

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 797**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)
C07D 405/04	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)
C07D 413/06	(2006.01)
C07D 211/14	(2006.01)
C07D 211/26	(2006.01)
C07D 211/96	(2006.01)
A61K 31/445	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.02.2015 PCT/US2015/015600**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2015 WO15123408**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2015 E 15707004 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 3105219**

54 Título: **Ciclopropilaminas como inhibidores de LSD1**

30 Prioridad:

13.02.2014 US 201461939520 P
08.10.2014 US 201462061280 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.06.2018

73 Titular/es:

INCYTE CORPORATION (100.0%)
1801 Augustine Cut-Off
Wilmington, DE 19803, US

72 Inventor/es:

WU, LIANGXING;
HE, CHUNHONG;
QIAN, DING-QUAN;
SHEN, BO;
WANG, XIAOZHAO;
YAO, WENQING;
COURTER, JOEL, R. y
ZHANG, FENGLI

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 672 797 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Ciclopropilaminas como inhibidores de LSD1

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a inhibidores de enzimas, que modulan selectivamente la desmetilasa, y los usan para la misma. Las realizaciones particulares contemplan compuestos e indicaciones de enfermedad susceptibles de tratamiento por modulación de desmetilasa-1 específica de lisina (LSD1).

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Las modificaciones epigenéticas pueden afectar la variación genética pero, cuando se desregulan, también pueden contribuir al desarrollo de diversas enfermedades (Portela, A. y M. Esteller, Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol*, 2010. 28 (10): p.1057-68; Lund, A.H. y M. van Lohuizen, Epigenetics and cancer. *Genes Dev*, 2004. 18 (19): páginas 2315-35). Recientemente, en profundidad los estudios de genómica del cáncer han descubierto que muchos genes reguladores epigenéticos a menudo están mutados o que su propia expresión es anormal en una variedad de cánceres (Dawson, M.A. y T. Kouzarides, Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell*, 2012. 150 (1): páginas 12-27; Waldmann, T. y R. Schneider, Targeting histone modifications-epigenetics in cancer. *Curr Opin Cell Biol*, 2013. 25 (2): páginas 184-9; Shen, H. y P.W. Laird, Interplay between the cancer genome and epigenome. *Cell*, 2013. 153 (1): p. 38-55). Esto implica que los reguladores epigenéticos funcionan como controladores del cáncer o son permisivos para la tumorigénesis o la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, los reguladores epigenéticos desregulados son objetivos terapéuticos atractivos.

15

20

25

30

35

40

45

[0003] Una enzima particular que está asociada con enfermedades humanas es la desmetilasa-1 específica de lisina (LSD1), la primera histona de desmetilasa descubierta (Shi, Y., y col., Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. 2004. 119 (7): páginas 941-53). Consiste de tres dominios principales: el SWIRM N-terminal que funciona en la dirección del nucleosoma, estando el dominio de la torre involucrado en la interacción proteína-proteína, como co-represor transcripcional, co-represor del factor de transcripción silenciador RE1 (CoREST), y finalmente el dominio catalítico terminal C cuya secuencia y estructura comparten homología con oxidasas de monoamino dependientes (FAD) de dinucleótido de adenina de flavina (es decir, MAO-A y MAO-B) (Forneris, F., et al., Structural basis of LSD1-CoREST selectivity in histone H3 recognition. *J Biol Chem*, 2007. 282 (28): p. 20070-4; Anand, R. y R. Marmorstein, Structure and mechanism of lysine-specific demethylase enzymes. *J Biol Chem*, 2007. 282 (49): p.335425-9; Stavropoulos, P., G. Blobel y A. Hoelz, Crystal structure and mechanism of human lysine-specific demethylase-1. *Nat Struct Mol Biol*, 2006. 13 (7): p.626-32; Chen, Y., et al., Crystal structure of human histone lysine-specific demethylase 1 (LSD1). *Proc Natl Acad Sci EE.UU.*, 2006. 103 (3 8): p. 13956-61). LSD1 también comparte un grado justo de homología con otra desmetilasa específica de lisina (LSD2) (Karytinos, A., et al., A novel mammalian flavin-dependent histone demethylase. *J Biol Chem*, 2009. 284 (26): página 17775-82). Aunque el mecanismo de acción bioquímico se conserva en dos isoformas, se cree que las especificidades del sustrato son distintas con una superposición relativamente pequeña. Las reacciones enzimáticas de LSD1 y LSD2 dependen del proceso redox de FAD y el requisito de un nitrógeno protonado en la lisina metilada se cree que limita la actividad de LSD1/2 a mono y di-metilado en la posición de 4 o 9 de la histona 3 (H3K4 o H3K9). Estos mecanismos hacen que LSD1/2 sea diferente de otras familias de histonas de desmetilasa (es decir, familia que contiene el dominio Jumonji) que pueden desmetilizar lisinas mono-, di- y tri-metiladas a través de reacciones dependientes de alfa-cetoglutarato (Kooistra, SM y K. Helin, Molecular mechanisms and potential functions of histone demethylases. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012. 13 (5): p. 297-311; Mosammamaparast, N. e Y. Shi, Reversal of histone methylation: biochemical and molecular mechanisms of histone demethylases. *Biochem*, 2010. 79: p. 155-79).

