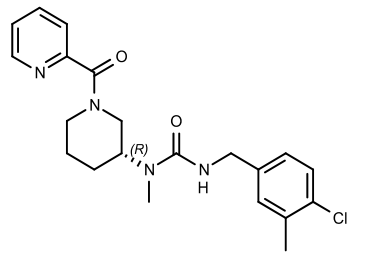
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>252</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-(1,3-oxazol-5-carbonil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 391,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,31 (s, 1H), 7,73 – 7,62 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,61 – 4,13 (m, 5H), 3,21 – 2,68 (m, 5H), 2,34 (s, 3H), 1,94 – 1,85 (m, 3H), 1,65 (s, 1H).
<u>253</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-(oxan-4-carbonil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 480,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,26 (dd, J = 8,1, 5,3 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,11 – 7,06 (m, 1H), 4,61 – 4,41 (m, 1H), 4,36 – 4,23 (m, 2H), 4,14 – 3,84 (m, 4H), 3,55 – 3,41 (m, 2H), 3,16 – 2,89 (m, 2H), 2,84 (d, J = 9,1 Hz, 3H), 2,75 – 2,43 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,91 – 1,40 (m, 8H).
<u>254</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-(oxan-2-carbonil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 480,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,29 – 7,16 (m, 2H), 7,09 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,51 – 4,14 (m, 4H), 4,10 – 3,80 (m, 3H), 3,63 – 3,38 (m, 1H), 3,15 – 2,87 (m, 1H), 2,84 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,76 – 2,44 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,95 – 1,76 (m, 4H), 1,75 – 1,39 (m, 6H).
<u>255</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-	LC-MS: m/z 418,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,43 (dd, J = 9,8, 3,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,2, 3,8 Hz, 1H), 7,04-6,96 (m, 1H), 6,91 – 6,68 (m, 2H), 4,37-4,27 (m, 1H), 4,13 – 3,76 (m, 4H), 3,07 – 2,81 (m, 1H), 2,77 – 2,48

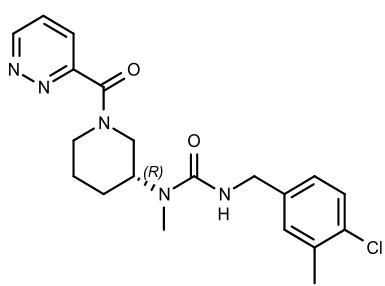
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
	3-[(3R)-1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonil)piperidin-3-il]urea	(m, 4H), 2,13 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,78 – 1,57 (m, 3H), 1,57 – 1,33 (m, 1H).
<u>256</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-(6-metilpiridazin-3-carbonil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 416,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,82 – 7,66 (m, 2H), 7,29 – 6,96 (m, 3H), 4,72 – 4,54 (m, 1H), 4,39 – 4,26 (m, 2H), 4,24 – 4,01 (m, 1H), 3,80 – 3,72 (m, 1H), 3,11 – 2,96 (m, 1H), 2,95 – 2,74 (m, 4H), 2,74 – 2,66 (m, 3H), 2,35 – 2,28 (m, 3H), 2,01 – 1,62 (m, 4H).
<u>257</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-[2-(1,3-tiazol-5-il)acetil]piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 421,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,98 (s, 1H), 7,75 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,30 – 7,18 (m, 2H), 7,14 – 7,05 (m, 1H), 4,53 – 4,41 (m, 1H), 4,35 – 4,27 (m, 2H), 4,16 – 3,87 (m, 4H), 3,24 – 2,98 (m, 1H), 2,90 – 2,83 (m, 3H), 2,81 – 2,52 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,92 – 1,77 (m, 3H), 1,62 – 1,45 (m, 1H).
<u>258</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-[(3R)-1-[2-(1H-imidazol-4-il)acetil]piperidin-3-il]-3-metilurea	LC-MS: m/z 404,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,13 – 6,99 (m, 2H), 4,56 – 4,39 (m, 1H), 4,32 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,00-3,92 (m, 2H), 3,82-3,71 (m, 2H), 3,20-2,95 (m, 1H), 2,84 (d, J = 10,0 Hz, 3H), 2,77 – 2,48 (m, 1H), 2,31 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 1,85-1,74 (m, 3H), 1,055-1,39 (m, 1H).

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>259</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-(1,3-tiazol-4-carbonil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 407,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,89 – 9,03 (m, 1H), 8,11 – 8,00 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22 – 7,18 (m, 1H), 7,14-7,03 (m, 1H), 4,63 – 4,54 (m, 1H), 4,35 – 4,24 (m, 2H), 4,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,27 – 2,69 (m, 5H), 2,33 (s, 3H), 1,98 – 1,74 (m, 3H), 1,74 – 1,57 (m, 1H).
<u>260</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-(5-metil-1,2-oxazol-3-carbonil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 405,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,25 (dd, J = 8,2, 4,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 7,15– 7,03 (m, 1H), 6,32 (dd, J = 11,6, 0,7 Hz, 1H), 4,65–4,52 (m, 1H), 4,37 – 4,23 (m, 2H), 4,14 – 3,99 (m, 2H), 3,28 – 2,99 (m, 1H), 2,97 – 2,70 (m, 4H), 2,44 (d, J = 16,7 Hz, 3H), 2,33 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 1,95 – 1,80 (m, 3H), 1,67 – 1,55(m, 1H).
<u>261</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-(4-metil-1,3-oxazol-5-carbonil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 405,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,24 – 8,08 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,51 – 3,98 (m, 5H), 3,15 – 2,67 (m, 5H), 2,33 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,94 – 1,80 (m, 3H), 1,71 – 1,57 (m, 1H).

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>262</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-(1,2-oxazol-3-carbonil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 391,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,77 (dd, J = 9,2, 1,6 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,2, 5,4 Hz, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,14 – 7,04 (m, 1H), 6,70 (dd, J = 12,6, 1,8 Hz, 1H), 4,68 – 4,52 (m, 1H), 4,39 – 4,21 (m, 2H), 4,20 – 4,02 (m, 2H), 3,13 – 2,71 (m, 5H), 2,34 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 1,98 – 1,79 (m, 3H), 1,74 – 1,58 (m, 1H).
<u>263</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 404,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,66 – 4,41 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,26 – 3,99 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,26 – 2,98 (m, 1H), 2,93 – 2,60 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,97 – 1,79 (m, 3H), 1,71 – 1,53 (m, 1H).
<u>264</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-(1H-pirazol-3-carbonil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 390 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,67 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,30 – 6,99 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 4,67 – 4,36 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,29 – 2,98 (m, 1H), 2,96 – 2,63 (m, 4H), 2,33 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,86-1,52 (m, 4H).

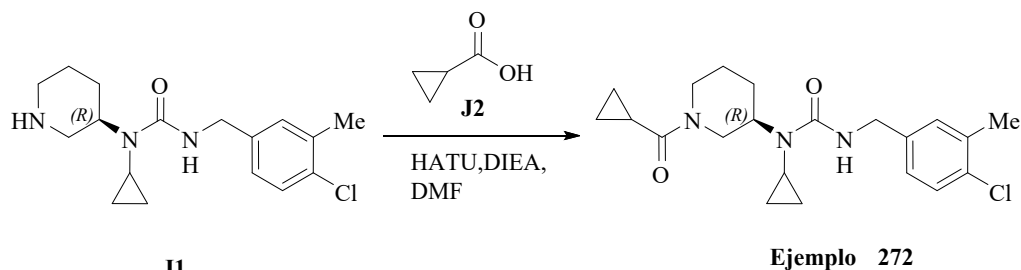
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>265</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-(pirazin-2-carbonil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 402,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,82 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 8,68-8,50 (m., 2H), 7,29 – 6,99 (m, 3H), 4,67–4,54 (m, 1H), 4,36–4,10 (m, 3H), 3,83–3,71 (m, 1H), 3,09–2,95 (m, 1H), 2,92–2,71 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,95–1,65 (m, 4H).
<u>266</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-(piridin-3-carbonil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 400,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,55 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,23 – 7,16 (m, 2H), 7,05 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 9,1, 1,1 Hz, 1H), 5,08 – 4,94 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,88 – 3,71 (m, 2H), 3,54 – 3,42 (m, 1H), 3,37 (dd, J = 10,5, 8,1 Hz, 1H), 3,25 – 3,16 (m, 2H), 2,82 (qd, J = 4,6, 1,8 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (ddd, J = 14,3, 6,2, 2,8 Hz, 1H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 1,99 (ddd, J = 9,5, 6,3, 3,3 Hz, 1H), 1,23 – 1,10 (m, 5H).
<u>267</u>	 3-[(3R)-1-benzoilpiperidin-3-il]-1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metilurea	LC-MS: m/z 400,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,45-7,40 (m, 5H), 7,29–6,95 (m, 3H), 4,56 (br, 1H), 4,32–4,10 (m, 3H), 3,64 (br, 1H), 3,19–2,67 (m, 5H), 2,32 (s, 3H), 1,94–1,70 (m, 3H), 1,61 (br, 1H).

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>268</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-(3-fenilpropanoil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 428,4 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,35 – 7,13 (m, 7H), 7,08 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,38-4,15 (m, 3H), 3,95–3,61 (m, 2H), 3,05–2,70 (m, 6H), 2,6 –2,52 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,77– ,55 (m, 3H), 1,41–1,22 (m, 1H).
<u>269</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-(1-metil-1H-imidazol-4-carbonil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 404,4 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,60 (s, 2H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 – 6,78 (m, 1H), 5,09 (d, J = 83,9 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,20 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,13 (s, 1H), 2,71 (d, J = 34,3 Hz, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,45 (d, J = 12,4 Hz, 1H).
<u>270</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-(piridin-2-carbonil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 401,4 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,55 (dd, J = 29,7, 4,5 Hz, 1H), 7,95 – 7,85 (m, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J = 11,8, 6,2, 3,0 Hz, 1H), 7,38 – 7,20 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 – 6,92 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 48,2, 12,2 Hz, 1H), 4,26 – 3,91 (m, 3H), 3,52 (dd, J = 42,7, 10,9 Hz, 1H), 3,20 – 2,89 (m, 1H), 2,73 (d, J = 50,5 Hz, 3H), 2,29 (d, J = 16,6 Hz, 3H), 1,84 – 1,61 (m, 3H), 1,57 – 1,43 (m, 1H).

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>271</u>	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-(piridazin-3-carbonil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 402,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,24 (ddd, J = 14,4, 5,0, 1,8 Hz, 1H), 7,94 – 7,79 (m, 2H), 7,30 – 6,99 (m, 3H), 4,70 – 4,57 (m, 1H), 4,34 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,25 – 4,03 (m, 1H), 3,73 (dd, J = 29,6, 12,1 Hz, 2H), 3,14 – 2,97 (m, 1H), 2,96 – 2,75 (m, 4H), 2,33 (d, J = 15,4 Hz, 3H), 2,01 – 1,65 (m, 4H).

Procedimiento General J:

Ejemplo 272: Síntesis de (R)-3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-(1-(ciclopropancarbonil)piperidin-3-il)-1-ciclopropilurea



5

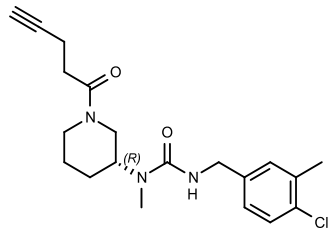
10

15

A una mezcla de **J1** (67 mg, 0,21 mmol) y DIEA (81 mg, 0,63 mmol) en DMF anhidro (5 ml) se agregó ácido ciclopropan carboxílico **J2** (19 mg, 0,22 mmol) y HATU (84 mg, 0,22 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. Luego la mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NH₄Cl y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar. El residuo se purificó via HPLC prep. para dar **Ejemplo 272** (17 mg, 20,73 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) m/z: 390 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 1H), 4,54 – 4,39 (m, 1H), 4,37 – 4,21 (m, 3H), 3,57 – 3,34 (m, 1H), 3,22 – 2,91 (m, 1H), 2,65 – 2,43 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,28 – 2,12 (m, 1H), 1,99 – 1,76 (m, 3H), 1,62 – 1,36 (m, 1H), 0,97 – 0,68 (m, 8H).

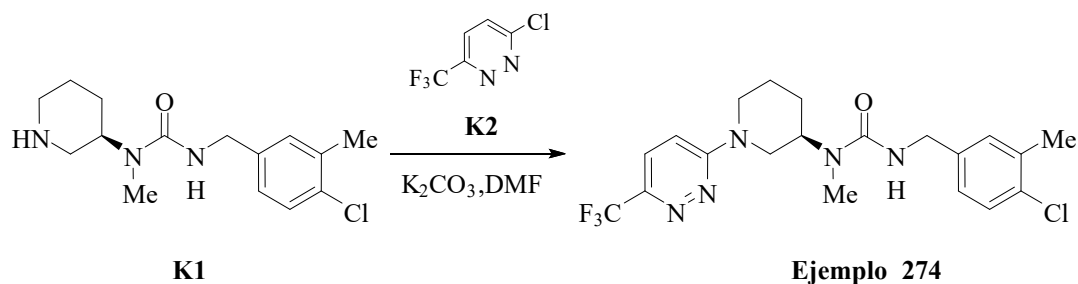
Los compuestos en la tabla siguiente se prepararon a partir de los materiales iniciales apropiados,

que se han descrito más arriba o disponibles en el comercio, usando el Procedimiento General J precedente y el intermediario **J1** en el Ejemplo 272.

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
273	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3-metil-3-[(3R)-1-(pent-4-inoil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 376,3 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 – 7,24 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,11 – 7,04 (m, 1H), 4,97 – 4,67 (m, 1H), 4,65 – 4,49 (m, 1H), 4,45 – 4,26 (m, 2H), 4,22 – 4,11 (m, 1H), 3,85 – 3,72 (m, 1H), 2,98 – 2,86 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,70 – 2,47 (m, 5H), 2,43 – 2,37 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,95 (s, 1H), 1,91 – 1,46 (m, 3H).

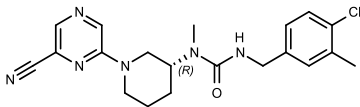
5 Procedimiento General K:

Ejemplo 274: Síntesis de (R)-3-(4-cloro-3-metilbencil)-1-metil-1-(1-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)piperidin-3-il)urea

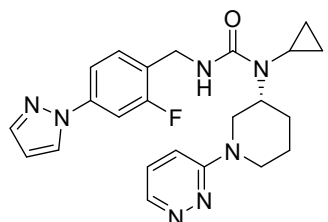


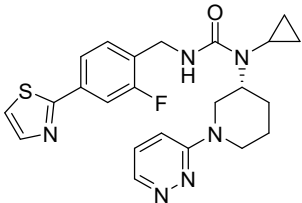
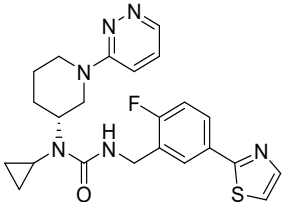
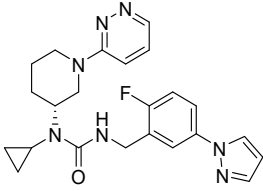
- 10 A una mezcla de **K1** (59 mg, 0,2 mmol) y K₂CO₃ (56 mg, 0,4 mmol) en DMF (6 ml) se agregó 3-cloro-6-(trifluorometilo) piridazina **K2** (44 mg, 0,24 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C por 10 hrs. Luego de enfriar, la mezcla se diluyó con solución saturada de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NH₄Cl y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta
- 15 secar. El residuo se purificó via HPLC prep. para dar **Ejemplo 274** (8 mg, 9,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z: 442 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,64 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 – 7,20 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 4,57 – 4,47 (m, 1H), 4,45 – 4,36 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,12 - 4,02 (m, 1H), 3,19 –

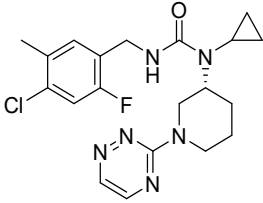
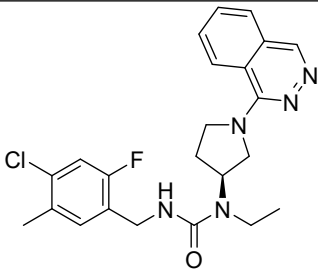
3,09 (m, 1H), 3,04 - 2,94 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,98 – 1,84 (m, 3H), 1,75 – 1,60 (m, 1H).

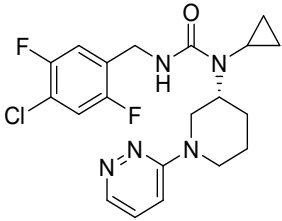
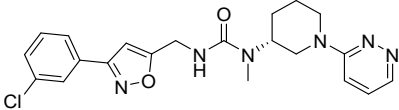
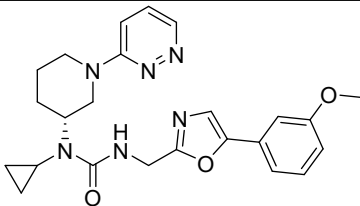
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura y nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>275</u>	 3-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-1-[(3R)-1-(6-cianopirazin-2-il)piperidin-3-il]-1-metilurea	LC-MS: m/z 399,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,47 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 4,46 – 4,29 (m, 4H), 4,10 (dt, J = 10,9, 7,5 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 12,5, 11,5 Hz, 1H), 2,94 – 2,83 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,89 (ddd, J = 15,8, 9,8, 3,4 Hz, 3H), 1,73 – 1,58 (m, 1H).

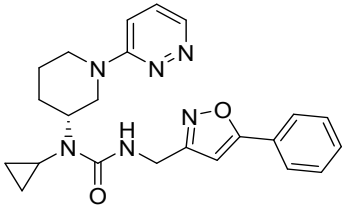
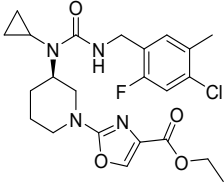
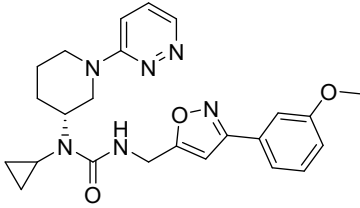
5 Los siguientes ejemplos se prepararon mediante el **Procedimiento General A**

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura/nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>278</u>	 3-ciclopropil-1-{[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]metil}-3-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: 435,2 m/z (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,42 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 – 7,51 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 16,5, 8,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 2,5, 1,9 Hz, 1H), 4,53 – 4,44 (m, 2H), 4,43 – 4,31 (m, 2H), 3,78 (tt, J = 11,8, 3,9 Hz, 1H), 3,33 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,88 (td, J = 13,0, 2,7 Hz, 1H), 2,62 – 2,51 (m, 1H), 2,26 (qd, J = 12,5, 4,0 Hz, 1H), 2,01 – 1,81 (m, 2H), 1,69 – 1,56 (m, 1H), 1,04 – 0,93 (m, 2H), 0,88 – 0,74 (m, 2H).

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura/nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>279</u>	 3-ciclopropil-1-{[2-fluoro-4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]metil}-3-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: 453 m/z (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,42 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,89 – 7,84 (m, 1H), 7,71 (dd, J = 18,7, 9,5 Hz, 2H), 7,64 – 7,60 (m, 1H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,8, 3,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J=9,4Hz,1H),6,98(d,J=5,7Hz,1H),4,50(d,J=4,9Hz,2H),4,37(dd,J=23,6,12,7Hz,2H),3,78(t,J=11,8Hz,1H),3,35(s,1H),2,88(t,J=12,9Hz,1H),2,58(s,1H),2,32–2,20(m, 1H), 1,92 (dd, J = 46,2, 12,0 Hz, 2H), 1,62 (q, J = 13,3 Hz, 1H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 0,82 (s, 2H).
<u>280</u>	 3-ciclopropil-1-{[2-fluoro-5-(1,3-tiazol-2-il)fenil]metil}-3-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: 453 m/z (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,44 – 8,38 (m, 1H), 7,95 (dd, J = 7,1, 2,2 Hz, 1H), 7,90 – 7,82 (m, 2H),7,58(d,J=3,3Hz,1H),7,34(dd,J=9,4,4,4Hz,1H),7,30–7,16(m,2H),7,07(t,J=6,0Hz, 1H), 4,52 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 4,36 (ddd, J = 13,2, 12,6, 7,7 Hz, 2H), 3,78 (tt, J = 12,0, 3,9 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,88 (td, J = 13,1, 2,6 Hz, 1H), 2,67 – 2,57 (m, 1H), 2,28 (qd, J = 12,6, 4,1 Hz, 1H), 1,92 (dd, J = 53,6, 12,6 Hz, 2H), 1,63 (ddt, J = 17,1, 13,1, 6,6 Hz, 1H), 1,02 – 0,95 (m, 2H), 0,89 – 0,82 (m, 2H).
<u>281</u>	 3-ciclopropil-1-{[2-fluoro-5-(1H-imidazol-2-il)fenil]metil}-3-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: 436 m/z (M+H). ¹H RMN (400MHz,MeOD) δ 8,41 (dd,J=4,4,1,2Hz,1H), 8,15 (d,J=2,4Hz,1H), 7,74 (dd,J=6,4,2,8Hz,1H), 7,70 (d,J=1,7Hz,1H), 7,61 (ddd,J=8,7, 4,2, 2,9 Hz,

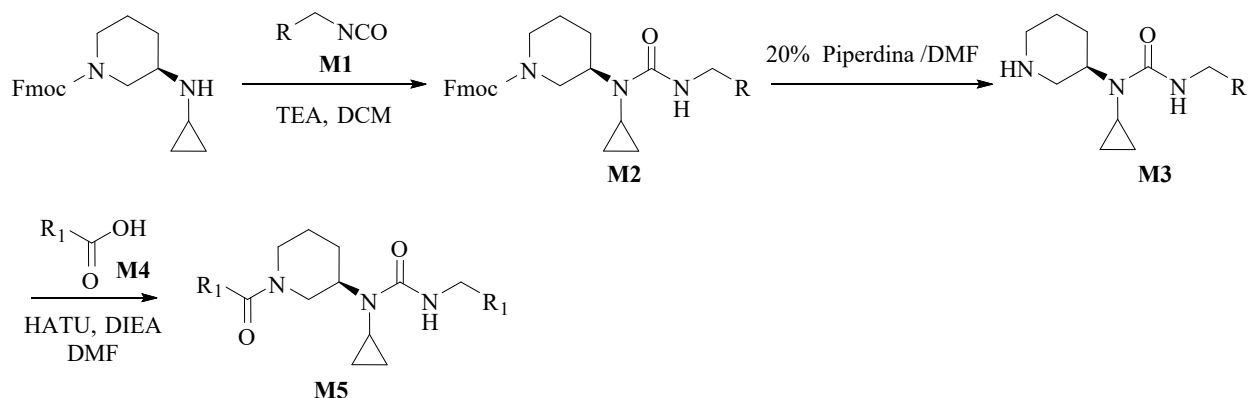
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura/nombre</u>	<u>Datos</u>
	pirazol-1-il)fenil]metil}-3-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	1H), 7,34 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 6,52 – 6,49 (m, 1H), 4,56 – 4,47 (m, 2H), 4,35 (ddd, J = 18,6, 12,5, 7,5 Hz, 2H), 3,78 (tt, J = 11,9, 3,9 Hz, 1H), 3,33 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,87 (td, J = 13,0, 2,7 Hz, 1H), 2,65 – 2,52 (m, 1H), 2,26 (qd, J = 12,6, 4,2 Hz, 1H), 1,97 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,85 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,68 – 1,54 (m, 1H), 1,02 – 0,92 (m, 2H), 0,87 – 0,75 (m, 2H).
<u>282</u>	 1-[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-3-ciclopropil-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: 419 m/z (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,39 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,71 – 3,63 (m, 1H), 3,42 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,87 (td, J = 13,1, 2,7 Hz, 1H), 2,60 – 2,55 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 1,90 (dd, J = 27,9, 12,4 Hz, 2H), 1,57 (dt, J = 13,0, 4,0 Hz, 1H), 0,94 (ddd, J = 9,9, 6,9, 3,7 Hz, 2H), 0,83 – 0,73 (m, 2H).
<u>283</u>	 1-[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-3-etil-3-[(3S)-1-(ftalazin-1-il)pirrolidin-3-il]urea	LC-MS: 442 m/z (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,88 (s, 1H), 8,42 – 8,38 (m, 1H), 7,94 (tdd, J = 6,9, 5,4, 2,0 Hz, 3H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,04 – 3,90 (m, 4H), 3,42 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 2H), 2,29 (d, J = 5,8 Hz, 5H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura/nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>284</u>	 3-[(4-cloro-2,5-difluorofenil)metil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: 422 m/z (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,43 (dd, J = 4,3, 1,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,29 (ddd, J = 9,3, 3,5, 2,3 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 9,5, 6,5 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,42 – 4,30 (m, 4H), 3,76 (tt, J = 11,9, 3,9 Hz, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,88 (td, J = 13,1, 2,7 Hz, 1H), 2,61 – 2,51 (m, 1H), 2,25 (qd, J = 12,6, 4,2 Hz, 1H), 1,96 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,68 – 1,54 (m, 1H), 1,02 – 0,92 (m, 2H), 0,81 (dd, J = 6,6, 4,1 Hz, 2H).
<u>285</u>	 3-{[3-(3-clorofenil)-1,2-oxazol-5-il]metil}-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: 427,3 m/z (M+H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (dt, J = 4,4, 1,3 Hz, 1H), 7,84 – 7,78 (m, 1H), 7,69 (dq, J = 6,9, 1,5 Hz, 1H), 7,43 – 7,32 (m, 2H), 7,29 – 7,19 (m, 4H), 7,01 (dd, J = 9,3, 1,3 Hz, 1H), 6,61 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 4,77 – 4,62 (m, 2H), 4,47 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,98 – 3,88 (m, 1H), 3,07 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 3,02 – 2,91 (m, 5H), 2,03 (s, 0H), 1,89 (td, J = 12,9, 4,5 Hz, 2H), 1,77 – 1,54 (m, 8H), 1,26 (s, 3H).
<u>286</u>	 1-ciclopropil-3-{[5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: 449 m/z (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,42 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,37 – 7,24 (m, 4H), 7,23 – 7,19 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,38 (dd, J = 27,6, 13,2 Hz, 2H), 3,84 – 3,78 (m, 4H), 2,95 – 2,82 (m, 1H), 2,65 – 2,57 (m,