50

55

60

65

[0004] Las marcas de histonas metiladas en K3K4 y H3K9 generalmente están acopladas con activación y represión transcripcional, respectivamente. Como parte de los complejos correpresores (p. ej., CoREST), se ha informado que LSD1 desmetila H3K4 y reprime la transcripción, mientras que LSD1, en el complejo receptor hormonal nuclear (p. ej., receptor de andrógenos), puede desmetilizar H3K9 para activar la expresión génica (Metzger, E., et al., LSD1 desmetila las marcas de histonas represivas para promover la transcripción dependiente del receptor de andrógenos. *Nature*, 2005. 437 (7057): página 436-9; Kahl, P., et al., Androgen receptor coactivators lysine-specific histone demethylase 1 and four and a half LIM domain protein 2 predict risk of prostate cancer recurrence. *Cancer Res*, 2006. 66 (23): página 11341-7). Esto sugiere que la especificidad del sustrato de LSD1 puede determinarse por factores asociados, regulando así expresiones génicas alternativas de una manera dependiente del contexto. Además de las proteínas histónicas, LSD1 puede desmetilar las proteínas que no son histonas. Éstas incluyen p53 (Huang, J., et al., p53 is regulated by the lysine demethylase LSD1. *Nature*, 2007. 449 (7158): página 105-8), E2F (Kontaki, H. e I. Talianidis, Lysine methylation regulates E2F1-induced cell death, *Mol Cell*, 2010. 39 (1): página 152-60), STAT3 (Yang, J., y col., Reversible methylation of promoter-bound STAT3 by histone-modifying enzymes. *Proc Natl Acad Sci EE.UU.*, 2010. 107 (50): p 21499-504), Tat (Sakane, N., et al., Activation of HIV transcription by the viral Tat protein requires a demethylation step mediated by lysine-specific demethylase 1 (LSD1/KDM1). *PLoS Pathog*, 2011. 7 (8): p.e1002184) y la subunidad 1 de la fosforilasa de miosina (MYPT1) (Cho, HS, y col., Demethylation of RB regulator MYPT1 by histone demethylase LSD1 promotes cell cycle progression in cancer cells.

Cancer Res, 2011. 71 (3): páginas 655-60). Las listas de sustratos que no son histonas se cultivan con avances técnicos en estudios de proteómica funcional. Estos sugieren funciones oncogénicas adicionales de LSD1 más allá en la regulación de la remodelación de la cromatina. El LSD1 también se asocia con otros reguladores epigenéticos, como la ADN metiltransferasa 1 (DNMT1) (Wang, J., et al., The lysine demethylase LSD1 (KDM1) is required for maintenance of global DNA methylation. Nat Genet, 2009. 41 (1): p 125-9) y complejos de desacetilasas de histonas (HDAC) (Hakimi, MA, et al., A core-BRAF35 complex containing histone deacetylase mediates repression of neuronal-specific genes. Proc Natl Acad Sci EE.UU., 2002. 99 (11): página 7420-5; Lee, MG, et al., Functional interplay between histone demethylase and deacetylase enzymes. Mol Cell Biol, 2006. 26 (17): páginas 6395-402; Usted, A., et al., CoREST is an integral component of the CoREST- human histone deacetylase complex. Proc Natl Acad Sci EE.UU., 2001. 98 (4): página 1454-8). Estas asociaciones aumentan las actividades de DNMT o HDAC. Los inhibidores de LSD1 pueden, por lo tanto, potenciar los efectos de los inhibidores de HDAC o DNMT. De hecho, los estudios preclínicos ya han demostrado ese potencial (Singh, MM, et al., Inhibition of LSD1 sensitizes glioblastoma cells to histone deacetylase inhibitors. Neuro Oncol, 2011. 13 (8): p.894-903; Han, H., et al., Synergistic re-activation of epigenetically silenced genes by combinatorial inhibition of DNMTs and LSD1 in cancer cells. PLoS One, 2013. 8 (9): p. e75136).