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura/nombre</u>	<u>Datos</u>
		1H), 2,27 (tt, J = 13,0, 6,4 Hz, 1H), 1,82 (ddd, J = 94,5, 29,2, 12,5 Hz, 4H), 1,01 – 0,95 (m, 2H), 0,92 – 0,86 (m, 2H).
<u>287</u>	 1-ciclopropil-3-[(5-fenil-1,2-oxazol-3-il)metil]-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: 419 m/z (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,43 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 2H), 7,51 – 7,41 (m, 3H), 7,35 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,53 – 4,44 (m, 2H), 4,44 – 4,27 (m, 2H), 3,80 (tt, J = 11,9, 3,9 Hz, 1H), 3,36 – 3,31 (m, 1H), 2,87 (dd, J = 18,4, 7,6 Hz, 1H), 2,61 – 2,51 (m, 1H), 2,26 (qd, J = 12,6, 4,0 Hz, 1H), 1,98 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,62 (dtd, J = 13,0, 9,3, 4,0 Hz, 1H), 1,02 – 0,91 (m, 2H), 0,88 – 0,77 (m, 2H).
<u>288</u>	 2-[(3R)-3-(1-ciclopropil[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]carbamoil}amino]piperidin-1-il]-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo	LC-MS: 479 m/z (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,99 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,03 (dd, J = 12,4, 4,0 Hz, 2H), 3,82 – 3,69 (m, 1H), 3,46 – 3,37 (m, 1H), 2,97 – 2,87 (m, 1H), 2,61 – 2,51 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,22 – 2,10 (m, 1H), 1,95 – 1,82 (m, 2H), 1,72 – 1,58 (m, 1H), 1,36 – 1,29 (m, 3H), 0,99 – 0,89 (m, 2H), 0,81 – 0,72 (m, 2H).
<u>289</u>	 1-ciclopropil-3-{[3-(3-metoxifenil)-1,2-oxazol-5-il]metil}-1-[(3R)-1-	LC-MS: 449 m/z (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,42 (dd, J = 4,3, 1,0 Hz, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 4H), 7,29 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,06 – 6,99 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,55 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,42 – 4,30 (m, 2H), 3,84

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura/nombre</u>	<u>Datos</u>
	(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	(s, 3H), 3,78 (ddd, J = 15,8, 7,9, 4,0 Hz, 1H), 3,36 – 3,32 (m, 1H), 2,89 (td, J = 13,0, 2,7 Hz, 1H), 2,62 – 2,54 (m, 1H), 2,25 (td, J = 12,5, 4,1 Hz, 1H), 1,92 (dd, J = 46,8, 12,7 Hz, 2H), 1,70 – 1,55 (m, 1H), 1,03 – 0,95 (m, 2H), 0,84 (dd, J = 7,9, 4,4 Hz, 2H).

Procedimiento General M:



Paso 1

- 5 A una solución de compuesto (R)-3-(ciclopropilamino)piperidin-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (1 eq.) y TEA (3 eq.) en DCM anhidro se agregó una solución de compuesto **M1** (1 eq.) en DCM anhidro a 0°C por goteo bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 0°C por 1 hora bajo atmósfera de N₂. Luego la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄
- 10 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna (eluida con Heptano/Acetato de etilo) para dar el compuesto **M2**.

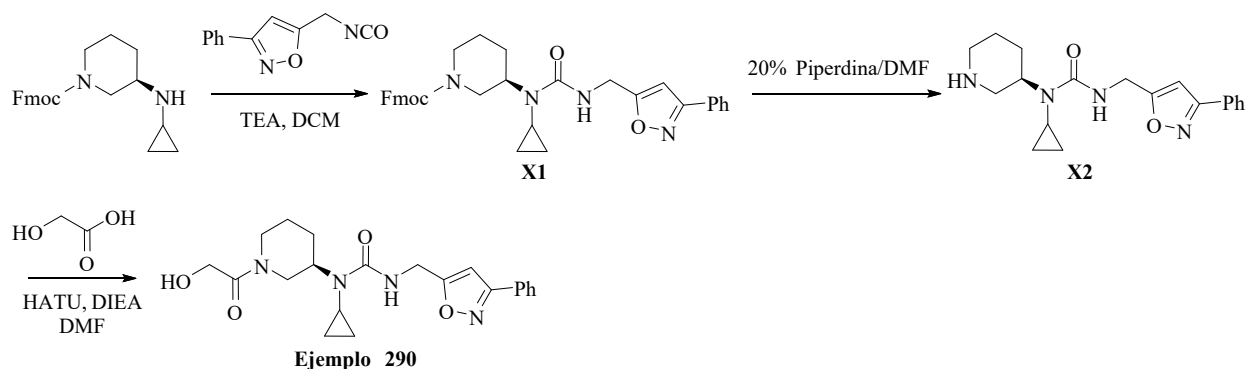
Paso 2

- Se disolvió **M2** (1 eq) en 20% Piperidina/DMF (0,1M) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 horas. La mezcla de reacción luego se concentró bajo vacío y el
- 15 producto crudo se purificó mediante cromatografía flash de columna usando DCM/DCM:7N NH₄ MeOH (10:0 to 0:10) para dar el producto **M3**.

Paso 3

Se disolvieron **M3** (1 eq), el ácido carboxílico apropiado **M4** (1,2 eqs) y HATU (1,3 eqs) en DMF (0,1M), luego se agregó DIEA (2 eqs) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta su conversión total. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto **M5** puro.

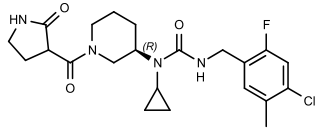
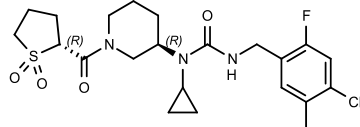
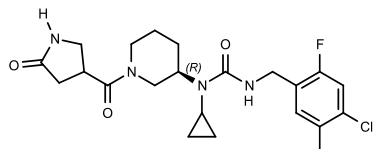
Síntesis de 1-ciclopropil-1-[(3R)-1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-il]-3-[(3-fenil-1,2-oxazol-5-il)metil]urea, Ejemplo 290

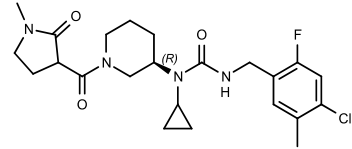
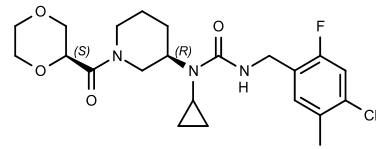


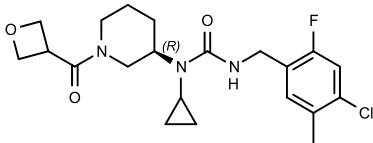
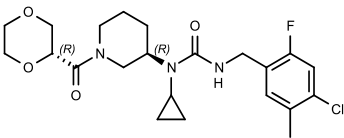
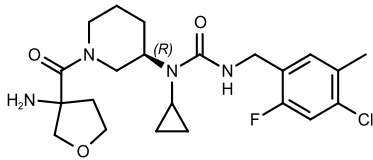
Se agregó (9H-fluoren-9-il)metilo en DCM anhidro (11ml) una solución de 5-(isocianatometil)-3-fenilisoxazol (220mg, 1,10mmol) en DCM anhidro (5,5ml) a 0°C por goteo bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 0°C por 1 hora bajo atmósfera de N₂. Luego la mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna (eluida con Heptano/Acetato de etilo) para dar **X1** (280mg, 45% de rendimiento). **X1** (280mg, 0,498mmol) se disolvió en 20% Piperidina/DMF (4,98ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción luego se concentró bajo vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash de columna usando DCM/DCM:7N NH₄ MeOH (10/0 a 0/10) para dar **X2** (150mg, 88% de rendimiento). **X2** (20 mg, 0,06mmol), ácido 2-hidroxiacético (5,4mg, 0,072mmol) y HATU (29mg, 0,076mmol) se disolvieron en DMF (0,56ml), luego DIEA (21uL, 0,12mmol) se agregó y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar **Ejemplo 290** (11mg, 47% de rendimiento) como un polvo blanco. LC/MS (ESI) m/z: 399,1 (M+H)⁺.

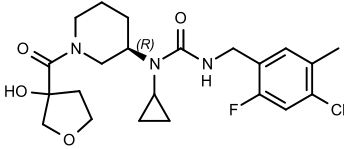
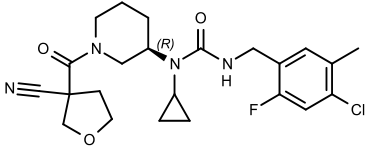
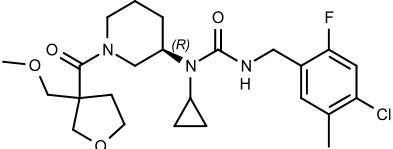
Los ejemplos precedentes se prepararon mediante

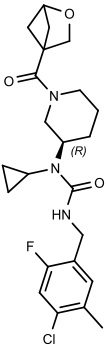
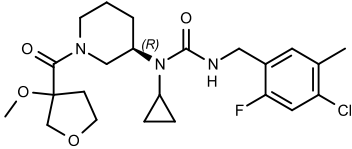
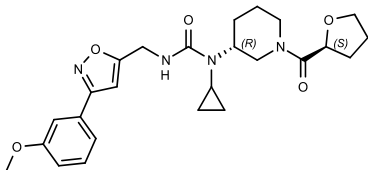
Procedimiento General M

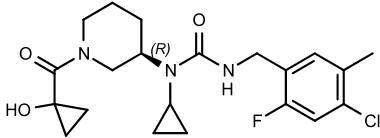
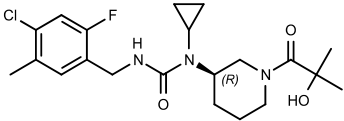
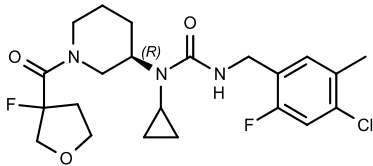
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura/nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>291</u>	 1-[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-3-ciclopropil-3-[(3R)-1-(2-oxopirrolidin-3-carbonil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 451 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,28 – 7,20 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 9,8, 3,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,83 (dd, J = 11,8, 5,9 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,45 – 4,31 (m, 2H), 4,12 (dd, J = 25,2, 12,2 Hz, 1H), 4,01 – 3,88 (m, 1H), 3,87 – 3,59 (m, 1H), 3,59 – 3,32 (m, 3H), 3,26 – 2,94 (m, 1H), 2,64 – 2,54 (m, 1H), 2,51 – 2,44 (m, 1H), 2,38 – 2,14 (m, 5H), 1,99 – 1,77 (m, 2H), 1,62 – 1,37 (m, 1H), 1,03 – 0,88 (m, 2H), 0,87 – 0,60 (m, 2H).
<u>292</u>	 1-[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-3-ciclopropil-3-[(3R)-1-[(2R)-1,1-dioxo-1λ⁶-tiolane-2-carbonil]piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 486 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,27 – 7,21 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 9,8, 2,5 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 39,0, 7,8 Hz, 2H), 4,44 – 4,33 (m, 2H), 4,12 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,88 – 3,81 (m, 1H), 3,51 – 3,44 (m, 1H), 3,26 (s, 1H), 3,22 – 3,01 (m, 3H), 2,74 – 2,43 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,30 – 2,21 (m, 2H), 2,18 – 2,12 (m, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,90 – 1,77 (m, 2H), 1,55 – 1,44 (m, 1H), 0,99 – 0,89 (m, 2H), 0,82 – 0,68 (m, 2H).
<u>293</u>	 1-[(4-cloro-2-fluoro-5-	LC-MS: m/z 451 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,29 – 7,21 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 9,8, 4,6 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 14,4 Hz, 1H), 4,44 – 4,32 (m, 2H), 3,91 (t, J = 14,0 Hz, 1H), 3,85 – 3,65 (m, 2H), 3,60 – 3,42 (m, 2H), 3,30 – 3,21 (m,

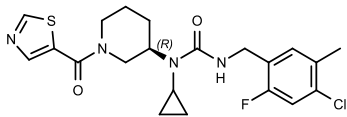
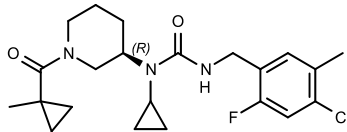
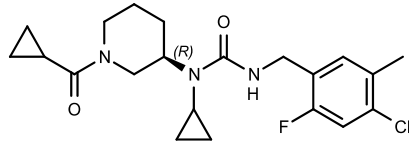
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura/nombre</u>	<u>Datos</u>
	metilfenil)metil]-3-ciclopropil-3- [(3R)-1-(5-oxopirrolidin-3- carbonil)piperidin-3-il]urea	1H), 3,19 – 3,08 (m, 1H), 3,07 – 2,93 (m, 1H), 2,68 – 2,58 (m, 1H), 2,58 – 2,50 (m, 2H), 2,50 – 2,44 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,19 (dtd, J = 8,6, 6,8, 4,5 Hz, 1H), 2,03 (s, 1H), 2,02 – 1,79 (m, 2H), 1,57 – 1,43 (m, 1H), 1,03 – 0,87 (m, 2H), 0,86 – 0,64 (m, 2H).
<u>294</u>	 1-[(4-cloro-2-fluoro-5- metilfenil)metil]-3-ciclopropil-3- [(3R)-1-(1-metil-2-oxopirrolidin-3- carbonil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 465 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,24 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 9,8, 3,2 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,41 – 4,31 (m, 2H), 4,15 – 3,92 (m, 2H), 3,78 (d, J = 25,7 Hz, 1H), 3,64 – 3,37 (m, 3H), 3,21 – 2,93 (m, 1H), 2,87 – 2,80 (m, 3H), 2,59 – 2,46 (m, 2H), 2,42 – 2,34 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,28 – 2,14 (m, 2H), 1,95 – 1,77 (m, 2H), 1,64 – 1,35 (m, 1H), 0,98 – 0,67 (m, 4H).
<u>295</u>	 1-[(4-cloro-2-fluoro-5- metilfenil)metil]-3-ciclopropil-3- [(3R)-1-[(2S)-1,4-dioxano-2- carbonil]piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 454 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,29 – 7,21 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 9,8, 3,8 Hz, 1H), 4,48 – 4,33 (m, 4H), 3,98 (dd, J = 44,7, 12,1 Hz, 1H), 3,86 – 3,74 (m, 3H), 3,73 – 3,67 (m, 2H), 3,66 – 3,55 (m, 2H), 3,51 (dd, J = 11,4, 6,5 Hz, 1H), 3,17 – 2,92 (m, 1H), 2,60 – 2,52 (m, 1H), 2,48 (dd, J = 13,0, 2,7 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,30 – 2,17 (m, 1H), 1,94 – 1,77 (m, 2H), 1,60 – 1,37 (m, 1H), 0,99 – 0,87 (m, 2H), 0,83 – 0,68 (m, 2H).

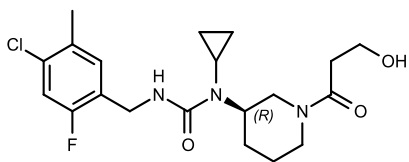
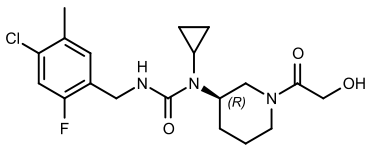
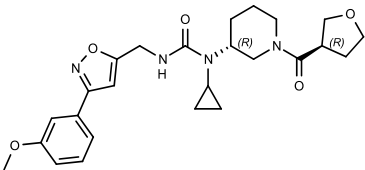
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura/nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>296</u>	 1-[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-3-ciclopropil-3-[(3R)-1-(oxetane-3-carbonil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 424 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,24 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 9,8, 5,5 Hz, 1H), 4,84 – 4,76 (m, 4H), 4,53 – 4,35 (m, 3H), 4,21 – 4,14 (m, 1H), 3,71 – 3,61 (m, 1H), 3,51 (td, J = 11,8, 5,7 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 17,0, 8,4 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 23,8, 12,1 Hz, 1H), 2,90 (td, J = 13,3, 2,7 Hz, 1H), 2,57 – 2,45 (m, 2H), 2,32 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 2,14 (ddd, J = 23,0, 13,2, 3,5 Hz, 1H), 1,97 – 1,77 (m, 2H), 1,53 – 1,39 (m, 1H), 0,94 (ddd, J = 16,0, 8,7, 4,3 Hz, 2H), 0,81 – 0,63 (m, 2H).
<u>297</u>	 1-[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-3-ciclopropil-3-[(3R)-1-[(2R)-1,4-dioxano-2-carbonil]piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 454 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (dd, J = 17,7, 8,0 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 9,6, 6,9 Hz, 1H), 5,80 – 5,64 (m, 1H), 4,58 – 4,24 (m, 4H), 4,06 – 3,59 (m, 8H), 3,37 – 3,17 (m, 2H), 2,91 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,56 – 2,33 (m, 2H), 2,31 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 1,96 – 1,75 (m, 2H), 1,59 – 1,47 (m, 1H), 0,94 – 0,66 (m, 4H).
<u>298</u>	 1-[(3R)-1-(3-aminooxolano-3-carbonil)piperidin-3-il]-3-[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-1-ciclopropilurea	LC-MS: m/z 453,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,53 – 4,22 (m, 4H), 4,12 (dd, J = 19,6, 9,3 Hz, 1H), 4,01 – 3,74 (m, 3H), 3,62 (dd, J = 9,2, 4,2 Hz, 2H), 3,16 (dd, J = 24,0, 7,3 Hz, 1H), 2,54 – 2,38 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,25 – 2,15 (m, 1H), 2,00 – 1,77 (m, 3H), 1,53 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 0,94 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 0,75 (s, 2H).

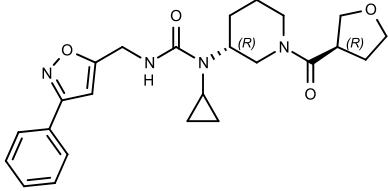
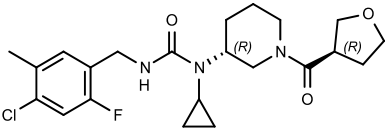
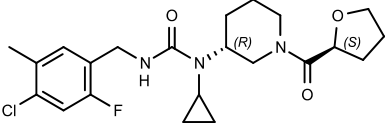
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura/nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>299</u>	 3-[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-(3-hidroxioxolano-3-carbonil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 454 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,24 – 4,01 (m, 1H), 4,00 – 3,82 (m, 2H), 3,77 (dd, J = 13,5, 9,6 Hz, 1H), 3,70 – 3,32 (m, 2H), 3,22 – 2,79 (m, 1H), 2,71 – 2,50 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,26 – 1,97 (m, 2H), 1,85 (d, J = 48,8 Hz, 2H), 1,49 (s, 1H), 1,01 – 0,88 (m, 2H), 0,83 – 0,68 (m, 2H).
<u>300</u>	 3-[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-1-[(3R)-1-(3-cianooxolano-3-carbonil)piperidin-3-il]-1-ciclopropilurea	LC-MS: m/z 463 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 1H), 5,76 (d, J = 29,9 Hz, 1H), 4,59 – 4,45 (m, 1H), 4,41 – 4,22 (m, 4H), 3,98 (ddd, J = 27,0, 12,5, 4,7 Hz, 3H), 3,68 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 3,49 – 3,28 (m, 1H), 3,10 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,90 – 2,68 (m, 1H), 2,58 – 2,47 (m, 2H), 2,29 (d, J = 25,8 Hz, 4H), 1,93 – 1,82 (m, 2H), 1,57 – 1,47 (m, 1H), 0,87 (dd, J = 13,1, 6,8 Hz, 3H), 0,76 (d, J = 19,4 Hz, 1H).
<u>301</u>	 3-[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-[3-(metoximetil)oxolano-3-carbonil]piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 482 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (dd, J = 8,0, 2,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,73 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,04 – 3,75 (m, 5H), 3,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,49 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 3,35 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 3,23 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,46 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,29 – 2,14 (m, 2H), 1,99 (dt, J = 13,3, 8,1 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,77 (dd, J = 13,6, 2,6 Hz, 1H),

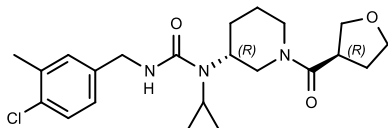
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura/nombre</u>	<u>Datos</u>
		1,62 (s, 3H), 1,53 – 1,42 (m, 1H), 0,88 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 0,75 (d, J = 12,6 Hz, 2H).
<u>302</u>	 3-[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-{2-oxabicyclo[2,1,1]hexano-4-carbonil}piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 450,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,28 – 7,20 (m, 1H), 7,13 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,54 – 4,30 (m, 4H), 3,86 (dd, J = 33,0, 5,6 Hz, 1H), 3,78 – 3,46 (m, 3H), 3,28 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,07 (dt, J = 24,5, 12,7 Hz, 1H), 2,56 – 2,47 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,24 – 2,07 (m, 3H), 1,97 – 1,76 (m, 4H), 1,48 (q, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 1,00 – 0,87 (m, 2H), 0,73 (ddd, J = 25,6, 15,2, 8,2 Hz, 2H).
<u>303</u>	 3-[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-(3-metoxioxolano-3-carbonil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 468 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,49 (t, J=13,0Hz,1H), 4,38(s,3H), 4,06(d,J=9,8Hz,1H), 3,97–3,85(m,2H), 3,82(dt,J=8,2,4,1Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 47,8, 10,0 Hz, 1H), 3,26 – 3,22 (m, 3H), 3,16 – 2,89 (m, 1H), 2,61 – 2,43 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (dd, J = 16,7, 11,4 Hz, 2H), 1,94 – 1,81 (m, 2H), 1,58 – 1,44 (m, 1H), 0,98 – 0,90 (m, 2H), 0,75 (s, 2H).
<u>304</u>	 1-ciclopropil-3-{[3-(3-metoxifenil)-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-(3-metoxioxolano-3-carbonil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 469 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,38 (dd, J = 4,4, 1,8 Hz, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,05 – 7,00 (m, 1H), 6,65 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,69 – 4,34 (m, 4H), 3,92 (ddd, J = 21,4, 13,8, 6,4 Hz, 3H), 3,84 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 3,79

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura/nombre</u>	<u>Datos</u>
	1,2-oxazol-5-il]metil}-1-[(3R)-1-[(2S)-oxolano-2-carbonil]piperidin-3-il]urea	(d,J=6,1Hz,1H),3,56– 3,32(m,1H),3,08(t,J=47,9Hz,1H),2,51(dd,J=6,8,2,9Hz,1H),2,32–2,14(m,2H),2,05– 1,84(m,5H),1,63–1,43(m,1H),1,06– 0,94(m,2H),0,85–0,73(m,2H).
<u>305</u>	 3-[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-(1-hidroxiciclopropancarbonil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 424 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,74 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 13,6 Hz, 2H), 4,39 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,75 (s, 1H), 3,10 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,45–2,38(m,1H),2,31(s,3H),2,23–2,12(m,1H),1,97(d,J=11,8Hz,1H),1,81(d,J=13,5Hz,1H),1,58(dt,J=13,2,4,1Hz,1H),1,15(d,J=7,4Hz,1H),1,00–0,86(m,5H),0,75(t,J = 4,3 Hz, 2H).
<u>306</u>	 3-[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-(2-hidroximetilpropanoil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 426 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,74 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,80 – 4,10 (m, 5H), 3,45 (dd, J = 78,1, 29,3 Hz, 2H), 2,46 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,93 – 1,78 (m, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 0,89 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 0,74 (s, 2H).
<u>307</u>	 3-[(4-cloro-2-fluoro-5-	LC-MS: m/z 456 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,41 (dd, J = 27,0, 12,4 Hz, 3H), 4,24 – 3,87 (m, 5H), 3,79 – 3,40 (m, 2H), 3,15 (dd, J = 49,8, 38,8 Hz, 1H), 2,76 – 2,43 (m, 3H),

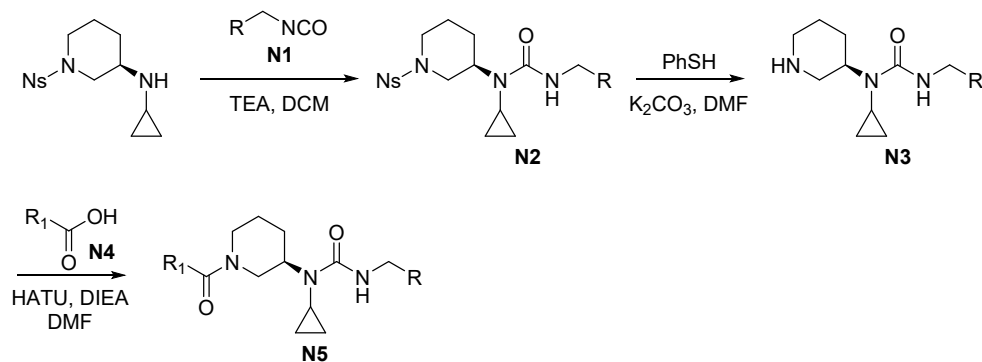
<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura/nombre</u>	<u>Datos</u>
	metilfenil)metil]-1-ciclopropil-1- [(3R)-1-(3-fluorooxolano-3- carbonil)piperidin-3-il]urea	2,32 (s, 3H), 2,23 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,99 – 1,79 (m, 2H), 1,51 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 0,94 (s, 2H), 0,74 (d, J = 10,6 Hz, 2H).
<u>308</u>	 3-[(4-cloro-2-fluoro-5- metilfenil)metil]-1-ciclopropil-1- [(3R)-1-(1,3-tiazol-5- carbonil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 451 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,11 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,61 – 4,02 (m, 4H), 3,85 – 3,57 (m, 1H), 3,50 – 3,35 (m, 1H), 3,11 – 2,67 (m, 1H), 2,60 – 2,44 (m, 1H), 2,32 – 2,21 (m, 4H), 2,02 – 1,82 (m, 2H), 1,61 (dd, J = 26,3, 13,2 Hz, 1H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 0,81 – 0,56 (m, 2H).
<u>309</u>	 3-[(4-cloro-2-fluoro-5- metilfenil)metil]-1-ciclopropil-1- [(3R)-1-(1- metilciclopropancarbonil)piperidin- 3-il]urea	LC-MS: m/z 422 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 9,9 Hz, 4H), 3,71 – 3,54 (m, 1H), 3,29 – 3,02 (m, 1H), 2,53 (ddd, J = 10,4, 6,7, 3,9 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,19 (qd, J = 12,6, 4,1 Hz, 1H), 1,87 (dd, J = 28,7, 12,7 Hz, 2H), 1,57 – 1,41 (m, 1H), 1,38 – 1,12 (m, 4H), 0,98 – 0,83 (m, 4H), 0,75 (s, 2H), 0,60 (d, J = 1,4 Hz, 2H).
<u>310</u>	 3-[(4-cloro-2-fluoro-5- metilfenil)metil]-1-[(3R)-1- ciclopropancarbonilpiperidin-3-il]-1- urea	LC-MS: m/z 408 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,32 – 7,19 (m, 1H), 7,13 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,32 – 4,22 (m, 1H), 3,75 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,56 – 3,35 (m, 1H), 3,20 – 2,98 (m, 1H), 2,52 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,26 – 2,14 (m, 1H), 2,01 – 1,75 (m, 3H), 1,63 – 1,40 (m, 1H), 1,02 – 0,90 (m, 2H), 0,88 – 0,75 (m,

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura/nombre</u>	<u>Datos</u>
	ciclopropilurea	5H), 0,72 (s, 1H).
<u>311</u>	 3-[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-(3-hidroxipropanoil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 412,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 9,8, 3,7 Hz, 1H), 6,85 (dt, J = 11,7, 5,6 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 9,8, 5,9 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,79 (dt, J = 16,1, 5,4 Hz, 2H), 3,75 – 3,44 (m, 1H), 3,38 – 3,31 (m, 1H), 3,16 – 2,90 (m, 1H), 2,79 – 2,61 (m, 1H), 2,59 – 2,49 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,26 – 2,09 (m, 1H), 1,99 – 1,74 (m, 2H), 1,63 – 1,41 (m, 1H), 0,94 (ddd, J = 16,8, 10,1, 4,6 Hz, 2H), 0,74 (dddd, J = 12,3, 8,4, 5,6, 2,2 Hz, 2H).
<u>312</u>	 3-[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 398 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,28 – 7,21 (m, 1H), 7,13 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,59 – 4,33 (m, 3H), 4,31 – 4,13 (m, 2H), 3,73 – 3,48 (m, 2H), 3,26 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,17 – 2,86 (m, 1H), 2,57 – 2,49 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,18 (dd, J = 24,7, 14,2 Hz, 1H), 1,99 – 1,76 (m, 2H), 1,58 – 1,42 (m, 1H), 1,01 – 0,84 (m, 2H), 0,75 (dd, J = 21,6, 8,8 Hz, 2H).
<u>313</u>	 1-ciclopropil-3-{[3-(3-metoxifenil)-1,2-oxazol-5-il]metil}-1-[(3R)-1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 469 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,44 – 7,33 (m, 3H), 7,22 – 7,07 (m, 1H), 7,03 (ddd, J = 6,5, 4,2, 2,6 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,57 – 4,48 (m, 4H), 4,04 – 3,86 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,84 – 3,71 (m, 3H), 3,55 – 3,44 (m, 1H), 3,43 – 3,32 (m, 1H), 3,05 (ddd, J = 24,4, 18,5, 11,6 Hz, 1H), 2,60 –

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura/nombre</u>	<u>Datos</u>
	[(3R)-oxolano-3-carbonil]piperidin-3-il]urea	2,52 (m, 1H), 2,25 – 2,05 (m, 3H), 1,99 – 1,78 (m, 2H), 1,55 – 1,41 (m, 1H), 1,03 – 0,91 (m, 2H), 0,87 – 0,72 (m, 2H).
<u>314</u>	 1-ciclopropil-1-[(3R)-1-[(3R)-oxolano-3-carbonil]piperidin-3-il]-3-[(3-fenil-1,2-oxazol-5-il)metil]urea	LC-MS: m/z 439 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (dd, J = 6,5, 2,9 Hz, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,60 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,92 – 3,79 (m, 4H), 3,29 – 3,15 (m, 2H), 2,68 – 2,01 (m, 5H), 1,92 (s, 1H), 1,82 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,68 (s, 2H), 1,48 (s, 1H), 0,88 (d, J = 56,6 Hz, 4H).
<u>314A</u>	 1-[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-3-ciclopropil-3-[(3R)-1-[(3R)-oxolano-3-carbonil]piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 438 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,24 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 9,8, 4,8 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 23,0 Hz, 1H), 4,42 (dt, J = 26,8, 12,8 Hz, 3H), 4,04 – 3,72 (m, 6H), 3,45 (dt, J = 14,7, 9,6 Hz, 2H), 3,27 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,99 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 2,59 – 2,43 (m, 2H), 2,28 (d, J = 25,5 Hz, 3H), 2,22 – 2,00 (m, 3H), 1,99 – 1,78 (m, 2H), 1,55 – 1,35 (m, 1H), 1,04 – 0,84 (m, 2H), 0,82 – 0,60 (m, 2H).
<u>315</u>	 1-[(4-cloro-2-fluoro-5-	LC-MS: m/z 438,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,24 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 9,8, 4,4 Hz, 1H), 6,85 (dt, J = 18,8, 5,7 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 9,8, 4,0 Hz, 1H), 4,52 – 4,32 (m, 3H), 4,02 – 3,87 (m, 2H), 3,86 – 3,73 (m, 2H), 3,48 (ddd, J = 15,6, 7,9, 3,9 Hz, 1H), 3,26 (s, 1H), 3,13

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura/nombre</u>	<u>Datos</u>
	metilfenil)metil]-3-ciclopropil-3- [(3R)-1-[(2S)-oxolano-2- carbonil]piperidin-3-il]urea	(t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,99 – 2,85 (m, 1H), 2,61 – 2,45 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,28 – 2,11 (m, 2H), 2,05 – 1,79 (m, 5H), 1,62 – 1,40 (m, 1H), 1,00 – 0,86 (m, 2H), 0,84 – 0,64 (m, 2H).
316	 1-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-3- ciclopropil-3-[(3R)-1-[(3R)- oxolano-3-carbonil]piperidin-3- il]urea	LC-MS: m/z 420 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,27 (dt, J = 14,1, 7,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 10,9, 4,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 29,3 Hz, 1H), 4,55 – 4,43 (m, 1H), 4,40 – 4,27 (m, 2H), 3,86 (dddd, J = 19,0, 17,4, 14,8, 11,4 Hz, 6H), 3,53 – 3,38 (m, 2H), 3,27 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,13 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,99 (t, J = 13,1 Hz, 1H), 2,57 – 2,46 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,25 – 2,04 (m, 3H), 2,01 – 1,80 (m, 2H), 1,55 – 1,37 (m, 1H), 0,98 – 0,86 (m, 2H), 0,83 – 0,61 (m, 2H).

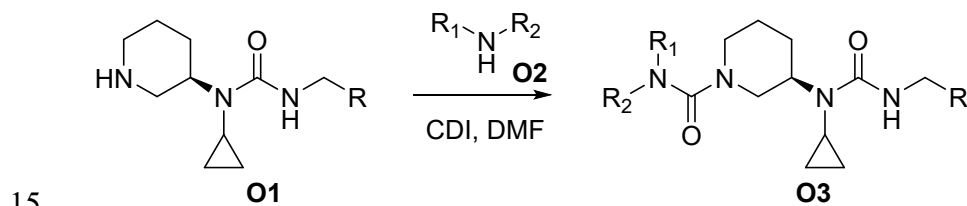
Procedimiento General N



5 A una solución de compuesto (R)-N-ciclopropil-1-((2-nitrofenil)sulfonil)piperidin-3-amina (1 eq.) y TEA (3 eq.) en DCM anhidro se agregó una solución de compuesto N1 (1 eq.) en DCM anhidro a 0°C por goteo bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 0°C por 1 hora bajo atmósfera de N₂. Luego la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna (eluida

con Heptano/Acetato de etilo) para dar compuesto **N2**. **N2** (1 eq) se disolvió en DMF (0,1M) seguido por carbonato de potasio (2 eqs) y tiofenol (1,5 eqs) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 horas. Se agregó HCl 1 M hasta pH 2-3 y la mezcla resultante se extrajo con DCM dos veces. La solución ácida luego se llevó a pH 10-11 por la adición cuidadosa de NaOH 6N. La solución básica resultante luego se extrajo con DCM (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo vacío. Para el siguiente paso se usó **N3** crudo sin ninguna purificación adicional. **N3** (1 eq), el ácido carboxílico apropiado **N4** (1,2 eqs) y HATU (1,3 eqs) se disolvieron en DMF (0,1M), luego se agregó DIEA (2 eqs) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta su conversión total. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto **N5** puro.

Procedimiento General O:

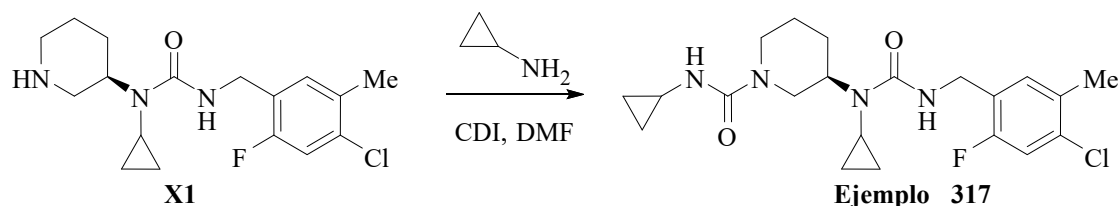


O1 se sintetizó utilizando el Procedimiento M o N

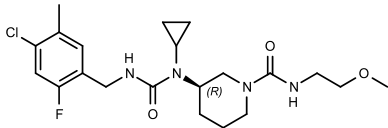
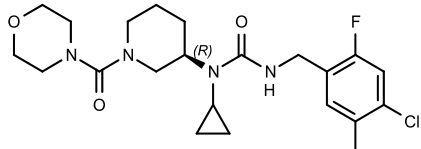
Síntesis de O3

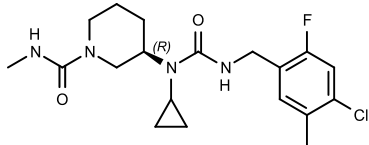
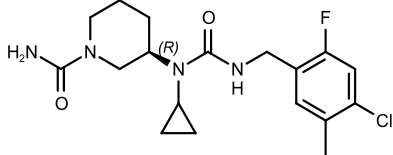
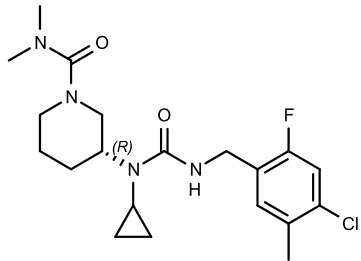
La amina apropiada **O2** (2 eqs) y CDI (2 eqs) se disolvieron en DMF (0,1M) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 horas. Luego se agregó **O1** (1 eq) y la reacción se agitó a 50 °C hasta conversión total (1 a 4 horas). La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto **O3**.

25 **Síntesis de (3R)-N-ciclopropil-3-(3-ciclopropil{[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]carbamoil}amino)piperidin-1-carboxamida, (Ejemplo 317)**



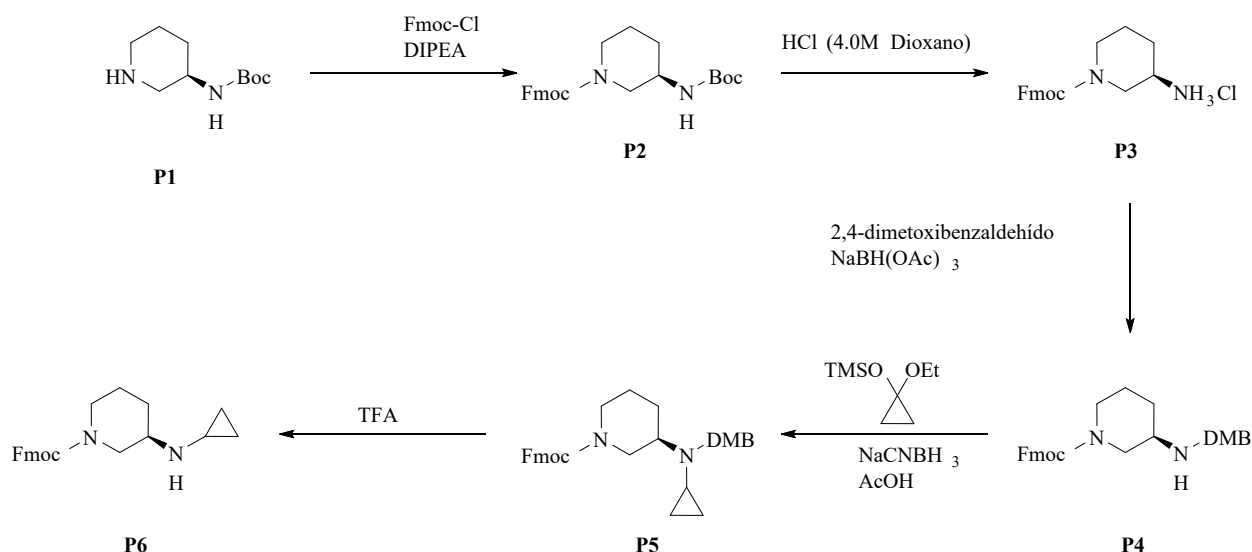
Se disolvieron ciclopropilamina (8,3uL, 0,12mmol) y CDI (19,5mg, 0,12mmol) en DMF y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se agregó **X1** (20mg, 0,06mmol) y la reacción se calentó a 50 °C y se agitó por 2 horas. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo vacío. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar **X1** (10mg, 39% de rendimiento) como un polvo blanco. LC/MS (ESI) m/z: 423,1 (M+H)⁺.
 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,96 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,61 (ddd, J = 11,8, 7,9, 4,1 Hz, 1H), 3,13 – 3,06 (m, 1H), 2,61 (td, J = 13,0, 2,4 Hz, 1H), 2,55 – 2,47 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,07 (td, J = 12,5, 3,8 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,74 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,47 (dt, J = 13,3, 4,2 Hz, 1H), 0,96 – 0,89 (m, 2H), 0,73 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 0,66 – 0,60 (m, 2H), 0,47 – 0,40 (m, 2H).

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura/nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>318</u>	 (3R)-3-(3-ciclopropil {[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]carbamoil} amino)-N-(2-metoxietil)piperidin-1-carboxamida	LC-MS: m/z 441 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,43 – 4,30 (m, 2H), 4,00 – 3,84 (m, 2H), 3,66 – 3,56 (m, 1H), 3,45 – 3,40 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,31 – 3,28 (m, 2H), 3,19 – 3,08 (m, 1H), 2,68 – 2,57 (m, 1H), 2,55 – 2,47 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,18 – 2,04 (m, 1H), 1,90 (t, J = 13,4 Hz, 1H), 1,80 – 1,69 (m, 1H), 1,56 – 1,40 (m, 1H), 1,00 – 0,85 (m, 2H), 0,80 – 0,67 (m, 2H).
<u>319</u>	 1-[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-3-ciclopropil-3-	LC-MS: m/z 453,1 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,44 – 4,29 (m, 2H), 3,82 – 3,73 (m, 1H), 3,67 – 3,56 (m, 6H), 3,27 – 3,16 (m, 4H), 3,07 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,77 – 2,62 (m, 1H), 2,53 – 2,42 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,17 – 2,01 (m, 1H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,82 – 1,73 (m, 1H), 1,63 – 1,47 (m, 1H), 0,99 – 0,87 (m, 2H),

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura/nombre</u>	<u>Datos</u>
	[(3R)-1-(morfolina-4-carbonil)piperidin-3-il]urea	0,80 – 0,63 (m, 2H).
<u>320</u>	 (3R)-3-(3-ciclopropil {[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]carbamoil} amino)-N-metilpiperidin-1-carboxamida	LC-MS: m/z 397 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,43 – 4,31 (m, 2H), 3,99 – 3,91 (m, 1H), 3,90 – 3,80 (m, 1H), 3,66 – 3,55 (m, 1H), 3,17 – 3,06 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,68 – 2,60 (m, 1H), 2,55 – 2,47 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,18 – 2,04 (m, 1H), 1,88 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 1,79 – 1,70 (m, 1H), 1,58 – 1,42 (m, 1H), 1,58 – 1,42 (m, 1H), 0,97 – 0,89 (m, 2H), 0,79 – 0,67 (m, 2H), 0,79 – 0,70 (m, 2H).
<u>321</u>	 (3R)-3-(3-ciclopropil {[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]carbamoil} amino)piperidin-1-carboxamida	LC-MS: m/z 383 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,89 – 6,81 (m, 1H), 4,42 – 4,32 (m, 2H), 4,01 – 3,85 (m, 2H), 3,69 – 3,58 (m, 1H), 3,23 – 3,14 (m, 1H), 2,72 – 2,61 (m, 1H), 2,56 – 2,48 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,79 – 1,69 (m, 1H), 1,58 – 1,45 (m, 1H), 0,97 – 0,89 (m, 2H), 0,77 – 0,70 (m, 2H).
<u>322</u>	 (3R)-3-(3-ciclopropil {[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]carbamoil} amino)-N,N-	LC-MS: m/z 411 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,78 (ddd, J = 15,5, 8,0, 3,9 Hz, 1H), 3,61 – 3,53 (m, 2H), 3,08 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,82 (s, 6H), 2,67 (dt, J = 13,0, 6,6 Hz, 1H), 2,52 – 2,47 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,09 (td, J = 12,5, 8,5 Hz, 1H), 1,89 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,79 – 1,73 (m, 1H),

<u>Ejemplo</u>	<u>Estructura/nombre</u>	<u>Datos</u>
	dimetilpiperidin-1-carboxamida	1,63 – 1,53 (m, 1H), 0,96 – 0,90 (m, 2H), 0,76 – 0,70 (m, 2H).

Procedimiento General P:



- 5 Los intermediarios protegidos 3-amino-piperidinas se pueden preparar mediante la ruta general ilustrada precedentemente o mediante el Procedimiento General Q.

Una solución de N-[(3R)-3-piperidil]carbamato de tert-butilo **P1** (25 g, 124,83 mmol) y DIPEA (19,36 g, 149,79 mmol, 26,09 ml) en 500ml de DCM se agregó por goteo a una solución de Fmoc-Cl (44,28 g, 137,31 mmol) en DCM (150 ml), en un baño de hielo, por goteo a lo largo de dos horas. Luego, la mezcla de reacción se agitó por una hora adicional, luego se calentó a temperatura ambiente, se filtró y se concentró para dar (3R)-3-(tert-butoxicarbonilamino)piperidin-1-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilmetilo **P2** (81 g, 191,71 mmol, 153,58% de rendimiento) como un sólido blanco crudo que se usó sin purificación adicional. A una suspensión de (3R)-3-(tert-butoxicarbonilamino)piperidin-1-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilmetilo **P2** (20 g, 47,34 mmol) en THF (200 ml) se agregó dioxano/HCl (4,0M) (4,0 M, 59,17 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante tres horas. La mezcla de reacción luego se concentró bajo presión reducida por evaporación por rotación y el sólido resultante se lavó 2x con Et₂O para dar (3R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilmetilo **P3** (13,91 g, 38,76 mmol, 81,89% de rendimiento, HCl) como un sólido blanco. A una suspensión de (3R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de 9H-

fluoren-9-ilmetilo **P3** (13,91 g, 38,76 mmol, HCl) en DCM (250 ml) se agregó 2,4-dimetoxibenzaldehído (6,12 g, 36,82 mmol), DIPEA (5,51 g, 42,64 mmol, 7,43 ml), y triacetoxiborohidruro de sodio (8,22 g, 38,76 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche, y luego se lavó con NaOH 1 M, salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La

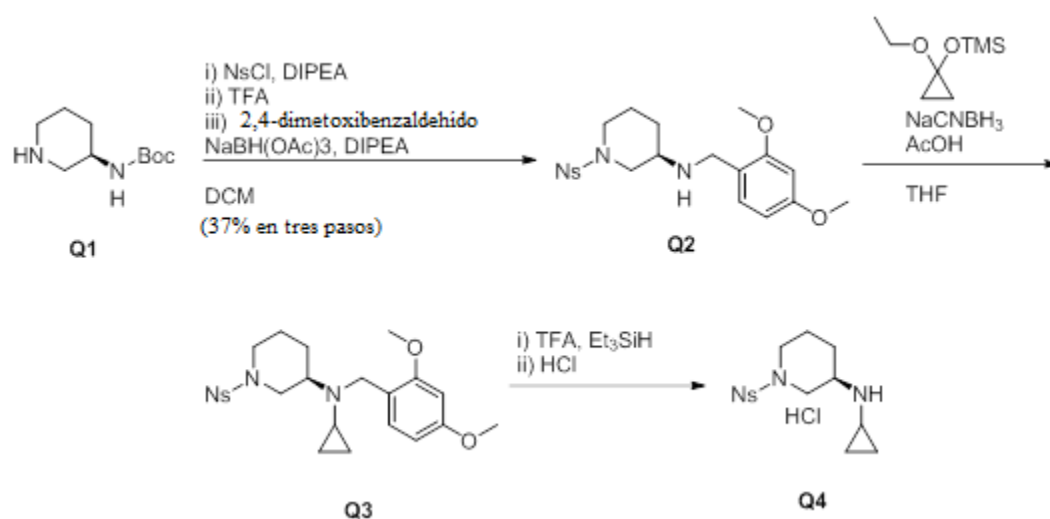
5 mezcla de reacción luego se concentró y se purificó mediante cromatografía (DCM:MeOH 100:0 a 95:5) para dar (3R)-3-[(2,4-dimetoxifenil)metilamino]piperidin-1-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilmetilo **P4** (9,26 g, 19,59 mmol, 50,55% de rendimiento) como un aceite amarillo. A una solución de (3R)-3-[(2,4-dimetoxifenil)metilamino]piperidin-1-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (5,75 g, 12,17 mmol) **P4** en THF (50 ml) y etanol (100 ml) se agregó (1-etoxiciclopropoxi)-trimetil-silano

10 (5,30 g, 30,43 mmol, 6,12 ml), ácido acético (10,96 g, 182,55 mmol, 10,44 ml), y cianoborohidruro de sodio (2,68 g, 42,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80C, luego se concentró y el residuo se disolvió en DCM. La capa orgánica se lavó con carbonato de sodio acuoso saturado, salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía (DCM:MeOH 10:0 to 9:1) para dar (3R)-3-[ciclopropil-[(2,4-

15 dimetoxifenil)metil]amino]piperidin-1-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilmetilo **P5** como una espuma blanca. Una solución de (3R)-3-[ciclopropil-[(2,4-dimetoxifenil)metil]amino]piperidin-1-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilmetilo **P5** (2,0 g, 3,90 mmol) en TFA (59,20 g, 519,19 mmol, 40 ml) se calentó a 80C y se agitó por 6 horas. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con Na₂CO₃ acuoso saturado, se

20 secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar (3R)-3-(ciclopropilamino)piperidin-1-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilmetilo **P6** (1,35 g, 3,72 mmol, 95,47% de rendimiento) como un aceite marrón que se almacenó a -20C y se usó sin purificación adicional.