[0005] Se ha informado que LSD1 contribuye a una variedad de procesos biológicos, que incluyen la proliferación celular, la transición epitelio-mesenquimal (EMT) y la biología de células madre (tanto de células madre embrionarias como de células madre de cáncer) o la autorregeneración y transformación celular de células somáticas (Chen, Y., et al., Lysine-specific histone demethylase 1 (LSD1): A potential molecular target for tumor therapy. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2012. 22 (1): p. 53-9; G., et al., Histone demethylase LSD1 regulates neural stem cell proliferation. Mol Cell Biol, 2010. 30 (8): p. 1997-2005; Adamo, A., MJ Barrero, y JC Izpisua Belmonte, LSD1 and pluripotency: a new player in the network. Cell Cycle, 2011. 10 (19): página 3215-6; Adamo, A., et al., LSD1 regulates the balance between self-renewal and differentiation in human embryonic stem cells. Nat Cell Biol, 2011. 13 (6): páginas 652-9). En particular, las células madre del cáncer o las células iniciadoras del cáncer tienen algunas propiedades de células madre pluripotentes que contribuyen a la heterogeneidad de las células cancerosas. Esta característica puede hacer que las células cancerosas sean más resistentes a las terapias convencionales, como la quimioterapia o la radioterapia, y luego desarrollar recurrencias después del tratamiento (Clevers, H., The cancer stem cell: premises, promises and challenges. Nat Med, 2011. 17 (3): páginas 313-9; Beck, B. y C. Blanpain, Unravelling cancer stem cell potential. Nat Rev Cancer, 2013. 13 (10): páginas 727-38). Se informó que LSD1 mantenía un fenotipo indiferenciado de células tumorales iniciadoras o cancerígenas en un espectro de cánceres (Zhang, X., y col., Pluripotent Stem Cell Protein Sox2 Confers Sensitivity to LSD1 Inhibition in Cancer Cells. Cell Rep, 2013. 5 (2): páginas 445-57; Wang, J., y col., Novel histone demethylase LSD1 inhibitors selectively target cancer cells with pluripotent stem cell properties. Cancer Res, 2011. 71 (23): páginas 7238-49). Las leucemias mieloides agudas (AML, por sus siglas en inglés) son un ejemplo de células neoplásicas que retienen algunas de sus células madre menos diferenciadas como el fenotipo o el potencial de las células madre leucémicas (LSC). El análisis de las células AML, incluidas las matrices de expresión génica y la inmunoprecipitación de cromatina con secuenciación de próxima generación (ChIP-Seq), reveló que LSD1 puede regular un subconjunto de genes implicados en múltiples programas oncogénicos para mantener LSC (Harris, WJ, et al., The histone demethylase KDM1A sustains the oncogenic potential of MLL-AF9 leukemia stem cells. Cancer Cell, 2012. 21 (4): p.473-87; Schenk, T., y col., Inhibition of the LSD1 (KDM1A) demethylase reactivates the all-trans- retinoic acid differentiation pathway in acute myeloid leukemia. Nat Med, 2012. 18 (4): páginas 605-11). Estos hallazgos sugieren un beneficio terapéutico potencial de los inhibidores de LSD1 dirigidos contra cánceres que tienen propiedades de células madre, como las AML.

[0006] La sobreexpresión de LSD1 se observa con frecuencia en muchos tipos de cáncer, incluyendo cáncer de vejiga, NSCLC, carcinoma de mama, cáncer ovárico, glioma, cáncer colorrectal, sarcoma que incluye condrosarcoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma y rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, cáncer de próstata, carcinoma esofágico de células escamosas y carcinoma papilar de tiroides. En particular, los estudios encontraron que la sobreexpresión de LSD1 se asoció significativamente con cánceres clínicamente agresivos, por ejemplo, cáncer de próstata recurrente, NSCLC, glioma, cáncer de mama, colon, ovario, carcinoma esofágico de células escamosas y neuroblastoma. En estos estudios, la caída de la expresión de LSD1 o el tratamiento con inhibidores moleculares pequeños de LSD1 dio como resultado una disminución de la proliferación de células cancerosas y/o la inducción de apoptosis. Véase, por ejemplo, Hayami, S., et al., La sobreexpresión de LSD1 contribuye a la carcinogénesis humana a través de la regulación de la cromatina en diversos cánceres. Int J Cancer, 2011. 128 (3): p. 574-86; Lv, T., et al., La sobreexpresión de LSD1 promueve la proliferación, la migración y la invasión en el cáncer de pulmón de células no pequeñas. PLoS One, 2012. 7 (4): p. e35065; Serce, N., et al., Expresión elevada de LSD1 (lisina específica de lisina 1) durante la progresión tumoral desde el carcinoma ductal preinvasivo hasta el carcinoma ductal invasivo. BMC Clin Pathol, 2012. 12: p. 13; Lim, S., et al., La desmetilasa específica de lisina 1 (LSD1) se expresa altamente en cánceres de mama ER-negativos y un biomarcador que predice una biología agresiva. Carcinogénesis, 2010. 31 (3): p. 512-20; Konovalov, S. e I. Garcia-Bassets, Análisis de los niveles de ARNm demetilasa específica de lisina 1 (LSD1) en tumores ováricos humanos y los efectos de inhibidores químicos de LSD1 en líneas celulares de cáncer ovárico. J Ovarian Res, 2013. 6 (1): p. 75; Sareddy, GR, et al., KDM1 es un nuevo objetivo terapéutico para el tratamiento de gliomas. Oncotarget, 2013. 4 (1): p. 18-28; Ding, J., et al., La modificación epigenética mediada por LSD1 contribuye a la proliferación y metástasis del cáncer de colon. Br J Cancer, 2013. 109 (4): p. 994-1003; Bennani-Baiti, IM, et al., La desmetilasa específica de lisina 1

(LSD1/KDM1A/AOF2/BHC110) se expresa y es un objetivo de fármaco epigenético en el condrosarcoma, el sarcoma de Ewing, el osteosarcoma y el rhabdomioma. Hum Pathol, 2012. 43 (8): p. 1300-7; Schulte, JH, et al., La demetilasa 1 específica de lisina se expresa fuertemente en el neuroblastoma poco diferenciado: implicaciones para la terapia. Cancer Res, 2009. 69 (5): p. 2065-71; Crea, F., et al., El papel emergente de la demetilasa de lisina de histona en el cáncer de próstata. Mol Cancer, 2012. 11: pag. 52; Suikki, HE, et al., Alteraciones genéticas y cambios en la expresión de las histonas desmetilasas en el cáncer de próstata. Prostate, 2010. 70 (8): p. 889-98; Yu, Y., et al., La alta expresión de la demetilasa 1 específica de la lisina se correlaciona con el mal pronóstico de los pacientes con carcinoma escamoso esofágico. Biochem Biophys Res Commun, 2013. 437 (2): p. 192-8; Kong, L., et al., Expresión inmunohistoquímica de RBP2 y LSD1 en el carcinoma papilar de tiroides. Rom J Morfol Embryol, 2013. 54 (3): p. 499-503.

[0007] Recientemente, se informó sobre la inducción de la expresión de CD86 inhibiendo la actividad de LSD1 (Lynch, JT, y col., Expresión de CD86 como biomarcador celular sustitutivo para la inhibición farmacológica de la demetilasa específica de histona demetilasa de la lisina 1. Anal Biochem, 2013. 442 (1): p.104-6). La expresión de CD86 es un marcador de la maduración de las células dendríticas (DC) que están involucradas en la respuesta inmune antitumoral. Notablemente, el CD86 funciona como un factor coestimulador para activar la proliferación de células T (Greaves, P. y JG Gribben, El papel de las moléculas de la familia B7 en la neoplasia hematológica. Blood, 2013. 121 (5): p 734-44; Chen, L y DB Flies, mecanismos moleculares de coestimulación y coinhibición de células T. Nat Rev Immunol, 2013. 13 (4): p. 227-42).