Procedimiento General Q:

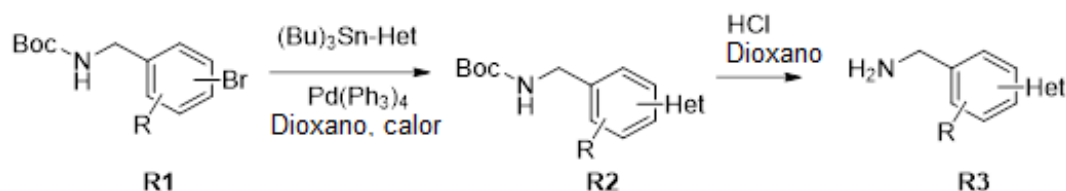


A una solución de N-[(3R)-3-piperidil]carbamato de tert-butilo (10 g, 49,93 mmol) **Q1** y DIPEA (7,10 g, 54,92 mmol, 9,57 ml) en DCM (500 ml) se agregó cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (11,62 g, 52,43 mmol) como un sólido, por porciones. La mezcla de reacción se dejó agitar por 15 minutos a temperatura ambiente y luego se agregó lentamente TFA (56,93 g, 499,31 mmol, 38,47 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por otras dos horas y luego se concentró bajo presión reducida por evaporación por rotación. El residuo crudo luego se resuspendió en 500ml de DCM, y a esta solución se agregó DIPEA (11,29 g, 87,38 mmol, 15,22 ml), 2,4-dimetoxibenzaldehído (7,88 g, 47,43 mmol), y Triacetoxiborhidruro de sodio (26,46 g, 124,83 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se lavó con NaOH 1 M (500 ml) y luego la capa orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida por evaporación por rotación. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (DCM:MeOH, 100:0 a 96:4) para dar (3R)-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-1-(2-nitrofenil)sulfonyl-piperidin-3-amina (7,94 g, 18,23 mmol, 36,52% de rendimiento) **Q2**. A una solución de (3R)-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-1-(2-nitrofenil)sulfonyl-piperidin-3-amina (7,93 g, 18,21 mmol) **Q2** en THF (240 ml) y EtOH (120 ml) se agregó 1-etoxi-1-trimetilsiloxiciclopropano (7,94 g, 45,52 mmol, 9,15 ml), cianoborohidruro de sodio (4,01 g, 63,73 mmol), y ácido acético (16,40 g, 273,14 mmol, 15,62 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche, luego de lo cual se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida por evaporación por rotación. El residuo luego se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y se lavó con NaOH 1 M (250 ml), salmuera (250 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida por evaporación por rotación para dar (3R)-N-ciclopropil-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-1-(2-nitrofenil)sulfonyl-piperidin-3-amina (8,58 g, 18,04

mmol, 99,08% de rendimiento) **Q3** que se usó sin purificación adicional. Se disolvió (3R)-N-ciclopropil-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-1-(2-nitrofenil)sulfonil-piperidin-3-amina (8,58 g, 18,04 mmol) en TFA (100 ml) **Q3** y Et₃SiH (10 ml) y se calentó a 80°C. Luego de cuatro horas se agregó una porción adicional de Trietilsilano (7,28 g, 62,61 mmol, 10 ml) para suprimir la formación del
 5 cation dimetoxitolilo. La mezcla de reacción luego se dejó en agitación durante la noche. La mezcla de reacción luego se concentró bajo presión reducida por evaporación por rotación y el residuo crudo se disolvió en 200 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con NaOH (3M ~200 ml), salmuera (~200ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida por evaporación por rotación. El residuo crudo luego se disolvió en 100 ml de éter dietílico y se agregó
 10 lentamente por goteo solución de cloruro de hidrógeno 2,0 M en éter dietílico (2,0 M, 9,02 ml). El producto se filtró desde la solución para dar (3R)-N-ciclopropil-1-(2-nitrofenil)sulfonil-piperidin-3-amina (5,5 g, 15,20 mmol, 84,25% de rendimiento, HCl) **Q4** como un sólido tostado.

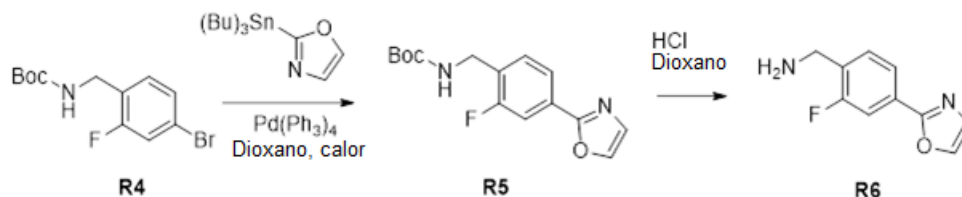
Procedimiento General R

15 Los intermediarios aminas bencílicas unidas a heterociclos en el anillo aromático se prepararon mediante el procedimiento general



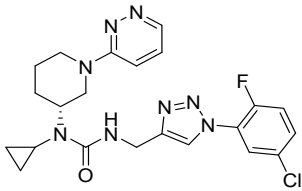
El bromuro de arilo apropiado **R1** (1 eq) se disolvió en Dioxano (0,3M), luego se agregaron el
 20 reactivo delgado **R2** (1,1 eqs) y Paladio (0) tetrakis(trifenilfosfin) (0,1 eqs) y la reacción se agitó a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción luego se enfrió y se concentró bajo vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía flash de columna utilizando Heptano/Acetato de etilo para dar el producto puro **R3**. Se disolvió **R3** (1 eq) en HCl 4M en Dioxano (20 eqs) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta desprotección completa. Se agregó solución saturada de NaHCO₃ y la
 25 mezcla de reacción se extrajo con DCM (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El producto crudo **R4** se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

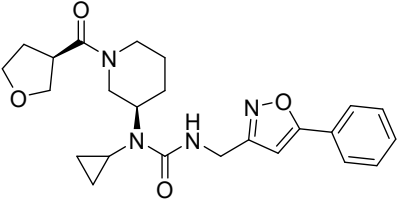
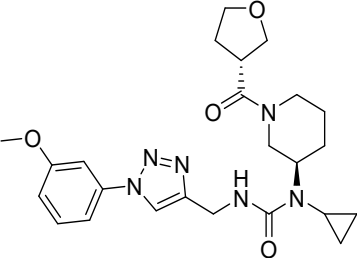
Síntesis de (2-fluoro-4-(oxazol-2-il)fenil)metanamina **R6** mediante el Procedimiento General R

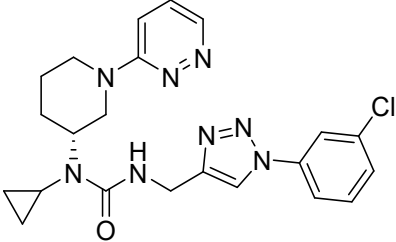
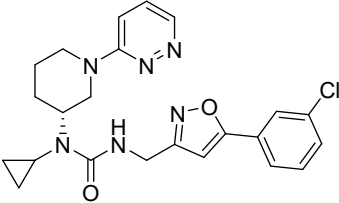


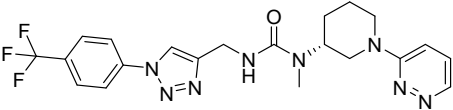
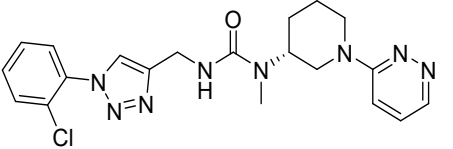
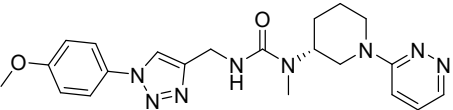
Se disolvió **R4** (520mg, 1,71mmol) en Dioxano (5,12ml), luego se agregaron 2-(tributilestanil)oxazol (673mg, 1,88mmol) y Paladio (0) tetrakis(trifenilfosfin) (198mg, 0,17mmol) y la reacción se agitó a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción luego se enfrió y se concentró bajo vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía flash de columna utilizando Heptano/Acetato de etilo para dar el producto puro **R5** (350mg, 70% de rendimiento) como un polvo blanco. Se disolvió **R5** (350mg, 1,20mmol) en HCl 4M Dioxano (6ml, 24mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta desprotección completa. Se agregó solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla de reacción se extrajo con DCM (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El producto crudo (2-fluoro-4-(oxazol-2-il)fenil)metanamina **R6** se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

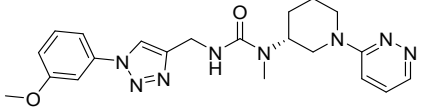
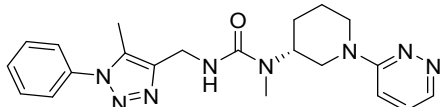
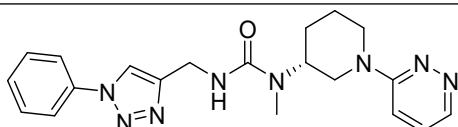
Los Ejemplos 323-333 se prepararon a partir de los correspondientes arilo- o heteroaril-bencilamina y mediante los procedimientos generales descriptos precedentemente

<u>Entrada</u>	<u>Procedimiento General</u>	<u>Estructura, nombre</u>	<u>Datos</u>
323	A	 3-{[1-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)pieridin-3-il]urea	LC-MS: m/z 471 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,42 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 6,4, 2,6 Hz, 1H), 7,60 – 7,53 (m, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 1H), 7,37 (dd, J = 9,4, 4,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,37 (dd, J = 28,3, 12,8 Hz, 2H), 3,85 – 3,73

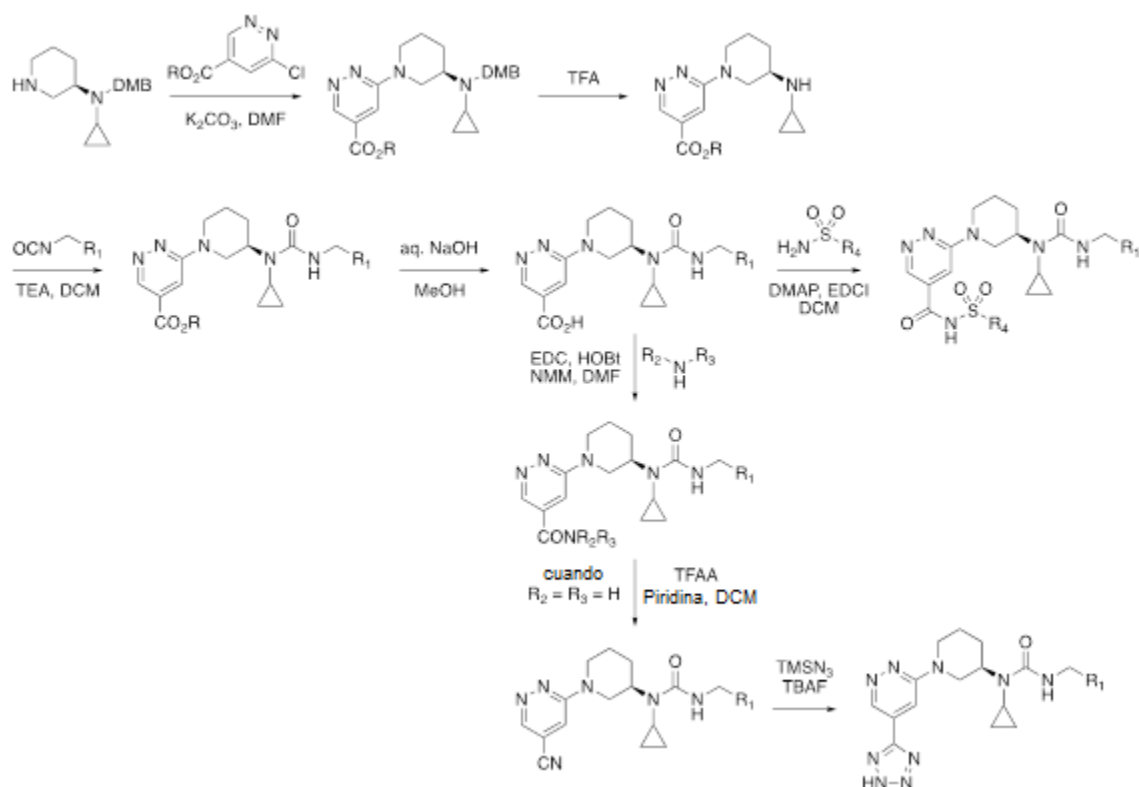
<u>Entrada</u>	<u>Procedimiento General</u>	<u>Estructura, nombre</u>	<u>Datos</u>
			(m, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,87 (dt, J = 12,9, 6,6 Hz, 1H), 2,55 (dt, J = 10,1, 3,4 Hz, 1H), 2,25 (qd, J = 12,6, 4,0 Hz, 1H), 1,96 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,69 – 1,54 (m, 1H), 0,95 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 2H), 0,81 (d, J = 3,3 Hz, 2H).
<u>324</u>	B	 1-ciclopropil-1-[(3R)-1-[(3R)-oxolano-3-carbonil]piperidin-3-il]-3-[(5-fenil-1,2-oxazol-3-il)metil]urea	LC-MS: m/z 439,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,81 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,58 – 7,38 (m, 3H), 7,00 (dd, J = 16,7, 11,5 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,57 – 4,41 (m, 3H), 4,06 – 3,74 (m, 6H), 3,59 – 3,38 (m, 2H), 3,26 (s, 1H), 3,13 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,00 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 2,59 – 2,47 (m, 2H), 2,29 – 1,82 (m, 5H), 1,50 (ddd, J = 19,7, 16,9, 8,6 Hz, 1H), 0,95 (ddd, J = 22,2, 12,9, 7,6 Hz, 2H), 0,88 – 0,71 (m, 2H).
<u>325</u>	B	 1-ciclopropil-1-[(3R)-1-[(3R)-oxolano-3-carbonil]piperidin-3-il]-3-[(5-fenil-1,2-oxazol-3-il)metil]urea	LC-MS: m/z 439,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,81 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,58 – 7,38 (m, 3H), 7,00 (dd, J = 16,7, 11,5 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,57 – 4,41 (m, 3H), 4,06 – 3,74 (m, 6H), 3,59 – 3,38 (m, 2H), 3,26 (s, 1H), 3,13 (t, J = 11,8 Hz,

<u>Entrada</u>	<u>Procedimiento General</u>	<u>Estructura, nombre</u>	<u>Datos</u>
			1H), 3,00 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 2,59 – 2,47 (m, 2H), 2,29 – 1,82 (m, 5H), 1,50 (ddd, J = 19,7, 16,9, 8,6 Hz, 1H), 0,95 (ddd, J = 22,2, 12,9, 7,6 Hz, 2H), 0,88 – 0,71 (m, 2H).
<u>326</u>	A	 3-([1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 453,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,42 (dd, J = 3,9, 2,7 Hz, 2H), 7,95 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,82 (ddd, J = 8,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 8,1, 1,9, 1,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,44 – 4,32 (m, 2H), 3,80 (ddd, J = 15,9, 7,9, 4,0 Hz, 1H), 3,33 (s, 1H), 2,88 (td, J = 13,1, 2,8 Hz, 1H), 2,60 – 2,49 (m, 1H), 2,25 (qd, J = 12,6, 4,2 Hz, 1H), 1,99 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,62 (dtd, J = 13,0, 8,9, 4,1 Hz, 1H), 1,00 – 0,91 (m, 2H), 0,82 (t, J = 4,8 Hz, 2H).
<u>327</u>	A	 3-([5-(3-clorofenil)-1,2-oxazol-3-il]metil}-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 453,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,43 (dd, J = 4,4, 1,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 – 7,71 (m, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 9,4,

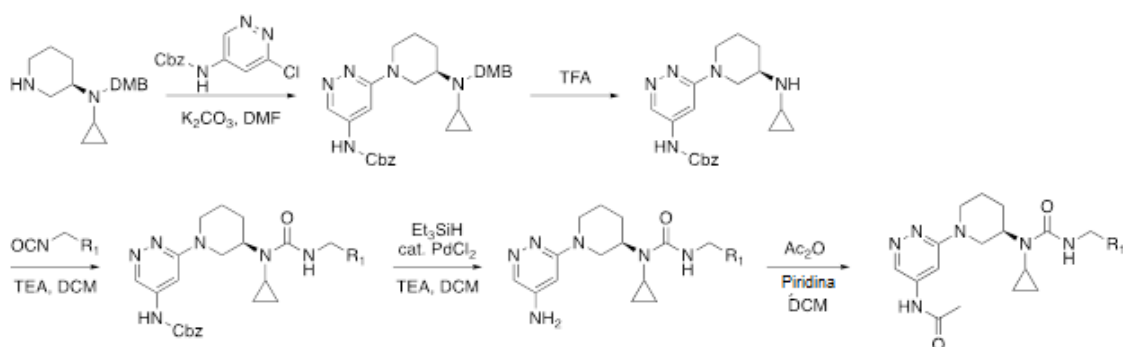
<u>Entrada</u>	<u>Procedimiento General</u>	<u>Estructura, nombre</u>	<u>Datos</u>
		il]metil}-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	4,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,45 – 4,33 (m, 2H), 3,81 (tt, J = 11,9, 3,9 Hz, 1H), 3,33 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,89 (td, J = 13,0, 2,6 Hz, 1H), 2,60 – 2,53 (m, 1H), 2,27 (qd, J = 12,4, 4,0 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,63 (tdd, J = 13,0, 9,0, 4,1 Hz, 1H), 1,02 – 0,92 (m, 2H), 0,88 – 0,79 (m, 2H).
<u>328</u>	A	 1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]-3-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metil)urea	LC-MS: m/z 461,35 (M+H).
<u>329</u>	A	 3-{[1-(2-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 427,42 (M+H).
<u>330</u>	A	 3-{[1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 423,32 (M+H).

<u>Entrada</u>	<u>Procedimiento General</u>	<u>Estructura, nombre</u>	<u>Datos</u>
<u>331</u>	A	 3-{[1-(3-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-1-metil-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 423,41 (M+H).
<u>332</u>	A	 1-metil-3-[(5-metil-1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 407,3 (M+H).
<u>333</u>	A	 1-metil-3-[(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-1-[(3R)-1-(piridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z 393,3 (M+H).

El Procedimiento General R' como se describe abajo se usó para preparar los Ejemplos 334-339 y 343 y compuestos similares.



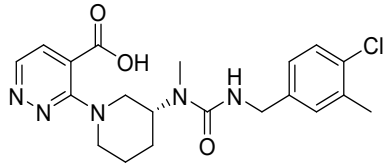
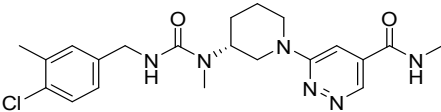
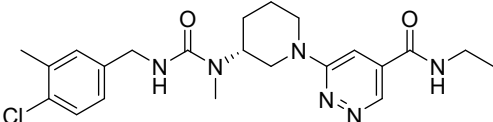
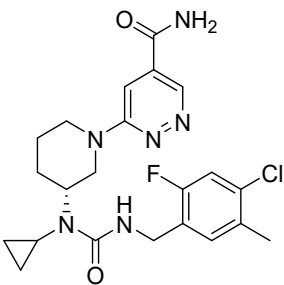
El Procedimiento General S como se describe abajo se usó para preparar los Ejemplos 340, 341, y 342 y 343 y compuestos similares.

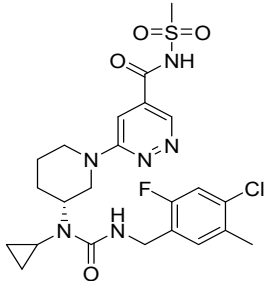
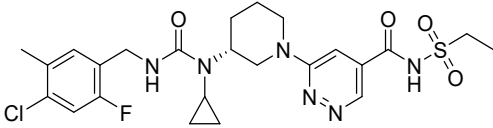


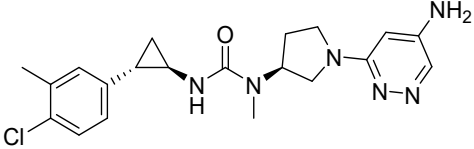
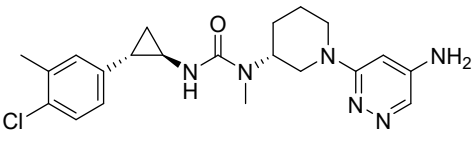
5

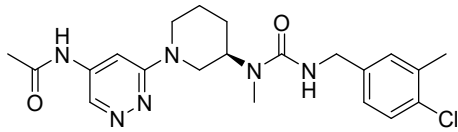
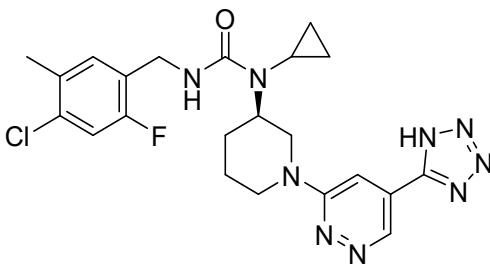
Ejemplos 334-343

<i>Ejemplo</i>	Procedi miento	Estructura, nombre	Datos
334	R		LC-MS: 418,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,71 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,73 (d,

<i>Ejemplo</i>	Procedi miento	Estructura, nombre	Datos
		 ácido 3-[(3R)-3-({[(4-cloro-3-metilfenil)metil]carbamoil} (metil)amino)piperidin-1-il]piridazin-4-carboxílico	J = 4,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 4,33 (d, J=1,6Hz,2H), 4,18 (d, J=3,8Hz, 1H), 3,95 (dd, J=19,1,15,1Hz,2H), 3,22 – 3,14 (m, 1H), 3,04 (dd, J = 17,8, 7,4 Hz, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,93 – 1,84 (m, 3H), 1,84 – 1,75 (m, 1H).
<u>335</u>	R	 6-[(3R)-3-({[(4-cloro-3-metilfenil)metil]carbamoil} (metil)amino)piperidin-1-il]-N-metilpiridazin-4-carboxamida	LC-MS: 431,4 (M+H).
<u>336</u>	R	 6-[(3R)-3-({[(4-cloro-3-metilfenil)metil]carbamoil} (metil)amino)piperidin-1-il]-N-etilpiridazin-4-carboxamida	LC-MS: 445,43 (M+H).
<u>337</u>	R	 6-[(3R)-3-(1-ciclopropil){[(4-cloro-2-	LC-MS: 461 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,42 –

<u>Ejemplo</u>	Procedi miento	Estructura, nombre	Datos
		fluoro-5-metilfenil)metil]carbamoil} amino)piperidin-1-il]piridazin-4- carboxamida	4,36 (m, 3H), 3,78 (ddd, J = 15,7, 7,8, 3,9 Hz, 1H), 3,40 – 3,33 (m, 1H), 2,93 (td, J = 13,1, 2,7 Hz, 1H), 2,59 – 2,52 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 1,97 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,89 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,70 – 1,59 (m, 1H), 0,99 – 0,92 (m, 2H), 0,82 – 0,75 (m, 2H).
<u>338</u>	R	 6-[(3R)-3-(1-ciclopropil {[4-cloro-2- fluoro-5- metilfenil)metil]carbamoil} amino)pipe ridin-1-il]-N-metansulfonilpiridazin-4- carboxamida	LC-MS: 539 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,82 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,44 – 4,34 (m, 4H), 3,82 – 3,74 (m, 1H), 3,49 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,03 (dd, J = 13,1, 10,7 Hz, 1H), 2,58 (dt, J = 10,3, 3,5 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (dd, J = 12,4, 8,5 Hz, 1H), 2,01 – 1,90 (m, 2H), 1,67 (q, J = 12,8 Hz, 1H), 0,99 – 0,93 (m, 2H), 0,81 – 0,76 (m, 2H).
<u>339</u>	R	 6-[(3R)-3-(3-ciclopropil {[4-cloro-2- fluoro-5- metilfenil)metil]carbamoil} amino)pipe ridin-1-il]-N-(etansulfonil)piridazin-4-	LC-MS: 553 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,82 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,45 – 4,35 (m, 4H), 3,77 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,51 – 3,38 (m, 3H), 3,01 (t, J =

<u>Ejemplo</u>	Procedi miento	Estructura, nombre	Datos
		carboxamida	12,0 Hz, 1H), 2,61 – 2,55 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (dd, J = 12,0, 8,1 Hz, 1H), 2,01 – 1,90 (m, 2H), 1,68 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 1,34 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 0,79 (s, 2H).
<u>340</u>	S	 1-[(3S)-1-(5-aminopiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]-3-[(1R,2S)-2-(4-cloro-3-metilfenil)ciclopropil]-1-metilurea	LC-MS: 401 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 15,6, 7,7 Hz, 1H), 3,66 – 3,56 (m, 2H), 3,43 – 3,33 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,75 – 2,70 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,17 (dd, J = 10,7, 6,5 Hz, 2H), 1,97 (td, J = 6,4, 3,1 Hz, 1H), 1,22 – 1,12 (m, 2H).
<u>341</u>	S	 1-[(3R)-1-(5-aminopiridazin-3-il)piperidin-3-il]-3-[(1R,2S)-2-(4-cloro-3-metilfenil)ciclopropil]-1-metilurea	LC-MS: 415 (M+H). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,99 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 27,2, 12,0 Hz, 3H), 2,94 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,82 (d, J = 17,5 Hz, 4H), 2,77 – 2,70 (m, 1H),

<u>Ejemplo</u>	Procedi miento	Estructura, nombre	Datos
			2,32 (s, 3H), 1,98 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,83 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 1,66 (s, 1H), 1,26 – 1,20 (m, 1H), 1,14 (dd, J = 13,5, 6,0 Hz, 1H).
<u>342</u>	S	 N-{6-[(3R)-3-({[(4-cloro-3-metilfenil)metil]carbamoil})(metil)amino]piperidin-1-il]piridazin-4-il}acetamida	LC-MS: 431 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,25 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 4,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,08 – 3,00 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,88 (dd, J = 9,8, 4,4 Hz, 3H), 1,68 (s, 1H).
<u>343</u>	R	 3-[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-[5-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)piridazin-3-il]piperidin-3-il]urea	LC-MS: 486 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,05 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,34 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 4,29 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,68 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,89 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 1,83 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,55 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 0,91

<i>Ejemplo</i>	Procedi miento	Estructura, nombre	Datos
			(d,J=6,6Hz,2H), 0,78– 0,69(m,2H).