[0008] Además de desempeñar un papel en el cáncer, la actividad de LSD1 también se ha asociado con la patogénesis viral. En particular, la actividad de LSD1 parece estar relacionada con las replicaciones virales y las expresiones de los genes virales. Por ejemplo, LSD1 funciona como un coactivador para inducir la expresión génica a partir de los genes tempranos inmediatos virales de diversos tipos de virus del herpes, incluidos el virus del herpes simple (VHS), el virus varicela zóster (VZV) y el citomegalovirus humano del herpes β (Liang, Y., et al., Targeting the JMJD2 histone demethylases to epigenetically control herpesvirus infection and reactivation from latency. Sci Transl Med, 2013. 5 (167): página 167, 5; Liang, Y., et al., Inhibición de la histona demetilasa LSD1 bloquea la replicación lítica del virus de herpes alfa y la reactivación a partir de la latencia. Nat Med, 2009. 15 (11): páginas 1312-7). En este contexto, un inhibidor de LSD1 mostró actividad antiviral al bloquear la replicación viral y al alterar la expresión génica asociada al virus.

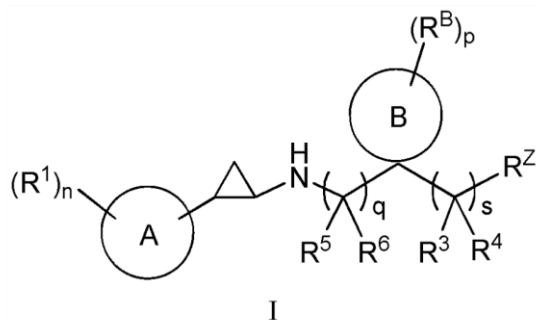
[0009] Estudios recientes también han demostrado que la inhibición de LSD1 mediante agotamiento genético o intervención farmacológica aumentó la expresión del gen de globina fetal en células eritroides (Shi, L., y col., La demetilasa 1 específica de lisina es un objetivo terapéutico para la hemoglobina fetal Inducción Nat Nat, 2013. 19 (3): p 291-4; Xu, J., et al., Silencio dependiente del corepressor de la expresión de hemoglobina fetal por SCL11A. Proc Natl Acad Sci EE.UU., 2013. 110 (16): pág. 6518-23). Inducir el gen de la globina fetal sería potencialmente terapéuticamente beneficioso para la enfermedad de las β -globinopatías, incluidas la β -talasemia y la anemia drepanocítica, donde la producción de β -globina normal, un componente de la hemoglobina adulta, está alterado (Sankaran, VG y SH Orkin, El cambio de la hemoglobina fetal a la de adultos. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013. 3 (1): p. A011643; Bauer, D.E., S.C. Kamran, y S.H. Orkin, Hemoglobina fetal en proceso de reaparición: perspectivas de nuevas terapias para el trastornos de la beta-globina. Blood, 2012. 120 (15): páginas 2945-53). Además, la inhibición de LSD1 puede potenciar otras terapias utilizadas clínicamente, como hidroxiurea o azacitidina. Estos agentes pueden actuar, al menos en parte, al aumentar la expresión del gen de γ -globina a través de diferentes mecanismos.

[0010] En resumen, LSD1 contribuye al desarrollo tumoral alterando marcas epigenéticas en histonas y proteínas que no son histonas. La acumulación de datos ha validado que el agotamiento genético o la intervención farmacológica de LSD1 normaliza las expresiones génicas alteradas, induciendo de ese modo los programas de diferenciación hacia tipos de células maduras, disminuyendo la proliferación celular y promoviendo la apoptosis en las células cancerosas. Por lo tanto, los inhibidores de LSD1 solos o en combinación con fármacos terapéuticos establecidos serían eficaces para tratar las enfermedades asociadas con la actividad de LSD1.

[0011] El documento WO 2010/043721 A1 describe algunos derivados de acetamida de fenilciclopropilamina y sugiere el uso de derivados para inhibir LSD1 para tratar enfermedades. El documento WO 2012/013727 A1 describe algunos compuestos de ciclopropilamina y sugiere su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con LSD1.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0012] La presente invención se refiere, entre otros, a un compuesto de Fórmula I:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que las variables constituyentes se definen en este documento.

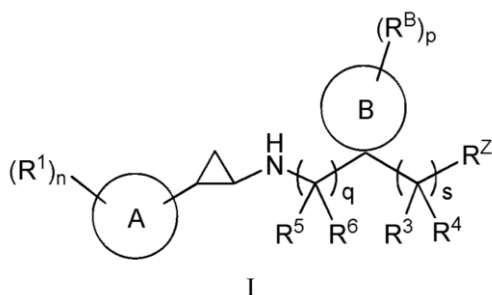
20 **[0013]** La presente invención se dirige además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0014] La presente invención se refiere además a un método in vitro de inhibición de LSD1 que comprende poner en contacto el LSD1 con un compuesto de Fórmula I.