El Procedimiento General R se usó para preparar los ácidos, amidas o sulfonamidas finales en el paso final mediante Procedimientos Generales precedentes, en los siguientes ejemplos:

El Ejemplo 160 se preparó mediante el Procedimiento General C seguido por el Procedimiento General R.

Los Ejemplos 166, 192, 193, 201, 206, 212 se prepararon mediante el Procedimiento General B seguido por el Procedimiento General R.

El Ejemplo 335 se preparó mediante el Procedimiento General C seguido por el Procedimiento General R.

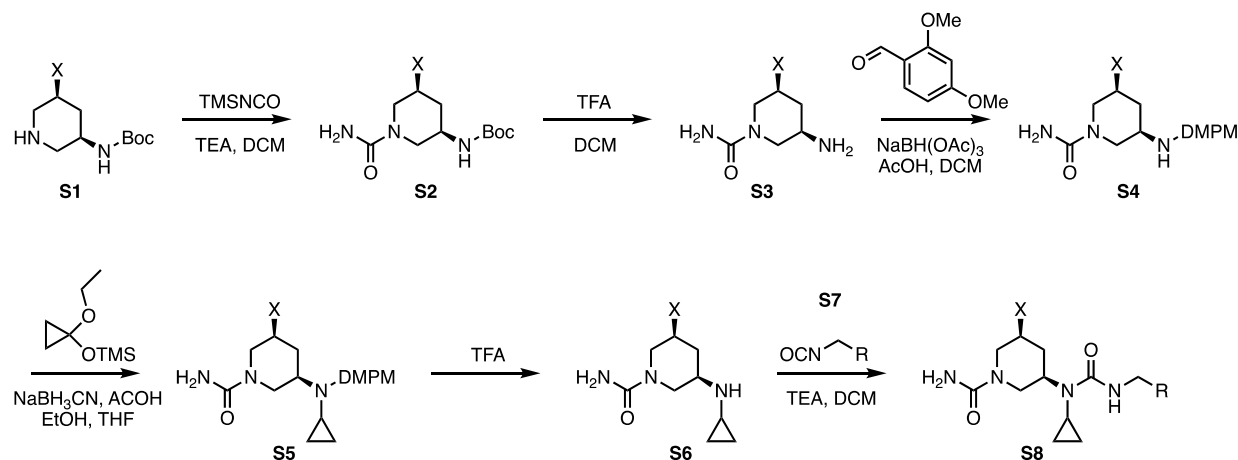
El Ejemplo 200 se preparó mediante el Procedimiento General D seguido por el Procedimiento General R.

El Procedimiento General S se usó para preparar las aminas o amidas finales en el paso final mediante los Procedimientos Generales precedentes en el siguiente ejemplo:

El Ejemplo 180 se preparó mediante el Procedimiento General C, seguido por el Procedimiento General S.

Los compuestos representativos seleccionados arriba se ensayaron en el ensayo de transporte de isoleucina que se describe en el Ejemplo 1. Los resultados están tabulados en la FIG. 1.

Procedimiento General S'



Paso 1: Síntesis de S2

A una mezcla de compuesto **S1** (1eq) y TEA (4eq) en THF anhidro (0,05M) se agregó TMSNCO (1,5 eq) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de N₂, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla luego se vertió en H₂O y se lavó con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna (eluida con DCM: MeOH) para dar el compuesto **S2**.

Paso 2: Síntesis de S3

Se disolvió **S2** (1eq) en una solución de DCM/TFA 5:1 (0,1M) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla luego se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto crudo **S3** que se usó para el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

Paso 3: Síntesis de S4

A una solución de **S3** (1eq) en DCM anhidro (0,03M) se agregaron 2,4-dimetoxibenzaldehído (1,2eq) y ácido acético (2eq), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Luego se agregó NaBH(OAc)₃ (2eq) a la mezcla precedente y la mezcla resultante se agitó a 45 °C durante la noche. La mezcla luego se vertió en solución al 5% de Na₂CO₃ y se extrajo con DCM (x4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna (eluida con DCM/MeOH) para dar el compuesto **S4**.

Paso 4: Síntesis de S5

A una mezcla de **S4** (1eq) y ácido acético (10eq) en THF/EtOH 1:2 (0,03M) se agregó (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (1,1eq) seguido por la adición de NaBH₃CN (3eq), y la mezcla resultante se agitó a 80 °C por 16 horas bajo atmósfera de N₂. La mezcla luego se vertió en solución al 5% de Na₂CO₃ y se extrajo con DCM (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna (eluida con DCM/MeOH) para dar el compuesto **S5**.

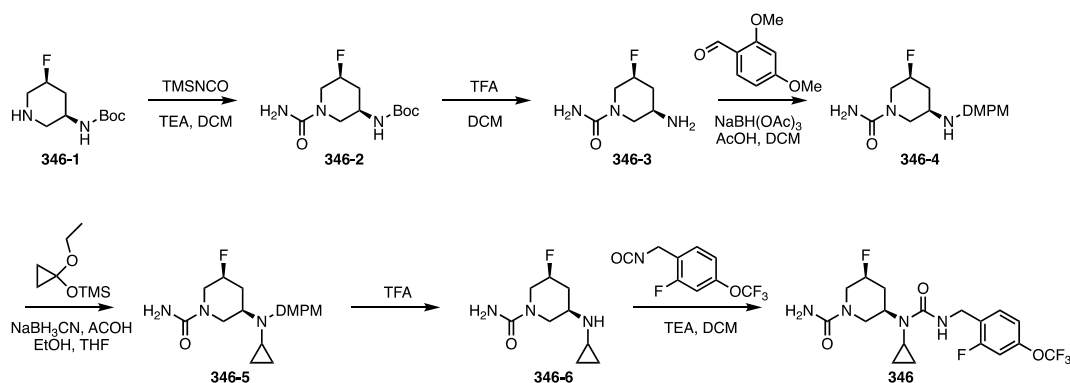
Paso 5: Síntesis de S6

Se agregó **S5** (1eq) a TFA (0,1M) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C por 16 horas. La mezcla
5 luego se concentró bajo presión reducida hasta secar y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash de columna (eluida con DCM/MeOH) para dar el compuesto **S6**

Paso 6: Síntesis de S8

A una solución de **S6** (1eq) en DCM anhidro (0,03M) se agregó DIEA (3eq) y la mezcla resultante
se agitó a 0 °C por 15 minutos antes de agregarse a una mezcla del isocianato correspondiente **S7**
(1eq) en DCM anhidro (0,08M) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó desde 0
°C hasta temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla luego se vertió en solución saturada de
NaHCO₃ y se extrajo con DCM (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄
15 anhidro, se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó via HPLC prep. para dar el
compuesto puro **S8**.

Síntesis del Ejemplo 346



Paso 1: Síntesis de 346-2

A una mezcla de **346-1** (150 mg, 0,688 mmol) y TEA (278 mg, 2,752 mmol) en THF anhidro (10
ml) se agregó TMSNCO (119 mg, 1,032 mmol) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de N₂, y la mezcla
25 resultante se agitó a temperatura ambiente por 16 hrs. La mezcla luego se vertió en H₂O (50 ml) y se
lavó con EtOAc (40 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄

anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna (eluida con DCM: MeOH= 100:0 a 20:1) para dar el compuesto **346-2** (150 mg, 83,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z: 162 (M-100+H)⁺.

5 Paso 2: Síntesis de 346-3

A una solución de **346-2** (180 mg, 0,575 mmol) en DCM (5 ml) se agregó TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla luego se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto crudo **346-3** (158 mg, 99,0 % de rendimiento) como un sólido incoloro que se usó para el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. LC/MS (ESI) m/z: 162,2 (M+H)⁺.

Paso 3: Síntesis de 346-4

15 A una solución de **346-3** (158 mg, 0,575 mmol) en DCM anhidro (15 ml) se agregaron 2,4-dimetoxibenzaldehído (115 mg, 0,693 mmol) y ácido acético (69 mg, 1,155 mmol). La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, antes de agregarse NaBH(OAc)₃ (244 mg, 1,155 mmol) a la mezcla precedente, y la mezcla resultante se agitó a 45 °C durante la noche. La mezcla luego se vertió en solución al 5% de Na₂CO₃ (50 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 4). Las capas orgánicas
20 combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna (eluida con DCM/MeOH= 100:0 a 12:1) para dar el compuesto **346-4** (176 mg, 97,8 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) m/z: 312 (M+H)⁺.

25 Paso 4: Síntesis de 346-5

A una mezcla de **346-4** (176 mg, 0,566 mmol) y ácido acético (348 mg, 5,788 mmol) en THF (5 ml) y EtOH(10 ml) se agregó (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (111 mg, 0,637 mmol) seguido por la adición de NaBH₃CN (109 mg, 1,736 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C por 16 horas
30 bajo atmósfera de N₂. La mezcla luego se vertió en solución al 5% de Na₂CO₃ (50 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna (eluida con DCM/MeOH= 100:0 a 20:1) para dar el compuesto **346-5** (193 mg, 97,5% de

rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) m/z: 352 (M+H)⁺.

Paso 5: Síntesis de 346-6

- 5 Se agregó **346-5** (193 mg, 0,55 mmol) a TFA (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C por 16 horas. La mezcla luego se concentró bajo presión reducida hasta secar. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash de columna (eluida con DCM/MeOH= 100:0 a 15:1) para dar el compuesto **346-6** (78 mg, 70,9 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) m/z: 202 (M+H)⁺.

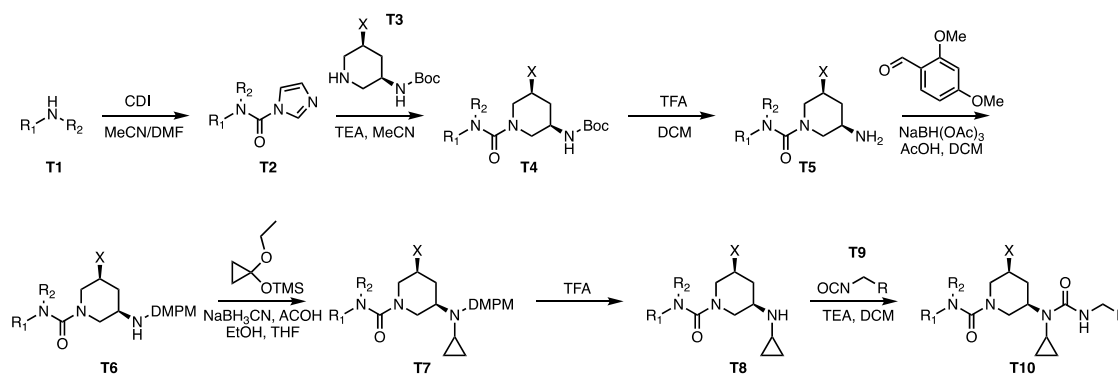
10

Paso 6: Síntesis de 346

- A una solución de **346-6** (78 mg, 0,388 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se agregó DIEA (150 mg, 1,164 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C por 15 minutos antes de agregarse a una mezcla de 2-fluoro-1-(isocianatometil)-4-(trifluorometoxi)benceno (92 mg, 0,388 mmol) en DCM anhidro (5 ml) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó desde 0 °C hasta temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla luego se vertió en solución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar. El residuo se purificó via HPLC prep. para dar **346 puro** (27 mg, 16,0 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z: 437,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7,43 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,00 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,59 – 4,37 (m, 3H), 4,30 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,69 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 3,18 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 2,72 – 2,63 (m, 1H), 2,59 – 2,53 (m, 1H), 2,37 – 2,24 (m, 2H), 1,01 – 0,92 (m, 2H), 0,83 – 0,73 (m, 2H).

25

Procedimiento General T



Paso 1: Síntesis de T2

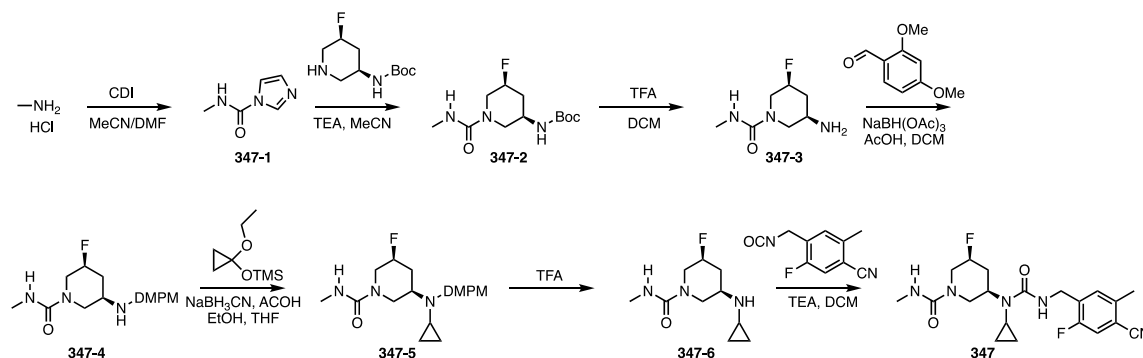
A una mezcla de la amina correspondiente **T1** (1eq) en una mezcla de MeCN/DMF 5:1 (0,4M) se agregó CDI (1eq) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó por 2 horas. La mezcla luego se concentró bajo presión reducida para dar **T2 crudo** que se usó para el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

Paso 2: Síntesis de T4

A una mezcla de **T2** (0,5eq) y el **T3** apropiado (1eq) en MeCN (0,15M) se agregó TEA (4eq) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C por 16 horas. La mezcla luego se concentró hasta secar, y el residuo se disolvió en EtOAc, y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna (eluida con DCM: MeOH) para dar **T4**.

Del Paso 3 al Paso 7 son los mismos que del Paso 2 al Paso 6 en el Procedimiento General S'.

Síntesis del Ejemplo 347



Paso 1: Síntesis de 347-1

A una mezcla de clorhidrato de N-metilamina (310mg, 4,591 mmol) en una mezcla de MeCN (10 ml) y DMF (2 ml) se agregó CDI (744 mg, 4,588 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla luego se concentró bajo presión reducida para dar **347-1 crudo** (550 mg, 95,74 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro que

se usó para el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. LC/MS (ESI) m/z: 126 (M+H)⁺.

Paso 2: Síntesis de 347-2

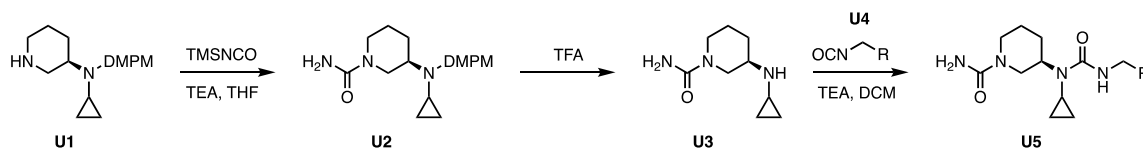
- 5 A una mezcla de **347-1** (550 mg, 4,395 mmol) y ((3*R*,5*S*)-5-fluoropiperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (480 mg, 2,199 mmol) en MeCN (15 ml) se agregó TEA (888 mg, 8,796 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C por 16 horas. La mezcla luego se concentró hasta secar, y el residuo se disolvió en EtOAc (40 ml), y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante
- 10 cromatografía flash de columna (eluida con DCM: MeOH = 100:0 a 20:1) para dar **347-2** (302 mg, 49,55 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) m/z: 176 (M-100+H)⁺.

Del Paso 3 al Paso 7 son los mismos que del Paso 2 al Paso 6 en el Procedimiento General S'

- 15 El compuesto **347** se obtuvo como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z: 406,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,43 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,56 – 4,41 (m, 3H), 4,27 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,66 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 3,17 – 3,08 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,68 – 2,62 (m, 1H), 2,57 (dt, J = 10,1, 3,4 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 0,98 – 0,94 (m, 2H), 0,81 – 0,76 (m, 2H).

20

Procedimiento General U



- 25 **U1** se sintetizó de acuerdo a los Procedimientos P o Q mediante la desprotección de los intermediarios P5 y Q3 respectivamente.

Paso 1: Síntesis de U2

- A una mezcla del compuesto **U1** (11,5 g, 39,59 mmol) y TEA (27,5 ml, 197,95 mmol) en THF anhidro (200 ml) se agregó isocianatotrimetilsilano (11,98 g, 83,15 mmol) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de N₂, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla
- 30

luego se concentró bajo presión reducida hasta secar. El residuo se diluyó con EtOAc (300 ml), y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta secar. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluida con DCM: MeOH= 100:0 a 95:5) para dar el compuesto **U2** (10,0 g, 75,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) m/z: 334 (M+H)⁺.

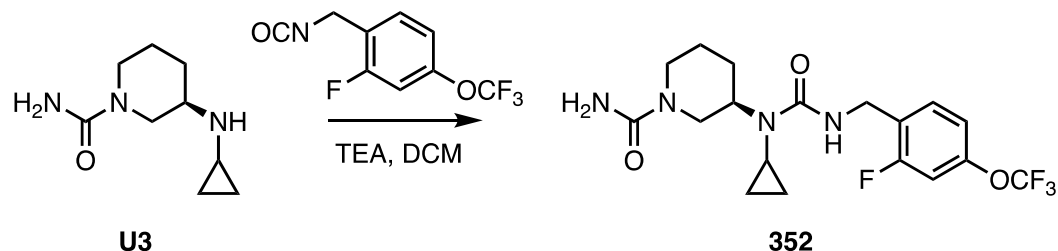
Paso 2: Síntesis de U3

El compuesto **U2** (10 g, 29,99 mmol) se agregó a TFA (100 ml) por porciones a 0 °C bajo atmósfera de N₂, y la mezcla resultante luego se agitó a 80 °C por 4 horas. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto crudo **U3** (5,48 g, 99,8 % de rendimiento) como un aceite púrpura que se usó para el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. LC/MS (ESI) m/z: 184 (M+H)⁺.

Paso 3: Síntesis de U5

A una solución de **U3** (1eq) en DCM anhidro (0,2M) se agregó una mezcla de el isocianato apropiado **U4** (1eq) y TEA (10eq) en DCM (0,15M) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante luego se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y se concentró bajo presión reducida hasta secar. El residuo se disolvió con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta secar. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluida con DCM: MeOH) para dar **U5**.

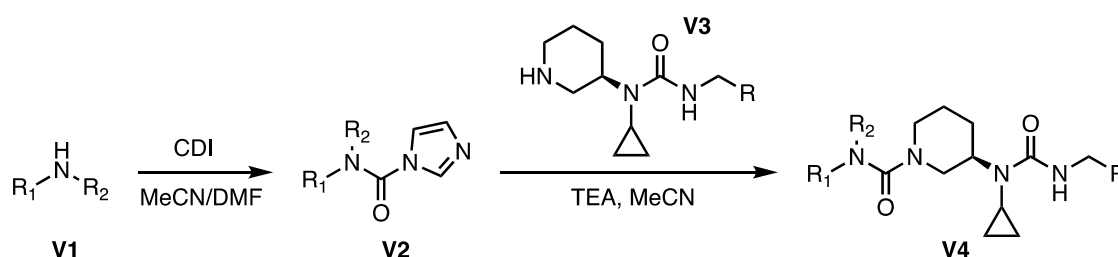
Síntesis del Ejemplo 352



A una solución de **U3** (22,4 mg, 0,095 mmol) en DCM anhidro (0,4 ml) se agregó una mezcla de 2-fluoro-1-(isocianatometil)-4-(trifluorometoxi)benceno (17,4 mg, 0,095 mmol) y TEA (0,13 ml, 0,95 mmol) en DCM (0,6 ml) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y luego se concentró bajo presión reducida hasta secar. El residuo

se disolvió en EtOAc (5 ml) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta secar. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluida con DCM: MeOH= 100:0 a 95:5) para dar **352** (15 mg, 37,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z: 419,2 (M+H)⁺, 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,43 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,09 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,02-3,86 (m, 2H), 3,69 – 3,59 (m, 1H), 3,18 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,67 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,59 – 2,49 (m, 1H), 2,18 – 2,05 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,59 – 1,45 (m, 1H), 1,00 – 0,89 (m, 2H), 0,82 – 0,71 (m, 2H).

10 Procedimiento General V:



V3 se sintetizó utilizando el Procedimiento M o N

15 Paso 1: Síntesis de V2

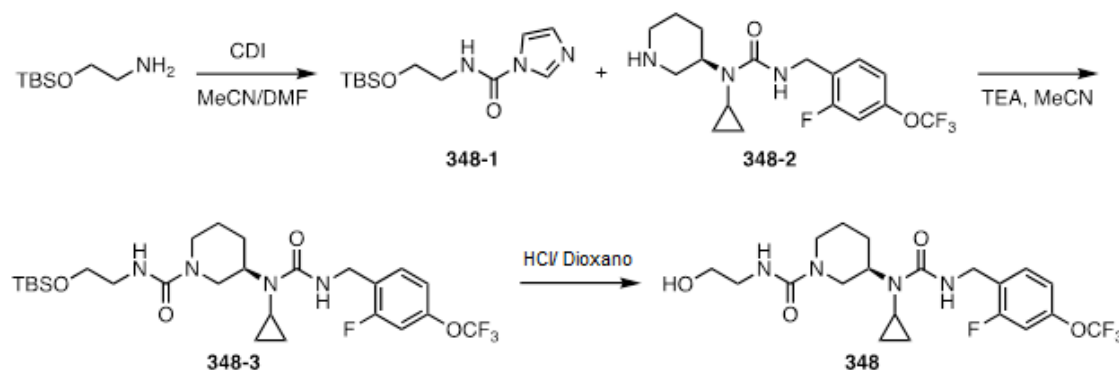
A una solución del **V1** apropiado (1eq) en THF (0,3M) se agregaron TEA (3eq) y CDI (1,2eq), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla luego se concentró bajo presión reducida hasta secar. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta secar.

El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyendo con PE: EtOAc) para dar el compuesto **V2**.

Paso 2: Síntesis de V4

El compuesto **V2** (1,5eq) se agregó a una mezcla del compuesto **V3** (1eq) y TEA (3eq) en DCM (0,05M), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C por 16 horas. La mezcla luego se concentró bajo presión reducida hasta secar, y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta secar. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyendo con PE: EtOAc) para dar el compuesto **V4**.

Síntesis del Ejemplo 348



5 Paso 1: Síntesis de 348-1

A una solución de 2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etan-1-amina (50 mg, 0,29 mmol) en THF (1 ml) se agregaron TEA (86,5 mg, 0,86 mmol) y CDI (55mg 0,34mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla luego se concentró bajo presión reducida hasta secar, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La

10 capa orgánica luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta secar. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyendo con PE: EtOAc = 100:0 a 4:1) para dar el compuesto **348-1** (61 mg, 80,26 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z: 270 (M+H)⁺.

15 Paso 2: Síntesis de 348-3

El compuesto **348-1** (16 mg, 0,06 mmol) se agregó a una mezcla del compuesto **348-2** (15 mg, 0,04) y TEA (12 mg, 0,12) en DCM (0,7 ml), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C por 16 horas. La mezcla luego se concentró bajo presión reducida hasta secar, y el residuo se disolvió en EtOAc (6 ml), y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y

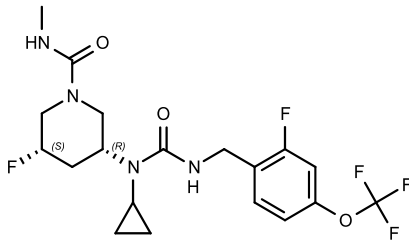
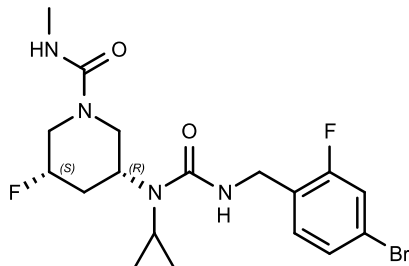
20 se concentró hasta secar. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyendo con PE: EtOAc = 100:0 a 1:1) para dar el compuesto **348-3** (19,5 mg, 82,29 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 577 (M+H)⁺.