25 **[0015]** La presente invención se refiere además a un compuesto para uso en un método para tratar una enfermedad mediada por LSD1 en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

30 **DESCRIPCIÓN DETALLADA**

[0016] La presente invención se refiere a inhibidores de LSD1 tales como un compuesto de Fórmula I:



45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

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

50 el anillo B es heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S; R^Z es Cy¹, CN, C(O)OR^a, C(O)NR^cR^d, OR^a, SR^a, C(O)R^b, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)₂R^b, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b o S(O)₂NR^cR^d;

55 cada R¹ se selecciona independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1}) NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NRC₁R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NRC₁R^{d1}, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ están cada uno

60 opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NRC₁R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NRC₁R^{d1};

65 cada R^B se selecciona independientemente de Cy, halo, alquilo C₁₋₆, CN, OR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2},

OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

5 cada R^{a2}, R^{b2}, R² y R^{d2} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆ y Cy, en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

10 o cualquier R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

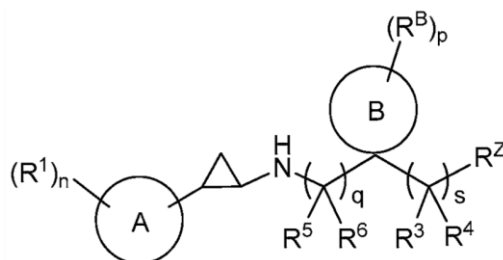
15 cada R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

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

25 cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄, en el que dicho alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

30 cada R^{e1}, R^{e2}, R^{e3} y R^{e4} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y CN; n es 0, 1, 2 o 3; p es 0, 1, 2 o 3; q es 0, 1 o 2; y s es 1, 2, 3 o 4.

[0017] En algunas realizaciones, el compuesto de la invención es un compuesto de Fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

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

el anillo B es heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S; R^Z es Cy¹, CN, C(O)OR^a, C(O)NR^cR^d, OR^a, SR^a, C(O)R^b, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)₂R^b, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b o S(O)₂NR^cR^d;

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

C₁₋₄⁻, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄⁻, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄⁻, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄⁻, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NRC₁C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NRC₁R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NRC₁R^{a1}, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄⁻, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄⁻, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄⁻, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄⁻ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NRC₁R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NRC₁R^{d1};

cada R^B se selecciona independientemente de Cy, halo, alquilo C₁₋₆, CN, OR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, and S(O)₂NRC₂R^{d2}, en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de Cy, halo, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NRC₂R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, and S(O)₂NRC₂R^{d2};

en donde R^B está sustituido en cualquier átomo formador de anillo del anillo B, excepto el átomo formador de anillo del anillo B al que está unido R^Z;

R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄ y -(alquilo C₁₋₄)-OR^{a4};

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

cada Cy se selecciona independientemente entre arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros;

Cy¹ es arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NRC₃R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NRC₃R^{d3};

cada R^a, R^b, R^c y R^d se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄⁻, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄⁻, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄⁻, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄⁻, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄⁻, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄⁻, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄⁻, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄⁻ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NRC₄R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NRC₄R^{d4}, y S(O)₂NRC₄R^{d4};

o cualquier R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NRC₄R^{d4} y S(O)₂NRC₄R^{d4}, en donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NRC₄R^{d4} y S(O)₂NRC₄R^{d4};

cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄⁻, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄⁻, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄⁻, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄⁻, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄⁻, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄⁻, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄⁻, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄⁻ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NRC₄R^{d4} y S(O)₂NRC₄R^{d4};

o cualquier R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o

7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, en donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, cada R^{a2}, R^{b2}, R² y R^{d2} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆ y Cy, en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, o cualquier R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros; cada R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, o cualquier R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, en donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄, en el que dicho alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilitio C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄; cada R^{e1}, R^{e2}, R^{e3} y R^{e4} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y CN;

n es 0, 1, 2 o 3;
p es 0, 1, 2 o 3;
q es 0, 1 o 2; y
s es 1, 2, 3 o 4.

50 **[0018]** En algunas realizaciones, el anillo B es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

55 **[0019]** En algunas realizaciones, el anillo B es un heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S en donde dicho anillo B comprende al menos un átomo de N formador de anillo.