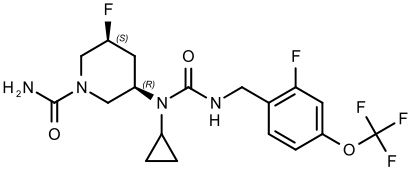
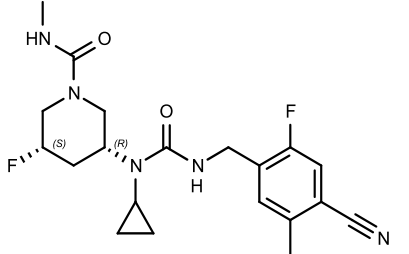
Paso 6: Síntesis de 348

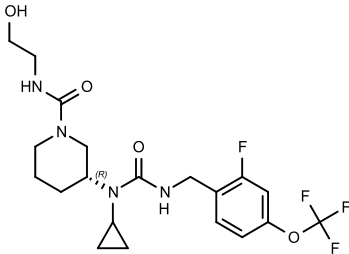
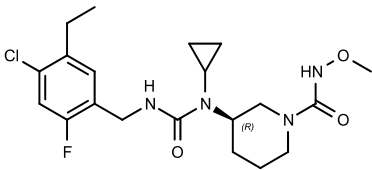
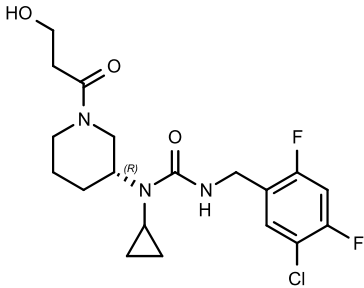
25 El compuesto **348-3** (19,5 mg, 0,034 mmol) se agregó por porciones a 0 °C a HCl/dioxano (0,5 ml, 4 M) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla luego se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con DCM/MeOH (15:1, 1 ml). Se agregó una solución

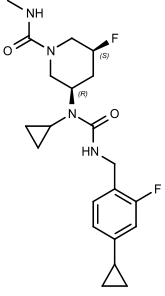
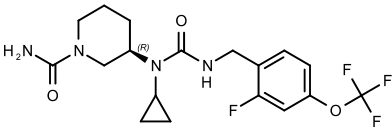
saturada de NaHCO₃ lentamente para llevar el pH a 8~9, luego la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyendo con DCM: MeOH =100:0 a 20:1) para dar **348** (15 mg, 96,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 463,3 (M+H)⁺, ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,43 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,51 – 4,34 (m, 2H), 3,94 (dd, J = 30,8, 9,7 Hz, 2H), 3,62 (d, J = 25,8 Hz, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,14 (s, 1H), 2,70 – 2,66 (m, 1H), 2,55 – 2,51 (m, 1H), 2,11 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,94 – 1,90 (m, 1H), 1,77 – 1,73 (m, 1H), 1,53 (s, 1H), 0,97 – 0,93 (m, 2H), 0,76 (brs, 2H).

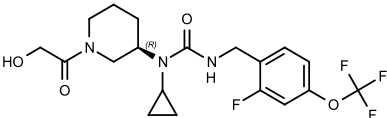
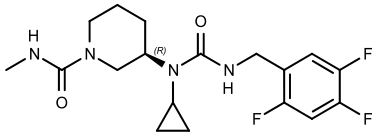
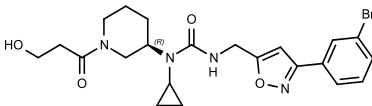
10 Ejemplos 344-370

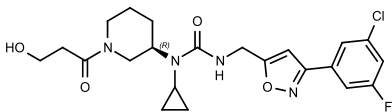
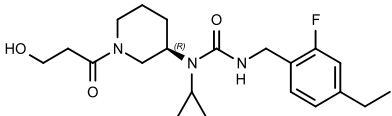
<i>Ejemplo</i>	Procedimiento	Estructura, nombre	Datos
<u>344</u>	T (X=F)	 (3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi) bencil)ureido)-5-fluoro-<i>N</i>-metilpiperidin-1-carboxamida	LC-MS: 451,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,43 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 4,52 – 4,37 (m, 3H), 4,28 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,67 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,13 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,65 (s, 1H), 2,56 (dd, J = 6,7, 3,2 Hz, 1H), 2,28 (dd, J = 22,6, 11,2 Hz, 2H), 0,96 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 0,77 (s, 2H).
<u>345</u>	T (X=F)	 (3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(3-(4-bromo-2-fluorobencil)ureido)-5-fluoro-<i>N</i>-metilpiperidin-1-carboxamida	LC-MS: 445,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,31 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 50,0 Hz, 3H), 4,28 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,13 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H).

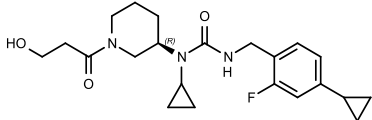
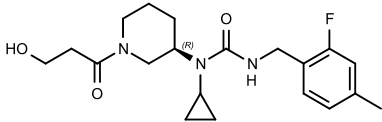
		fluorobencil)-1-ciclopropilureido)-5-fluoro- <i>N</i> -metilpiperidin-1-carboxamida	3H), 2,64 (dd, $J = 16,6, 6,5$ Hz, 1H), 2,57 – 2,52 (m, 1H), 2,27 (dd, $J = 22,7, 11,3$ Hz, 2H), 0,98 – 0,92 (m, 2H), 0,76 (s, 2H).
<u>346</u>	S' (X=F)	 (3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)ureido)-5-fluoropiperidin-1-carboxamida	LC-MS: 437,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,43 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,00 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,59 – 4,37 (m, 3H), 4,30 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,84 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,69 (t, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,18 (t, $J = 12,1$ Hz, 1H), 2,72 – 2,63 (m, 1H), 2,59 – 2,53 (m, 1H), 2,37 – 2,24 (m, 2H), 1,01 – 0,92 (m, 2H), 0,83 – 0,73 (m, 2H).
<u>347</u>	T (X=F)	 (3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(3-(4-ciano-2-fluoro-5-metilbencil)-1-ciclopropilureido)-5-fluoro-<i>N</i>-metilpiperidin-1-carboxamida	LC-MS: 406,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,43 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,56 – 4,41 (m, 3H), 4,27 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,81 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,66 (t, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,17 – 3,08 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,68 – 2,62 (m, 1H), 2,57 (dt, $J = 10,1, 3,4$ Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 0,98 – 0,94 (m, 2H), 0,81 – 0,76 (m, 2H).

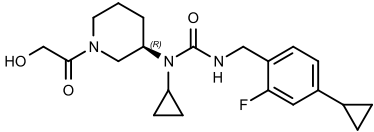
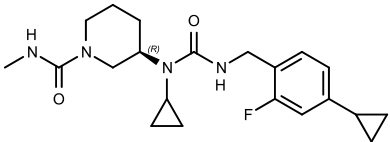
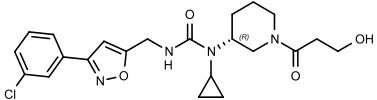
<u>348</u>	V	 (<i>R</i>)-3-(1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzil)ureido)-<i>N</i>-(2-hidroxietyl)piperidin-1-carboxamida	LC-MS: 463,3 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,43 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 2H), 4,51 – 4,34 (m, 2H), 3,94 (dd, <i>J</i> = 30,8, 9,7 Hz, 2H), 3,62 (d, <i>J</i> = 25,8 Hz, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,14 (s, 1H), 2,70 – 2,66 (m, 1H), 2,55 – 2,51 (m, 1H), 2,11 (d, <i>J</i> = 11,1 Hz, 1H), 1,94 – 1,90 (m, 1H), 1,77 – 1,73 (m, 1H), 1,53 (s, 1H), 0,97 – 0,93 (m, 2H), 0,76 (brs, 2H).
<u>349</u>	O	 (<i>R</i>)-3-(3-(4-cloro-5-etil-2-fluorobenzil)-1-ciclopropilureido)-<i>N</i>-metoxipiperidin-1-carboxamida	LC-MS: 427,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,25 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 6,89 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,85 (dd, <i>J</i> = 32,8, 12,9 Hz, 2H), 3,65 – 3,57 (m, 4H), 3,17 (t, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 2,72 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 2,65 (dd, <i>J</i> = 14,4, 12,1 Hz, 1H), 2,56 – 2,50 (m, 1H), 2,11 (tt, <i>J</i> = 12,5, 6,4 Hz, 1H), 1,82 (dd, <i>J</i> = 47,9, 13,0 Hz, 2H), 1,50 (q, <i>J</i> = 13,2 Hz, 1H), 1,21 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H), 0,98 – 0,91 (m, 2H), 0,74 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 2H).
<u>350</u>	N		LC-MS: 416,4 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,53 – 7,37 (m, 2H), 6,99 – 6,81 (m, 1H), 4,39 – 4,20 (m, 3H), 3,86 – 3,68 (m, 1H), 3,59 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 3,21 – 3,15 (m, 1H), 2,81 (t, <i>J</i>

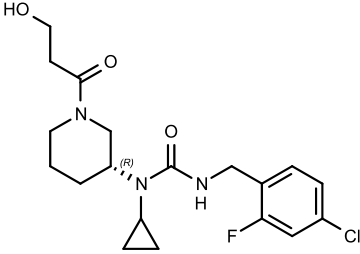
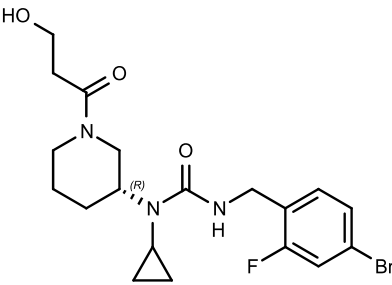
		(R)-3-(5-cloro-2,4-difluorobencil)-1-ciclopropil-1-(1-(3-idroxiopropanoil)piperidin-3-il)urea	= 11,9 Hz, 1H), 2,46 – 2,40 (m, 2,5H), 2,38 – 2,27 (m, 0,5H), 2,04 - 1,97 m, 1H), 1,86 – 1,61 (m, 2H), 1,42 - 1,21 (m, 1H), 0,89 - 0,84 (m, 2H), 0,73 – 0,53 (m, 2H).
<u>351</u>	T (X=F)	 (3R,5S)-3-(1-ciclopropil-3-(4-fluorobencil)ureido)-5-fluoro-N-metilpiperidin-1-carboxamida	LC-MS: 407,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 6,80 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,55 – 4,39 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,29 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,79 (d, J=12,8Hz,1H), 3,67 (t, J=11,6Hz, 1H), 3,13 (t, J=12,0Hz,1H), 2,69 (s, 3H), 2,64 (dd, J=16,6,6,4Hz, 1H), 2,56–2,49 (m, 1H), 2,29 (dt, J=22,9,8,5Hz, 2H), 1,94–1,85 (m, 1H), 0,99–0,90 (m, 4H), 0,68 (ddd, J = 17,9, 9,7, 4,1 Hz, 4H).
<u>352</u>	S' (X=H)	 (R)-3-(1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)ureido)piperidin-1-carboxamida	LC-MS: 419,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,43 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,02-3,86 (m, 2H), 3,69 – 3,59 (m, 1H), 3,18 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,67 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,59 – 2,49 (m, 1H), 2,18 – 2,05 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,59 – 1,45 (m, 1H), 1,00 – 0,89 (m, 2H), 0,82 – 0,71 (m, 2H).

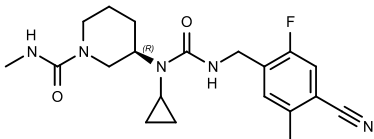
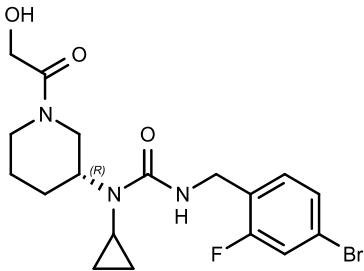
<u>353</u>	N	 (<i>R</i>)-1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)-1-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-il)urea	LC-MS: 434,4 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, dmso) δ 7,41 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,44 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 4,03 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,63 – 3,41 (m, 2H), 2,94 – 2,74 (m, 1H), 2,43 (s, 2H), 2,01 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,83 – 1,63 (m, 2H), 1,32 (s, 1H), 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 0,65 (d, J = 10,7 Hz, 2H).
<u>354</u>	O	 (<i>R</i>)-3-(1-ciclopropil-3-(2,4,5-trifluorobencil)ureido)-<i>N</i>-metilpiperidin-1-carboxamida	LC-MS: 385,4 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, dmso) δ 7,52 – 7,41 (m, 1H), 7,35 – 7,24 (m, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,32 (m, 1H), 4,26 (d, 2H), 3,89 – 3,78 (m, 2H), 3,50 – 3,40 (m, 1H), 2,95 (t, 1H), 2,54 (d, 3H), 2,48 – 2,42 (m, 2H), 1,93 (ddd, 1H), 1,76 – 1,58 (m, 2H), 1,37 – 1,25 (m, 1H), 0,90 – 0,83 (m, 2H), 0,66 – 0,60 (m, 2H).
<u>355</u>	N	 (<i>R</i>)-3-((3-(3-bromofenil)isoxazol-5-il)metil)-1-ciclopropil-1-(1-(3-hidroxiopropanoil)piperidin-3-il)urea	LC-MS: 491,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 (dd, J = 1,8, 1,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,05 - 6,98 (m, 1H), 6,87 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,39 – 4,28 (m, 1H), 3,87 – 3,70 (m, 1H), 3,61 - 3,5 (m, 2H), 3,25 – 3,14 (m, 2H),

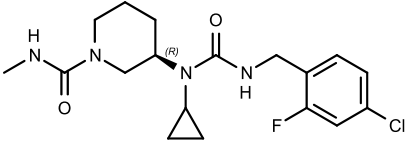
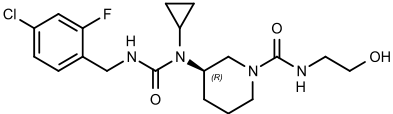
			2,82 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,46 - 2,42 (m, 2,5H), 2,40 - 2,29 (m, 0,5H), 2,05 - 1,99 (m, 1H), 1,88 - 1,62 (m, 2H), 1,40 - 1,26 (m, 1H), 0,90 - 0,85 (m, 2H), 0,77 - 0,61 (m, 2H).
<u>356</u>	M	 (<i>R</i>)-3-((3-(3-cloro-5-fluorofenil)isoxazol-5-il)metil)-1-ciclopropil-1-(1-(3-hidroxipropanoil)piperidin-3-il)urea	LC-MS: 465,2 (M+H). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 8,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 1H), 6,74 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,03 - 3,90 (m, 1H), 3,81 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,77 - 3,69 (m, 1H), 3,58 - 3,49 (m, 1H), 3,15 - 2,93 (m, 1H), 2,71 - 2,46 (m, 4H), 2,27 - 2,14 (m, 1H), 2,02 - 1,87 (m, 1H), 1,81 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,60 - 1,43 (m, 1H), 1,04 - 0,93 (m, 2H), 0,88 - 0,73 (m, 2H).
<u>357</u>	N	 (<i>R</i>)-1-ciclopropil-3-(4-etil-2-fluorobencil)-1-(1-(3-hidroxipropanoil)piperidin-3-il)urea	LC-MS: 392,4 (M+H). ^1H RMN (400 MHz, dmso) δ 7,21 (q, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,03 - 6,96 (m, 2H), 6,82 - 6,71 (m, 1H), 4,45 (q, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,36 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 4,27 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,85 - 3,72 (m, 1H), 3,61 (q, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,57 - 3,39 (m, 1H), 3,20 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,83 (t, $J = 11,7$ Hz, 1H), 2,59 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,45 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H), 2,10 - 1,95

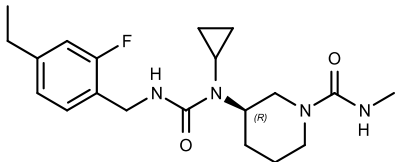
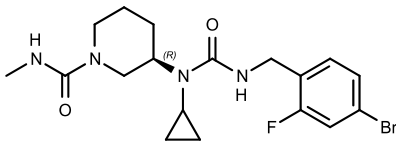
			(m, 1H), 1,84 – 1,66 (m, 2H), 1,45 – 1,23 (m, 1H), 1,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 0,87 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 0,73 – 0,57 (m, 2H).
<u>358</u>	N	 (<i>R</i>)-1-ciclopropil-3-(4-ciclopropil-2-fluorobencil)-1-(1-(3-hidroxipropanoil)piperidin-3-il)urea	LC-MS: 404,4 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,15 (dd, $J = 7,7, 7,7$ Hz, 1H), 6,90 – 6,79 (m, 2H), 6,76 – 6,69 (m, 1H), 4,38 – 4,17 (m, 3H), 3,84 – 3,66 (m, 1H), 3,64 – 3,48 (m, 2,5H), 3,45 – 3,38 (m, 0,5H), 3,22 – 3,11 (m, 1H), 2,84 – 2,77 (m, 1H), 2,45 – 2,36 (m, 2,5H), 2,35 – 2,29 (m, 0,5H), 2,04 – 1,93 (m, 1H), 1,92 – 1,85 (mz, 1H), 1,83 – 1,60 (m, 2H), 1,43 – 1,16 (m, 1H), 0,95 – 0,78 (m, 4H), 0,71 – 0,52 (m, 4H).
<u>359</u>	N	 (<i>R</i>)-1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-metilbencil)-1-(1-(3-hidroxipropanoil)piperidin-3-il)urea	LC-MS: 378,4 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, dmso) δ 7,22 – 7,12 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,42 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 4,25 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,84 – 3,70 (m, 1H), 3,59 (q, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,54 (s, 1H), 3,18 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,81 (t, $J = 11,8$ Hz, 1H), 2,43 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,01 (s, 1H), 1,70 (s, 2H), 1,44 – 1,19 (m, 1H), 0,85 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 0,70 – 0,56 (m, 2H).

<u>360</u>	N	 (<i>R</i>)-1-ciclopropil-3-(4-ciclopropil-2-fluorobencil)-1-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-il)urea	LC-MS: 390,4 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,19 – 7,10 (m, 1H), 6,90 – 6,78 (m, 2H), 6,76 – 6,71 (m, 1H), 4,31 – 4,19 (m, 3H), 4,08 – 3,99 (m, 2H), 3,17 (t, J = 12,8 Hz, 0,5H), 2,89 (t, J = 11,7 Hz, 0,5H), 2,77 (t, J = 13,6 Hz, 0,5H), 2,46 – 2,39 (m, 1,5H), 2,08 – 1,96 (m, 1H), 1,92 – 1,85 (m, 1H), 1,81 – 1,67 (m, 2H), 1,44 – 1,29 (m, 1H), 0,96 – 0,78 (m, 4H), 0,68 – 0,51 (m, 4H).
<u>361</u>	O	 (<i>R</i>)-3-(1-ciclopropil-3-(4-ciclopropil-2-fluorobencil)ureido)-<i>N</i>-metilpiperidin-1-carboxamida	LC-MS: 389,3 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,14 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 11,8, 1,7 Hz, 1H), 6,72 – 6,69 (m, 1H), 6,32 – 6,29 (m, 1H), 4,24 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,91 – 3,73 (m, 2H), 3,49 – 3,41 (m, 1H), 2,93 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,49 – 2,47 (m, 1H), 2,45 – 3,38 (m, 2H), 1,97 – 1,85 (m, 2H), 1,76 – 1,65 (m, 1H), 1,63 – 1,58 (m, 1H), 1,38 – 1,21 (m, 1H), 0,95 – 0,88 (m, 2H), 0,87 – 0,82 (m, 2H), 0,67 – 0,59 (m, 4H).
<u>362</u>	N		LC-MS: 447,3 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (dt, J = 6,8, 1,8 Hz, 1H), 7,61 – 7,43 (m, 2H), 7,06 – 6,99 (m, 1H), 6,87 (d, J

		(<i>R</i>)-3-((3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)metil)-1-ciclopropil-1-(1-(3-hidroxipropanoil)piperidin-3-il)urea	= 4,9 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,39 – 4,27 (m, 1H), 3,82 – 3,74 (m, 1H), 3,61 – 3,51 (m, 2H), 3,18 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,82 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,46 – 2,42 (m, 2H), 2,40 – 2,25 (m, 1H), 2,11 – 1,94 (m, 1H), 1,88 – 1,64 (m, 2H), 1,53 – 1,14 (m, 1H), 0,90 – 0,86 (m, 3H), 0,76 – 0,63 (m, 2H).
<u>363</u>	N	 (<i>R</i>)-3-(4-cloro-2-fluorobencil)-1-ciclopropil-1-(1-(3-hidroxipropanoil)piperidin-3-il)urea	LC-MS: 398,3 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,37 – 7,27 (m, 2H), 7,26 – 7,23 (m, 1H), 6,89 – 6,83 (m, 1H), 4,45 – 4,41 (m, 1H), 4,38 – 4,24 (m, 3H), 3,76 (dd, J = 28,6, 13,2 Hz, 1H), 3,63 – 3,48 (m, 2,25H), 3,47 – 3,36 (m, 0,25H), 3,18 (t, J = 12,0 Hz, 0,5H), 2,81 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,46 – 2,39 (m, 2,5H), 2,38 – 2,28 (m, 0,5H), 2,09 – 1,92 (m, 1H), 1,85 – 1,62 (m, 2H), 1,39 – 1,25 (m, 1H), 0,89 – 0,83 (m, 2H), 0,72 – 0,56 (m, 2H).
<u>364</u>	N	 (<i>R</i>)-3-(4-bromo-2-fluorobencil)-1-ciclopropil-1-(1-(3-hidroxipropanoil)piperidin-3-il)urea	LC-MS: 442,3 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,45 (d, J = 9,9, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 6,89 – 6,83 (m, 1H), 4,47 – 4,38 (m, 1H), 4,37 – 4,21 (m, 3H), 3,85 – 3,68 (m, 1H), 3,64 – 3,48 (m, 2,5H), 3,47 – 3,36 (m, 0,5H), 3,21 – 3,15 (m, 0,5H), 2,81 (dd, J = 13,3, 10,6

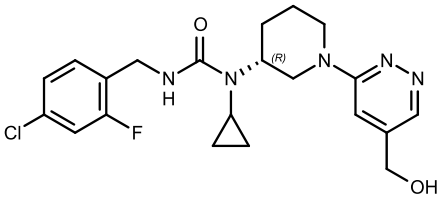
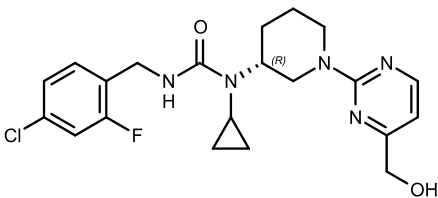
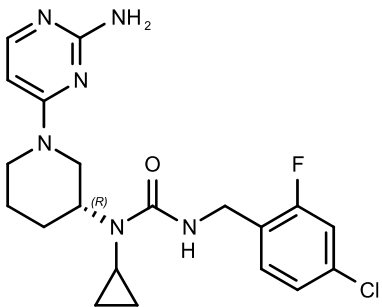
		il)urea	Hz, 1H), 2,46 - 2,39 (m, 2H), 2,36 - 2,30 (m, 0,5H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,84 - 1,62 (m, 2H), 1,45 - 1,18 (m, 1H), 0,88 - 0,83 (m, 2H), 0,72 - 0,55 (m, 2H).
<u>365</u>	O	 (<i>R</i>)-3-(3-(4-ciano-2-fluoro-5-metilbencil)-1-ciclopropilureido)-<i>N</i>-metilpiperidin-1-carboxamida	LC-MS: 388,3 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,42 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 6,98 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 4,44 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H), 3,98 - 3,84 (m, 2H), 3,61 (tt, <i>J</i> = 11,8, 3,9 Hz, 1H), 3,14 (t, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,64 (td, <i>J</i> = 13,1, 2,5 Hz, 1H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,10 (qd, <i>J</i> = 12,5, 4,0 Hz, 1H), 1,88 (d, <i>J</i> = 12,1 Hz, 1H), 1,74 (d, <i>J</i> = 13,3 Hz, 1H), 1,55 - 1,42 (m, 1H), 1,00 - 0,92 (m, 2H), 0,80 - 0,71 (m, 2H).
<u>366</u>	N	 (<i>R</i>)-3-(4-bromo-2-fluorobencil)-1-ciclopropil-1-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-il)urea	LC-MS: 428,3 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,45 (dd, <i>J</i> = 9,8, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,25 (dd, <i>J</i> = 8,2, 8,2 Hz, 1H), 6,89 - 6,84 (m, 1H), 4,25 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 3H), 4,03 (brs, 2H), 3,60 - 3,42 (m, 2,5H), 3,17 (t, <i>J</i> = 12,9 Hz, 0,5H), 2,89 (t, <i>J</i> = 11,8 Hz, 0,5H), 2,82 - 2,70 (m, 0,5H), 2,46 - 2,40 (m, 1H), 2,11 - 1,93 (m, 1H), 1,82 - 1,67 (m, 2H), 1,44 - 1,29 (m, 1H), 0,88 - 0,82 (m, 2H), 0,70 - 0,54 (m, 2H).