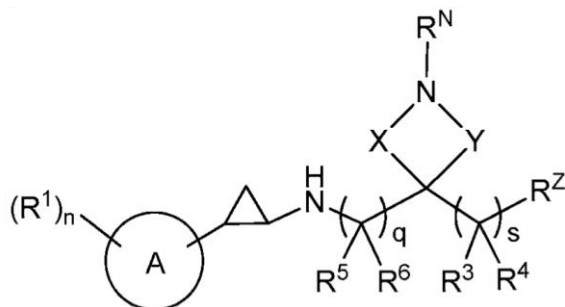
60 **[0020]** En algunas realizaciones, el anillo B es un heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S en el que dicho anillo B comprende al menos un átomo de N formador de anillo.

65 **[0021]** En algunas realizaciones, el anillo B es un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros que comprende carbono y 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S en donde dicho anillo B comprende al menos un átomo de N formador de anillo.

[0022] En algunas realizaciones, el anillo A es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

[0023] En algunas realizaciones, el anillo B es heterocicloalquilo de 4-10 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

5 **[0024]** En algunas realizaciones, el compuesto de la invención es un compuesto de Fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

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

X es -CH₂- o -CH₂-CH₂-;

Y es -CH₂- o -CH₂-CH₂-;

R^N es H o R^B;

R^Z es Cy¹, CN, C(O)OR^a, C(O)NR^cR^d, OR^a, SR^a, C(O)R^b, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)₂R^b, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b o S(O)₂NR^cR^d;

cada R¹ se selecciona independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NRC₁R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NRC₁R^{d1}, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄-, haloalquilo C₁₋₄-, cianoalquilo C₁₋₄-, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NRC₁R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NRC₁R^{d1};

cada R^B se selecciona independientemente de Cy, halo, alquilo C₁₋₆, CN, OR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NRC₂R^{d2}, donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy, halo, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NRC₂R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NRC₂R^{d2};

R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄ y -(alquilo C₁₋₄)-OR^{a4};

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

cada Cy se selecciona independientemente de arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros;

Cy¹ es arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy², halo, C₁₋₄ alquilo, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NRC₃R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NRC₃R^{d3};

Cy² es arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄-, haloalquilo C₁₋₄-, cianoalquilo C₁₋₄-, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NRC₃R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NRC₃R^{d3};

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

cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(C₁₋₄ alquilo)amino, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

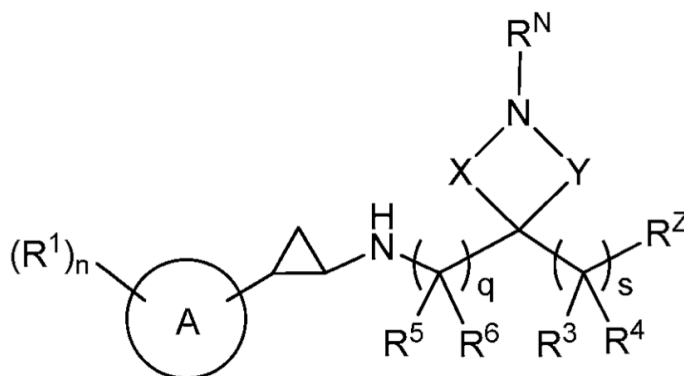
cada R^{e1}, R^{e2}, R^{e3} y R^{e4} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y CN;

n es 0, 1, 2 o 3;

q es 0, 1 o 2; y

s es 1, 2, 3 o 4.

[0025] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención incluyen un compuesto de Fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

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

X es -CH₂- o -CH₂-CH₂-;

Y es -CH₂- o -CH₂-CH₂-;

R^N es H o R^B;

R^Z es Cy¹, CN, C(O)OR^a, C(O)NR^cR^d, OR^a, SR^a, C(O)R^b, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)₂R^b, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b o S(O)₂NR^cR^d;

cada R¹ se selecciona independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₁₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, y S(O)₂NRC₁R^{d1};

cada R^B se selecciona independientemente de Cy, halo, alquilo C₁₋₆, CN, OR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NRC₂R^{d2}, donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy, halo, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NRC₂R^{d2};

cada R^B se selecciona independientemente de Cy, halo, alquilo C₁₋₆, CN, OR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NRC₂R^{d2}, donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy, halo, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NRC₂R^{d2},