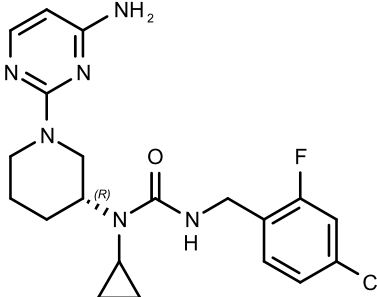
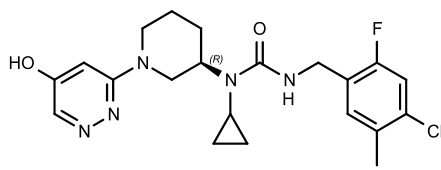
<u>367</u>	O	 (<i>R</i>)-3-(3-(4-cloro-2-fluorobencil)-1-ciclopropilureido)-<i>N</i>-metilpiperidin-1-carboxamida	LC-MS: 383,3 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 15,6 Hz, 2H), 3,52 – 3,39 (m, 2H), 2,95 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,48 – 2,40 (m, 2H), 1,93 (dd, J = 13,0, 4,3 Hz, 1H), 1,67 (dd, J = 40,5, 12,6 Hz, 2H), 1,34 – 1,28 (m, 1H), 0,91 – 0,83 (m, 2H), 0,64 (dd, J = 6,2, 3,6 Hz, 2H).
<u>368</u>	V	 (<i>R</i>)-3-(3-(4-cloro-2-fluorobencil)-1-ciclopropilureido)-<i>N</i>-(2-hidroxietyl)piperidin-1-carboxamida	LC-MS: 413,3 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,36 – 7,27 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,37 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,91 – 3,77 (m, 2H), 3,50 - 3,42 (m, 1H), 3,35 (t, J = 6,3 Hz, 3H), 3,05 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,46 – 2,39 (m, 2H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,75 – 1,67 (m, 1H), 1,63 - 1,58 (m, 1H), 1,37 - 1,25 (m, 1H), 0,88 - 0,83 (m, 2H), 0,64 - 0,61 (m, 2H).

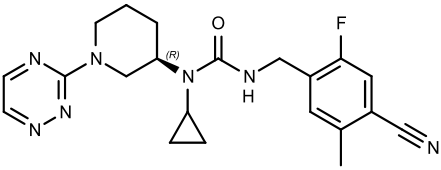
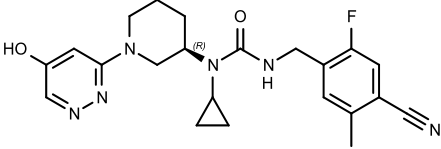
<u>369</u>	O	 (R)-3-(1-ciclopropil-3-(4-etil-2-fluorobencil)ureido)-N-metilpiperidin-1-carboxamida	LC-MS: 377,3 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,22 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,47 – 4,31 (m, 2H), 4,02 – 3,92 (m, 1H), 3,90 – 3,80 (m, 1H), 3,68 – 3,56 (m, 1H), 3,19 – 3,04 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,67 – 2,56 (m, 3H), 2,54 – 2,46 (m, 1H), 2,17 – 2,03 (m, 1H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,80 – 1,69 (m, 1H), 1,57 – 1,41 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,97 – 0,87 (m, 2H), 0,77 – 0,68 (m, 2H).
<u>370</u>	O	 (R)-3-(3-(4-bromo-2-fluorobencil)-1-ciclopropilureido)-N-metilpiperidin-1-carboxamida	LC-MS: 427,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,28 (dt, J = 16,3, 7,1 Hz, 3H), 6,90 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,44 – 4,32 (m, 2H), 3,95 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,61 (tt, J = 11,8, 3,9 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,13 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,63 (td, J = 13,0, 2,4 Hz, 1H), 2,55 – 2,48 (m, 1H), 2,16 – 2,02 (m, 1H), 1,88 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,74 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,48 (qt, J = 13,0, 4,1 Hz, 1H), 0,94 (dt, J = 5,9, 3,1 Hz, 2H), 0,74 (dd, J = 6,6, 3,2 Hz, 2H).

Ejemplos 371-377

Los compuestos incluidos en la tabla a continuación se prepararon adaptando los Procedimientos Generales experimentales G, R', y S indicados precedentemente:

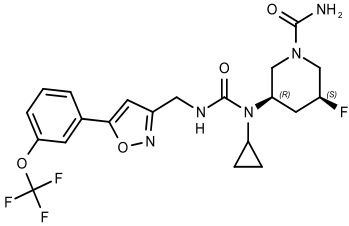
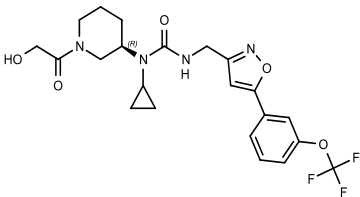
<u>Ejemplo</u>	Estructura y nombre	Datos
<u>371</u>	 3-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-[5-(hidroximetil)piridazin-3-il]piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z = 434,2 (M+H) 1H RMN: 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,43 (s, 1H), 7,34 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 – 7,14 (m, 3H), 4,59 (s, 2H), 4,46 – 4,32 (m, 4H), 3,77 (dd, J = 15,8, 7,6 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 13,0, 10,7 Hz, 1H), 2,56 (dt, J = 10,6, 3,6 Hz, 1H), 2,25 (tt, J = 12,5, 6,3 Hz, 1H), 1,96 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,62 (dt, J = 16,9, 13,0 Hz, 1H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 0,80 (d, J = 2,8 Hz, 2H).
<u>372</u>	 3-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-[4-(hidroximetil)pirimidin-2-il]piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z = 434,2 (M+H) 1H RMN: 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 2H), 6,69 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,71 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,64 (tt, J = 11,8, 3,9 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,75 (td, J = 13,0, 2,4 Hz, 1H), 2,59 – 2,52 (m, 1H), 2,21 (qd, J = 12,6, 4,1 Hz, 1H), 1,84 (dd, J = 41,9, 12,5 Hz, 2H), 1,58 – 1,45 (m, 1H), 0,98 – 0,88 (m, 2H), 0,86 – 0,72 (m, 2H).
<u>373</u>		LC-MS: m/z = 419,2 (M+H) 1H RMN: 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,69 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,24 – 7,09 (m, 2H), 6,11 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 14,8 Hz, 4H), 3,65 (t, J = 11,8 Hz, 1H),

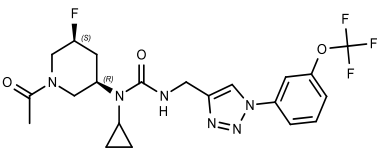
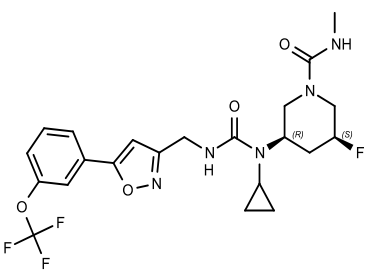
	3-[(3R)-1-(2-aminopirimidin-4-il)piperidin-3-il]-1-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-3-ciclopropilurea	3,21 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,77 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,54 (dt, J = 10,0, 3,3 Hz, 1H), 2,20 (tt, J = 12,6, 6,3 Hz, 1H), 1,92 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,80 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 0,94 (dd, J = 15,3, 7,4 Hz, 2H), 0,78 (s, 2H).
<u>374</u>	 3-[(3R)-1-(4-aminopirimidin-2-il)piperidin-3-il]-1-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-3-ciclopropilurea	LC-MS: m/z = 419,2 (M+H)1H RMN: 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,63 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 2H), 6,96 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,48 – 4,38 (m, 4H), 3,71 (ddd, J = 15,4, 8,0, 4,0 Hz, 1H), 3,33 (s, 1H), 2,85 (dd, J = 13,1, 11,1 Hz, 1H), 2,58 – 2,50 (m, 1H), 2,20 (qd, J = 12,5, 4,0 Hz, 1H), 1,89 (dd, J = 38,9, 12,5 Hz, 2H), 1,64 – 1,52 (m, 1H), 0,96 (dd, J = 8,2, 5,6 Hz, 2H), 0,78 (s, 2H).
<u>375</u>	 3-[(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-(5-hidroxipiridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z = 434,2 1H RMN: 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,59 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,38 (q, J = 15,7 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 11,6 Hz, 3H), 3,35 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,58 – 2,48 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,25 – 2,13 (m, 1H), 1,94 (dd, J = 33,2, 11,8 Hz, 2H), 1,73 – 1,57 (m, 1H), 0,96 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 0,75 (dd, J = 32,5, 9,2 Hz, 2H).

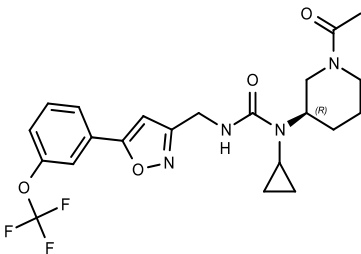
376	 3-[(4-ciano-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z = 410,3 (M+H)1H RMN: 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,76 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,67 (dd, J = 15,7, 7,9 Hz, 1H), 3,41 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 13,0, 10,8 Hz, 1H), 2,63 – 2,56 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,29 (dt, J = 12,7, 8,9 Hz, 1H), 1,90 (dd, J = 28,7, 13,1 Hz, 2H), 1,57 (q, J = 13,1 Hz, 1H), 0,96 (dt, J = 9,4, 6,7 Hz, 2H), 0,86 – 0,77 (m, 2H).
377	 3-[(4-ciano-2-fluoro-5-metilfenil)metil]-1-ciclopropil-1-[(3R)-1-(5-hidroxipiridazin-3-il)piperidin-3-il]urea	LC-MS: m/z = 425,2 (M+H)1H RMN: 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,58 (s, 1H), 7,43 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,53 – 4,39 (m, 2H), 3,80 (t, J = 11,8 Hz, 3H), 3,37 (s, 1H), 2,93 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,60 – 2,53 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,19 (dd, J = 12,2, 8,7 Hz, 1H), 1,94 (dd, J = 35,5, 12,7 Hz, 2H), 1,68 (t, J = 13,1 Hz, 1H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 0,79 (dd, J = 28,2, 9,6 Hz, 2H).

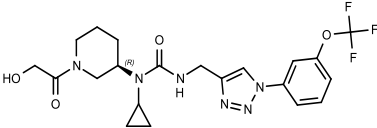
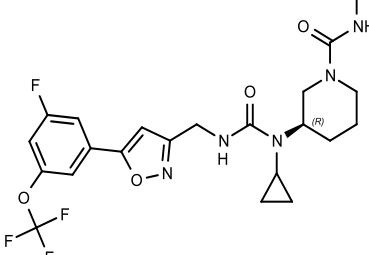
Ejemplos 378-400 incluidos en la tabla a continuación se prepararon adaptando los Procedimientos Generales experimentales W, X, o Y enumerados a continuación de la tabla:

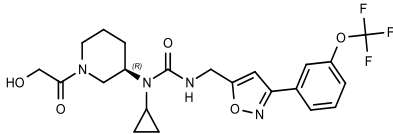
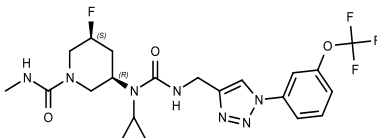
<u>Ejemplo</u>	Procedi miento	Estructura	Nombre y Datos
-----------------------	---------------------------	-------------------	-----------------------

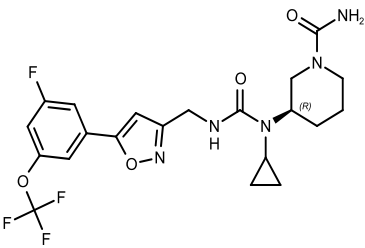
<u>378</u>	W		(3R,5S)-3-{{1-ciclopipil[({5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il}metil)carbamoil]amino}-5-fluoropiperidin-1-carboxamida LC-MS: m/z = 486,2 (M+H) 1H RMN: ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,60 – 4,52 (m, 1H), 4,49 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,43 (dd, J = 10,4, 5,3 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,73 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,24 – 3,16 (m, 1H), 2,73 – 2,65 (m, 1H), 2,57 (ddd, J = 10,4, 6,8, 3,9 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,33 – 2,26 (m, 1H), 0,97 (dd, J = 6,5, 2,9 Hz, 2H), 0,85 – 0,78 (m, 2H).
<u>379</u>	X		1-ciclopipil-1-[(3R)-1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-il]-3-({5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il}metil)urea LC-MS: m/z = 483,1 (M+H) 1H RMN: ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,07 – 6,98 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,52

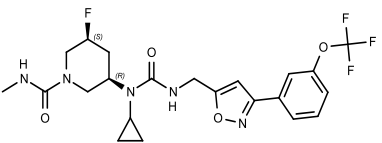
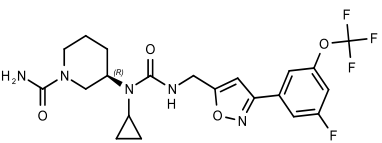
			– 4,41 (m, 3H), 4,25 (q, J = 15,4 Hz, 2H), 3,67 (dd, J = 39,4, 25,9 Hz, 2H), 3,18 (dd, J = 30,3, 18,5 Hz, 1H), 2,96 – 2,48 (m, 2H), 2,20 (dd, J = 12,8, 3,8 Hz, 1H), 2,03 – 1,78 (m, 2H), 1,61 – 1,44 (m, 1H), 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 0,87 – 0,73 (m, 2H).
<u>380</u>	Y		1-[(3R,5S)-1-acetil-5-fluoropiperidin-3-il]-1-ciclopropil-3-({ 1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il} metil)urea LC-MS: m/z = 485,1 (M+H) 1H RMN: ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,92 – 7,81 (m, 2H), 7,69 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 15,2, 9,7 Hz, 1H), 4,79 – 4,59 (m, 1H), 4,53 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,49 – 4,33 (m, 1H), 4,13 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,26 (s, 1H), 3,17 – 2,92 (m, 1H), 2,59 – 2,50 (m, 2H), 2,45 – 2,26 (m, 2H), 2,12 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,96 (dd, J = 16,5, 5,2 Hz, 2H), 0,88 – 0,71 (m, 2H).
<u>381</u>	X		(3R,5S)-3-{1-ciclopropil[({5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il} metil)carbamoil]amino}-5-fluoro-N-metilpiperidin-1-carboxamida LC-MS: m/z = 500,3 (M+H) 1H

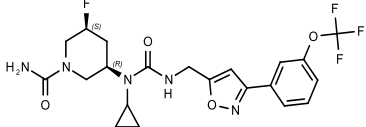
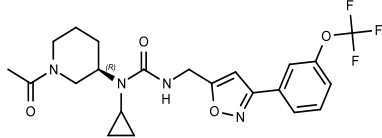
			RMN: ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,53 (dd, J = 10,4, 5,3 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,45 – 4,37 (m, 1H), 4,29 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,71 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 3,18 – 3,12 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,68 – 2,63 (m, 1H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 2,39 – 2,33 (m, 1H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 0,97 (dd, J = 6,6, 2,3 Hz, 2H), 0,84 – 0,79 (m, 2H).
<u>382</u>	X		1-[(3R)-1-acetilpiperidin-3-il]-1-ciclopropil-3-(5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il)metil)urea LC-MS: m/z = 467,2 (M+H) 1H RMN: ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,52 – 4,45 (m, 3H), 3,86 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,81 – 3,74 (m, 0,5H), 3,59 – 3,46 (m, 0,5H), 3,35 (s, 0,5H), 3,14 – 2,96 (m, 1H), 2,56 (td, J = 6,6, 3,4 Hz, 0,5H), 2,50 (ddd, J = 16,1, 9,7, 2,9 Hz, 1H), 2,26 – 2,13 (m, 1H), 2,10 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,94 (dd, J = 28,4, 11,9 Hz, 1H), 1,87 – 1,76 (m, 1H), 1,62 – 1,40 (m, 1H), 0,95 (ddd, J = 17,4, 8,7, 5,5

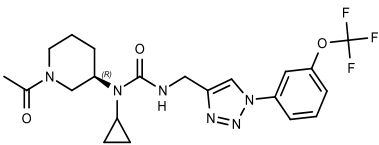
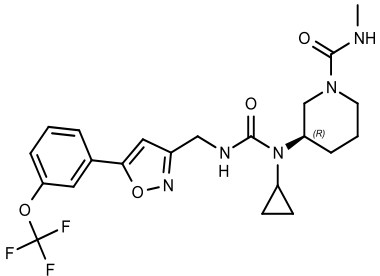
			Hz, 2H), 0,87 – 0,73 (m, 2H).
<u>383</u>	Y		1-ciclopropil-1-[(3R)-1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-il]-3-({1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metil)urea LC-MS: m/z = 483,2 (M+H) 1H RMN: ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (s, 1H), 7,94 – 7,74 (m, 2H), 7,68 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,46 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,35 – 4,12 (m, 2H), 3,79 – 3,54 (m, 2H), 3,19 (dd, J = 39,2, 12,0 Hz, 1H), 2,63 (dd, J = 89,0, 78,0 Hz, 2H), 2,17 (dd, J = 12,7, 8,9 Hz, 1H), 2,01 – 1,76 (m, 2H), 1,59 – 1,41 (m, 1H), 0,94 (s, 2H), 0,78 (d, J = 15,8 Hz, 2H).
<u>384</u>	X		(3R)-3-{1-ciclopropil[({5-[3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il}metil)carbamoil]amino}-N-metilpiperidin-1-carboxamida LC-MS: m/z = 500,1 (M+H) 1H RMN: ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,65 (dd, J = 8,9, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,48 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,03 – 3,80 (m, 2H), 3,72 – 3,58 (m, 1H), 3,14 (t, J=12,0Hz, 1H),

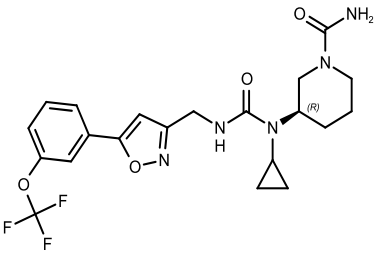
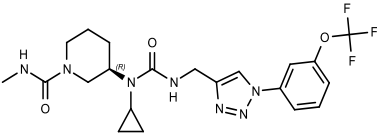
			2,74–2,56 (m,4H), 2,55–2,48 (m,1H), 2,16–2,00 (m,1H), 1,91 (d, J=12,0Hz,1H), 1,75 (d, J=13,4Hz,1H), 1,58–1,42(m,1H),1,01–0,85(m,2H), 0,80(dd,J=5,3, 3,4 Hz, 2H).
<u>385</u>	W		1-ciclopropil-1-[(3R)-1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-il]-3-({3-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-5-il} metil)urea LC-MS: m/z = 483,2 (M+H) 1H RMN: ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 – 7,08 (m, 1H), 6,72 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 33,8, 8,0 Hz, 3H), 4,32 – 4,13 (m, 2H), 3,77 – 3,52 (m, 2H), 3,29 – 3,08 (m, 1H), 2,98 – 2,46 (m, 2H), 2,18 (td, J = 12,6, 4,0 Hz, 1H), 2,02 – 1,76 (m, 2H), 1,60 – 1,42 (m, 1H), 0,96 (dd, J = 13,7, 6,4 Hz, 2H), 0,88 – 0,69 (m, 2H).
<u>386</u>	Y		(3R,5S)-3-{1-ciclopropil[({1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il} metil)carbamoil]amino}-5-fluoro-N-metilpiperidin-1-carboxamida LC-MS: m/z = 500,2 (M+H) 1H RMN: ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,43 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 12,0, 3,9 Hz, 2H),

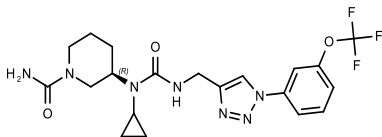
			LC-MS: m/z = 500,2 (M+H) 1H RMN: ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,69 – 7,59 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,53 (t, J = 10,9 Hz, 2H), 3,99 – 3,87 (m, 2H), 3,70 – 3,58 (m, 1H), 3,19 – 3,09 (m, 1H), 2,69(d,J=4,9Hz,3H),2,63(dd,J=13,1,2,6 Hz,1H),2,53(ddd,J=10,5,6,6,3,7Hz,1H),2,11(qd,J=12,6,4,0Hz,1H),1,90(d,J=12,0Hz,1H),1,75(d,J=13,1Hz,1H),1,57–1,42(m,1H), 1,02 – 0,90 (m, 2H), 0,85 – 0,72 (m, 2H).
<u>389</u>	X		(3R)-3-{1-ciclopil[(5-[3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il} metil)carbamoil]amino}piperidin-1-carboxamida LC-MS: m/z = 486,2 (M+H) 1H RMN: ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,65 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,52 – 4,43 (m, 2H), 4,04 – 3,88 (m, 2H), 3,73 – 3,60 (m, 1H), 3,25 – 3,15 (m, 1H), 2,75 – 2,63 (m, 1H), 2,57 – 2,49 (m, 1H), 2,20 – 2,05 (m, 1H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,83 – 1,71 (m, 1H), 1,61 – 1,43 (m, 1H), 0,99 – 0,90 (m, 2H), 0,84 – 0,74 (m, 2H).

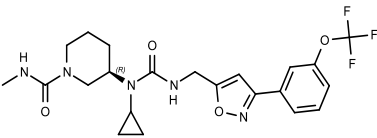
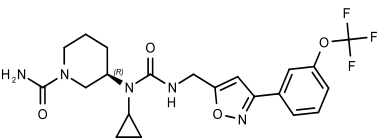
<u>390</u>	W		(3R,5S)-3-{1-ciclopropil[(3-{3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-5-il}metil)carbamoil]amino}-5-fluoro-N-metilpiperidin-1-carboxamida LC-MS: m/z = 500,2 (M+H) 1H RMN: ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,50 (dd, J = 10,4, 5,3 Hz, 1H), 4,40 (td, J = 10,4, 5,1 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,69 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 3,18 – 3,11 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,68 – 2,62 (m, 1H), 2,56 (ddd, J = 10,5, 6,8, 3,9 Hz, 1H), 2,39 – 2,32 (m, 1H), 2,32 – 2,21 (m, 1H), 0,97 (t, J=6,0Hz,2H),0,82(d,J=3,5Hz,2H).
<u>391</u>	W		(3R)-3-{1-ciclopropil[(3-{3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-5-il}metil)carbamoil]amino}piperidin-1-carboxamida LC-MS: m/z = 486,2 (M+H) 1H RMN: ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,68 – 7,60 (m, 2H), 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,54 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 14,6 Hz, 2H), 3,66 (ddd, J = 11,7, 7,9, 4,1 Hz, 1H), 3,23 – 3,15 (m, 1H), 2,68

			(dd, J = 12,8, 10,7 Hz, 1H), 2,58 – 2,51 (m, 1H), 2,12 (qd, J = 12,6, 4,0 Hz, 1H), 1,91 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,76 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,59 – 1,45 (m, 1H), 0,96 (dd, J = 8,8, 6,0 Hz, 2H), 0,83 – 0,76 (m, 2H).
<u>392</u>	W		(3R,5S)-3-{1-ciclopropil[(3-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-5-il}metil)carbamoil]amino}-5-fluoropiperidin-1-carboxamida LC-MS: m/z = 486,2 (M+H) 1H RMN: ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,60 – 4,50 (m, 3H), 4,48 – 4,37 (m, 1H), 4,30 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,77 – 3,64 (m, 1H), 3,18 (dd, J = 24,4, 12,6 Hz, 1H), 2,74 – 2,65 (m, 1H), 2,61 – 2,53 (m, 1H), 2,41 – 2,22 (m, 2H), 1,04 – 0,94 (m, 2H), 0,87 – 0,78 (m, 2H).
<u>393</u>	W		1-[(3R)-1-acetilpiperidin-3-il]-1-ciclopropil-3-(3-{3-(trifluorometoxi)fenil}-1,2-oxazol-5-il}metil)urea LC-MS: m/z = 467,1 (M+H)

<u>394</u>	Y		1-[(3R)-1-acetilpiperidin-3-il]-1-ciclopropil-3-(1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metil)urea LC-MS: m/z = 467,2 (M+H) 1H RMN: ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,92 – 7,81 (m, 2H), 7,68 (dd, J = 8,7, 7,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,49 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,89 – 3,82 (m, 1H), 3,77 (dt, J = 12,2, 3,9 Hz, 1H), 3,55 (tt, J = 12,0, 4,0 Hz, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,11 – 2,96 (m, 1H), 2,58 – 2,44 (m, 2H), 2,27 – 2,12 (m, 1H), 2,10 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,01 – 1,78 (m, 2H), 1,60 – 1,40 (m, 1H), 1,01 – 0,89 (m, 2H), 0,86 – 0,71 (m, 2H).
<u>395</u>	W		(3R)-3-{1-ciclopropil[(5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il}metil)carbamoil]amino}-N-metilpiperidin-1-carboxamida LC-MS: m/z = 482,1 (M+H) 1H RMN: ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,93 (dd, J = 24,8, 12,3 Hz, 2H), 3,70 – 3,61 (m, 1H), 3,18 – 3,11 (m,

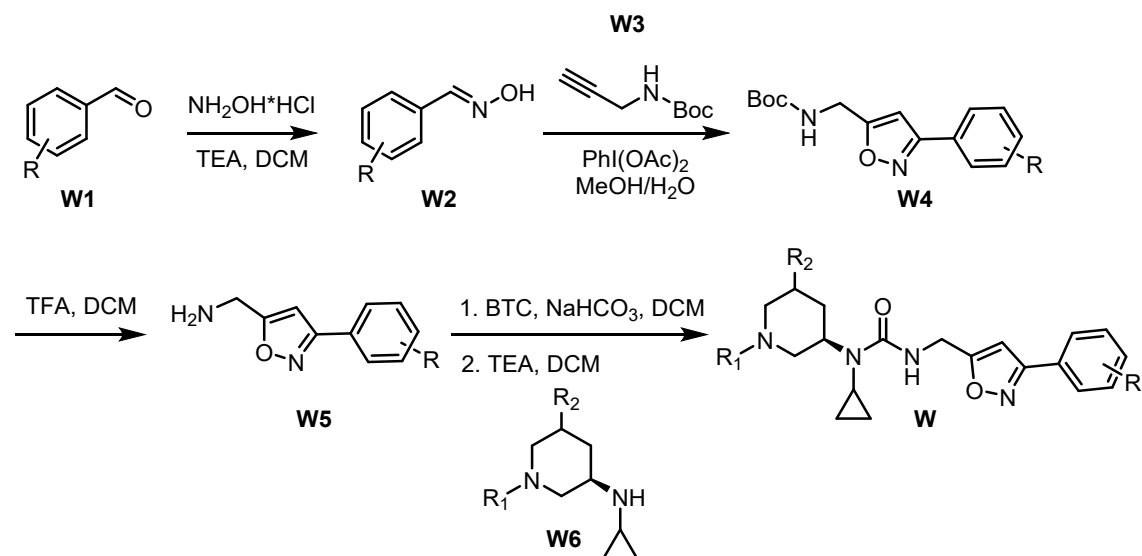
			1H),2,70(d,J=5,5Hz,3H), 2,65 (dd,J=13,2,10,6Hz,1H),2,56–2,50 (m,1H),2,19–2,07(m,1H), 1,91 (d,J=12,1Hz,1H),1,76(d,J=13,3Hz,1H), 1,55–1,45(m,1H),0,94 (dt, J=10,0,5,7Hz,2H), 0,85– 0,75 (m, 2H).
<u>396</u>	W	 LC-MS: m/z = 468,1 (M+H) 1H RMN: ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,48 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 4,03 – 3,89 (m, 2H), 3,72 – 3,62 (m, 1H), 3,22 – 3,12 (m, 1H), 2,68 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,57 – 2,50 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,92 (dd, J = 8,4, 4,0 Hz, 1H), 1,79 – 1,73 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 0,95 (m, 2H), 0,81 (d, J = 3,5 Hz, 2H).	(3R)-3-{1-ciclopropil[(5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il}metil)carbamoil]amino}piperidin-1-carboxamida
<u>397</u>	Y	 LC-MS: m/z = 482,0 (M+H) 1H RMN: ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,43 (s,	(3R)-3-{1-ciclopropil[(1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metil)carbamoil]amino}-N-metilpiperidin-1-carboxamida

			1H), 7,92 – 7,81 (m, 2H), 7,69 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 1H), 6,98 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 3,91 (ddd, J = 15,1, 12,6, 6,8 Hz, 2H), 3,66 (tt, J = 11,8, 4,0 Hz, 1H), 3,16 – 3,09 (m, 1H), 2,75 – 2,58 (m, 4H), 2,55 – 2,47 (m, 1H), 2,09 (tt, J = 12,5, 6,3 Hz, 1H), 1,90 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,75 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,56 – 1,43 (m, 1H), 0,98 – 0,87 (m, 2H), 0,84 – 0,73 (m, 2H).
<u>398</u>	Y	 LC-MS: m/z = 468,0 (M+H) 1H RMN: 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,43 (s, 1H), 7,93 – 7,80 (m, 2H), 7,68 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 1H), 4,52 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 3,94 (dd, J = 24,0, 13,0 Hz, 2H), 3,74 – 3,62 (m, 1H), 3,22 – 3,12 (m, 1H), 2,72 – 2,62 (m, 1H), 2,55 – 2,48 (m, 1H), 2,18 – 2,03 (m, 1H), 1,90 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,76 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,58 – 1,44 (m, 1H), 1,00 – 0,89 (m, 2H), 0,82 – 0,71 (m, 2H).	(3R)-3-{1-ciclopropil[({1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metil)carbamoil] amino}piperidin-1-carboxamida LC-MS: m/z = 468,0 (M+H) 1H RMN: 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,43 (s, 1H), 7,93 – 7,80 (m, 2H), 7,68 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 1H), 4,52 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 3,94 (dd, J = 24,0, 13,0 Hz, 2H), 3,74 – 3,62 (m, 1H), 3,22 – 3,12 (m, 1H), 2,72 – 2,62 (m, 1H), 2,55 – 2,48 (m, 1H), 2,18 – 2,03 (m, 1H), 1,90 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,76 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,58 – 1,44 (m, 1H), 1,00 – 0,89 (m, 2H), 0,82 – 0,71 (m, 2H).

<u>399</u>	W		(3R)-3-{1-ciclopropil[(3-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-5-il} metil)carbamoil]amino}-N-metilpiperidin-1-carboxamida LC-MS: m/z = 482,0 (M+H) 1H RMN: ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,60 – 4,45 (m, 2H), 4,00 – 3,84 (m, 2H), 3,71 – 3,56 (m, 1H), 3,13 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,73 – 2,60 (m, 4H), 2,57 – 2,48 (m, 1H), 2,19 – 2,03 (m, 1H), 1,96 – 1,86 (m, 1H), 1,75 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,57 – 1,42 (m, 1H), 1,00 – 0,90 (m, 2H), 0,83 – 0,73 (m, 2H).
<u>400</u>	W		(3R)-3-{1-ciclopropil[(3-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-5-il} metil)carbamoil]amino}piperidin-1-carboxamida LC-MS: m/z = 468,2 (M+H) 1H RMN: ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,86 – 7,77 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 – 7,31 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,59 – 4,44 (m, 2H), 4,05 – 3,84 (m, 2H), 3,72 – 3,56 (m, 1H), 3,24 – 3,14 (m, 1H), 2,75 – 2,61 (m, 1H), 2,58 – 2,48 (m, 1H), 2,22 – 2,05 (m,

			1H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,81 – 1,68 (m, 1H), 1,61 – 1,45 (m, 1H), 1,03 – 0,90 (m, 2H), 0,88 – 0,75 (m, 2H).
--	--	--	---

Procedimiento General W:



Paso 1: Síntesis de W2

- 5 A una mezcla del aldehído apropiado **W1** (1 eq.) y clorhidrato de hidroxilamina (1,1 eq.) en se agregó DCM TEA (1,1 eq.) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 45 minutos. La mezcla luego se diluyó con agua y se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar bajo presión reducida para dar el compuesto crudo
- 10 **W2** que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

Paso 2: Síntesis de W4

- A una mezcla de **W2** (1 eq.) y **W3** (1 eq.) en $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (4:1, V/V) se agregó [Bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (1,3 eq.) a 0 °C bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna (elución con PE/EtOAc) para dar el compuesto **W4**.
- 15

- 20 **Paso 3: Síntesis de W5**

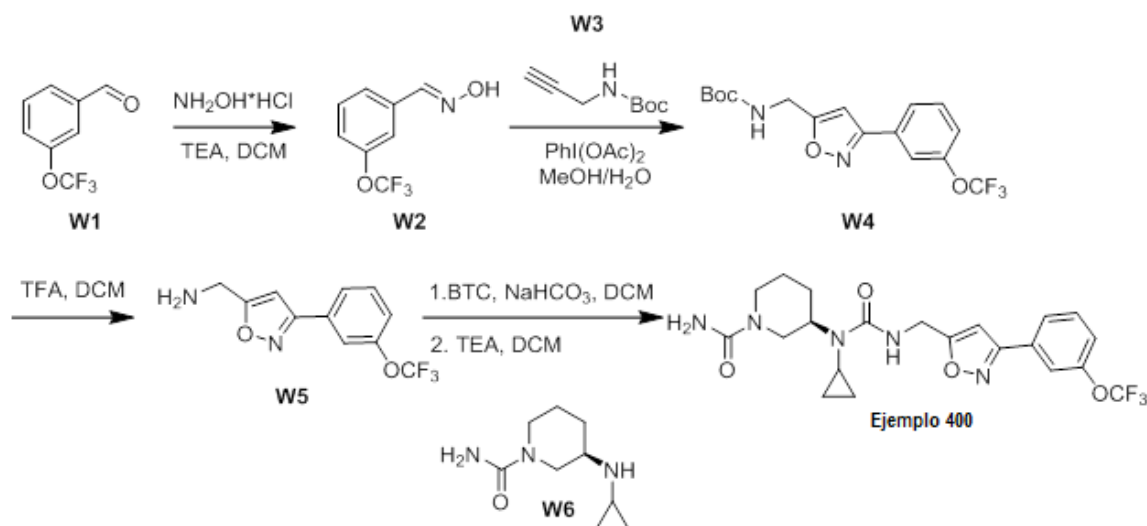
Se agregó **W4** (1 eq.) por goteo a una mezcla de TFA/DCM (1:4, V/V) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla luego se concentró hasta secar bajo presión reducida para dar el compuesto crudo **W5** que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

5

Paso 4: Síntesis de W

A una mezcla de **W5** (1 eq.) y NaHCO₃ (3 eq.) en DCM se agregó una solución de trifosgeno (0,5 eq.) por goteo en DCM a -30 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, luego se agregó una mezcla de **W6** (1 eq.) y TEA (3 eq.) en DCM anhidro por goteo a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, luego la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar. El residuo se purificó via HPLC prep. para dar el compuesto puro **W**.

15 *Síntesis del Ejemplo 400:*



Paso 1: Síntesis de W2

A una solución de **W1** (1,0 g, 5,26 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (402 mg, 5,79 mmol) en DCM (25 ml) se agregó TEA (586 mg, 5,79 mmol) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de N₂, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 45 minutos. La mezcla luego se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con DCM (25 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar bajo presión reducida para dar el compuesto crudo **W2** (950 mg, 88,05%

20

de rendimiento) que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. LC/MS (ESI) m/z: 206 (M+H)⁺.

Paso 2: Síntesis de W4

- 5 A una mezcla de **W2** (950 mg, 4,63 mmol) y **W3** (719 mg, 4,63 mmol) en MeOH (40 ml) y H₂O (10 ml) se agregó [Bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (2,59 g, 6,02 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de N₂, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla luego se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron
- 10 hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna (eluida con EtOAc 10~50% en PE) para dar el compuesto puro **W4** (390 mg, 23,50% de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z: 359 (M+H)⁺.

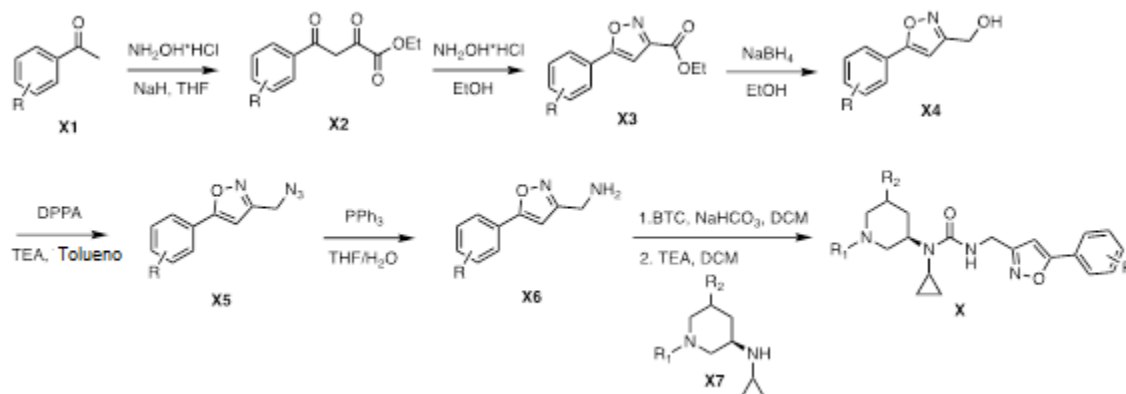
Paso 3: Síntesis de W5

- 15 A una mezcla de **W4** (390 mg, 1,09 mmol) en DCM (4 ml) se agregó TFA (1 ml) a 0 °C bajo atmósfera de N₂, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla luego se concentró hasta secar bajo presión reducida para dar el producto crudo **W5** (550 mg) que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. LC/MS (ESI) m/z: 259 (M+H)⁺.

20 Paso 4: Síntesis de 400

- Una solución de trifosgeno (35 mg, 0,54 mmol) en DCM (2 ml) se agregó por goteo a -30 °C bajo N₂ atmósfera a una solución de **W5** crudo (60 mg, 0,232 mmol) y NaHCO₃ (59 mg, 0,697 mmol) en DCM (5 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Luego se agregó una mezcla de **W6** (43 mg, 0,232 mmol) y TEA (71 mg, 0,697 mmol) en DCM anhidro (5
- 25 ml) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de N₂, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla luego se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (10 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se lavaron con salmuera (12 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar. El residuo se purificó via HPLC prep. para dar **400** (22 mg, 20,25 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS: m/z 468 (M+H)⁺.
- 30 ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,86 – 7,77 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 – 7,31 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,59 – 4,44 (m, 2H), 4,05 – 3,84 (m, 2H), 3,72 – 3,56 (m, 1H), 3,24 – 3,14 (m, 1H), 2,75 – 2,61 (m, 1H), 2,58 – 2,48 (m, 1H), 2,22 – 2,05 (m, 1H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,81 – 1,68 (m, 1H), 1,61 – 1,45 (m, 1H), 1,03 – 0,90 (m, 2H), 0,88 – 0,75 (m, 2H).

Procedimiento General X:



5 Paso 1: Síntesis de X2

A una solución de **X1** (1 eq.) y oxalato de dietilo (1,1 eq.) en THF anhidro se agregó NaH (1,1 eq.) a 0 °C bajo atmósfera de N₂, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla luego se fraguó con agua y se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar bajo presión reducida para dar el compuesto crudo **X2** que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

Paso 2: Síntesis de X3

Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (2,5 eq.) a una solución de **X2** (1 eq.) en EtOH, y la mezcla resultante se agitó a 80 °C por 2 horas bajo atmósfera de N₂. Luego de enfriar, la mezcla se concentró hasta secar bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna (eluida con PE/EtOAc) para dar el compuesto **X3**.

Paso 3: Síntesis de X4

A una solución del compuesto **X3** (1 eq.) en EtOH se agregó NaBH₄ (2,5 eq.) a 0 °C por porciones, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla luego se fraguó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna (eluida con PE/EtOAc) para dar el compuesto **X4**.

Paso 4: Síntesis de X5

Se agregaron TEA (2 eq.) y DPPA (1,2 eq.) a una solución del compuesto **X4** (1 eq.) en tolueno, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 20 horas bajo atmósfera de N₂. La mezcla luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar bajo presión reducida para dar el producto crudo **X5** que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

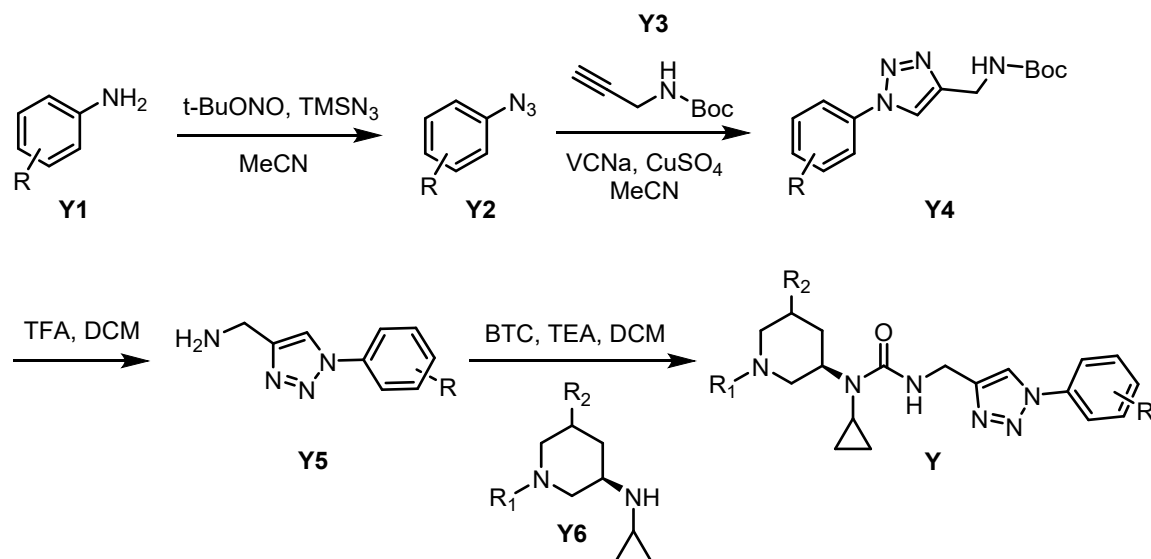
Paso 5: Síntesis de X6

Se agregó PPh₃ (2 eq.) a una mezcla de **X5** (1 eq.) en THF/H₂O (4:1, V/V), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 17 horas bajo atmósfera de N₂. La mezcla luego se diluyó con HCl 2N (ac.) y se lavó con MTBE. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc dos veces luego de ajustar el pH a 8 con solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar bajo presión reducida para dar el producto crudo **X6** que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

Paso 6: Síntesis de X

A una mezcla de **X6** (1 eq.) y NaHCO₃ (3 eq.) en DCM anhidro se agregó una solución de trifosgeno (0,5 eq.) en DCM por goteo a -30 °C bajo atmósfera de N₂, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Luego se agregó una mezcla de **X7** (1 eq.) y TEA (3 eq.) en DCM anhidro por goteo a 0 °C bajo atmósfera de N₂, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla luego se diluyó con agua y se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar. El residuo se purificó via HPLC prep. para dar el compuesto **X**.

Procedimiento General Y:



Paso 1: Síntesis de Y2

A una solución de **Y1** (1 eq.) en MeCN se agregó t-BuONO (1,2 eq.) y TMSN₃ (1,2 eq.) a 0 °C por goteo bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. Luego de que la TLC indicó el consumo completo del material de partida, la solución de **Y2** en MeCN se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

Paso 2: Síntesis de Y 4

A una mezcla de **Y3** (1,2 eq.), ascorbato de sodio (0,2 eq.) y CuSO₄ (0,2 eq.) en MeCN se agregó una solución de **Y2** (1 eq.) en MeCN a 0 °C por goteo bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo atmósfera de N₂. Luego la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna (eluida con PE/EtOAc) para dar **Y4**.

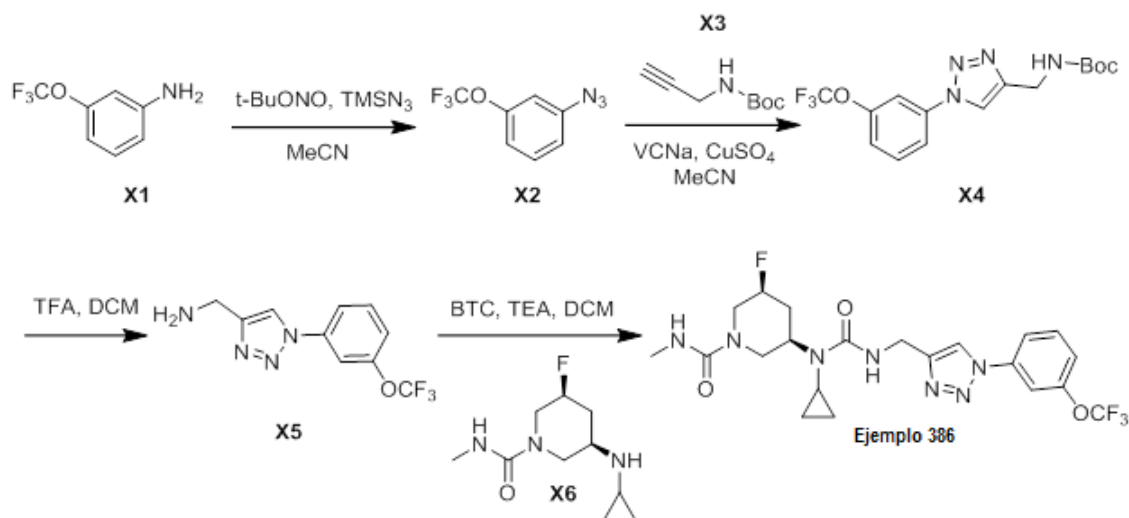
Paso 3: Síntesis de Y5

Se agregó **Y4** (1 eq.) a una mezcla de TFA en DCM (1:3, V/V) a 0 °C por goteo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 mins. Luego la mezcla se concentró hasta secar. El residuo se disolvió en EtOAc, se neutralizó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo **5** que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

Paso 4: Síntesis de Y7

A una mezcla de **Y5** (1,0 eq.) y **Y6** (1,0 eq.) en DCM se agregó TEA (3,0 eq.) y una solución de BTC (0,5 eq.) en DCM a -78 °C por goteo bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. Luego la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para dar **Y7**.

Síntesis del Ejemplo 386:



Paso 1: Síntesis de Y2

A una solución de **Y1** (3,0 g, 16,95 mmol) en MeCN (30 ml) se agregó t-BuONO (2,10 g, 20,34 mmol) y TMSN₃ (2,34 g, 20,34 mmol) a 0 °C por goteo bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. Luego de que la TLC indicó el consumo completo del material de partida, la solución de **Y2** en MeCN se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

Paso 2: Síntesis de Y4

A una mezcla de **Y3** (3,15 g, 20,34 mmol), ascorbato de sodio (810 mg, 4,07 mmol) y CuSO₄ (650 mg, 4,07 mmol) en MeCN (20 ml) se agregó una mezcla de **Y2** en MeCN (30 ml) a 0 °C por goteo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo atmósfera de N₂. Luego la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (40 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna (eluida

con PE/EtOAc= 100:0 a 3:2) para dar **Y4** puro (2,3 g, 37,80% de rendimiento). LC/MS (ESI) m/z: 359 (M+H)⁺.

Paso 3: Síntesis de Y5

5 A una solución de **Y4** (80 mg, 0,223 mmol) en DCM (6 ml) se agregó TFA (2 ml) a 0 °C por goteo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 mins. Luego la mezcla se concentró hasta secar. El residuo se disolvió en EtOAc (4 ml), se neutralizó con NaHCO₃ acuoso a pH=8. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener **Y5**
10 crudo (55 mg, 96,49% de rendimiento) que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LC/MS (ESI) m/z: 259 (M+H)⁺.

Paso 4: Síntesis del Ejemplo 386

A una mezcla de **Y5** (55 mg ,0,212 mmol) e **Y6** (46 mg ,0,212 mmol) en DCM (5 ml) se agregó
15 TEA (64 mg, 0,636 mmol) y una solución de BTC (31 mg, 0,106 mmol) en DCM(1 ml) a -78 °C por goteo bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. Luego la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta secar. El residuo se purificó via HPLC prep. para dar **386** (15 mg, 9,74 % de
20 rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z: 500 (M+H)⁺ . ¹HRMN (400 MHz, MeOD) δ 8,43 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 12,0, 3,9 Hz, 2H), 7,69 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,52 – 4,47 (m, 1H), 4,44 – 4,36 (m, 1H), 4,29 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,71 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 3,18 – 3,08 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,68 – 2,62 (m, 1H), 2,57 – 2,51 (m, 1H), 2,38 – 2,31 (m, 1H), 2,30 – 2,19 (m, 1H), 0,99 – 0,91 (m, 2H), 0,83 – 0,76 (m, 2H).

25

Compuestos representativos seleccionados de los precedentes se ensayaron en el ensayo de transporte de isoleucina descrito en el Ejemplo 1. Los resultados están tabulados en la FIG. 2 y FIG. 3.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

30 Todas las publicaciones de patentes y solicitudes de patentes de los Estados Unidos citadas en la presente se incorporan a modo de referencia.

EQUIVALENTES

Los expertos en el arte reconocerán, o podrán determinar utilizando solamente

experimentación de rutina, muchos equivalentes a las formas de realización específicas de la invención descrita en la presente. Se pretende que dichos equivalentes queden comprendidos por las reivindicaciones a continuación.