- $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NRC_2R^{d2}$;
 R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄ y -(alquilo C₁₋₄)-OR^{a4};
 R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄ y -(alquilo C₁₋₄)-OR^{a4};
 cada Cy se selecciona independientemente de arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros;
 Cy¹ es arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NRC₃R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NRC₃R^{d3};
 cada R^a, R^b, R^c y R^d se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};
 o cualquier R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, en donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, el arilo C₆₋₁₀ y el heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};
 cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};
 o cualquier R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};
 cada R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} y R^{d2} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆ y Cy, en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};
 o cualquier R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;
 cada R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros,

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

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

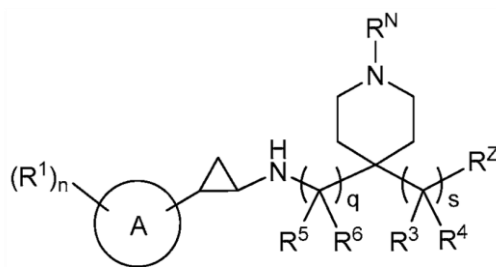
cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄, en el que dicho alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(C₁₋₄ alquilo)amino, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

cada R^{e1}, R^{e2}, R^{e3} y R^{e4} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y CN; n es 0, 1, 2 o 3;

q es 0, 1 o 2;

s es 1, 2, 3 o 4.

[0026] En algunas realizaciones, el compuesto de la invención es un compuesto de Fórmula IIIa:



IIIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

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

R^N es H o R^B;

R^Z es Cy¹, CN, C(O)OR^a, C(O)NR^cR^d, OR^a, SR^a, C(O)R^b, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)₂R^b, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b o S(O)₂NR^cR^d;

cada R¹ se selecciona independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NRC₁R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NRC₁R^{d1}, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₁₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄- están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NRC₁R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NRC₁R^{d1};

cada R^B se selecciona independientemente de Cy, halo, alquilo C₁₋₆, CN, OR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NRC₂R^{d2}, donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy, halo, CN, OR^{a2},

- SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$,
 $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NRC_2R^{d2}$,
 $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NRC_2R^{d2}$,
 R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo
5 C₁₋₄ y -(alquilo C₁₋₄)-OR^{a4};
 R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo
C₁₋₄ y -(alquilo C₁₋₄)-OR^{a4};
cada Cy se selecciona independientemente de arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y
heterocicloalquilo de 4-10 miembros;
10 Cy¹ es arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada
uno de los cuales está sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy², halo,
C₁₋₄ alquilo, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3},
OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3},
15 NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NRC₃R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} y
S(O)₂NRC₃R^{d3};
Cy² es arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada
uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente
de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3},
OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3},
20 NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NRC₃R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} y
S(O)₂NRC₃R^{d3};
cada R^a, R^b, R^c y R^d se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆,
alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros,
arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y
25 (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo
C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-,
cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10
miembros)-alquilo C₁₋₄- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados
independientemente entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4},
30 C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4},
C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y
S(O)₂NR^{c4}R^{d4};
o cualquier R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7
miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo
35 C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆,
halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4},
NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4},
NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, en donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo
de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3
40 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN,
OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4},
NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4},
NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};
cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆,
45 alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros,
arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y
(heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo
C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-,
50 cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10
miembros)-alquilo C₁₋₄- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados
independientemente entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4},
C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4},
C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y
S(O)₂NR^{c4}R^{d4};
o cualquier R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o
7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆,
60 cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆,
halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4},
NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4},
NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, en donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo
de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3
70 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN,
OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4},
NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4},
NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};
cada R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} y R^{d2} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆ y Cy, en el que dicho alquilo C₁₋₆
65

está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

o cualquier R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

cada R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}.

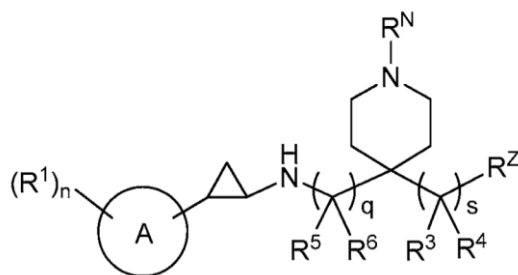
o cualquier R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀,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

cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄, en el que dicho alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(C₁₋₄ alquilo)amino, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

cada R^{e1}, R^{e2}, R^{e3} y R^{e4} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y CN; n es 0, 1, 2 o 3;

q es 0, 1 o 2; y
s es 1, 2, 3 o 4.

[0027] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención incluyen un compuesto de Fórmula IIIa:



IIIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

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

R^N es H o R^B;

R^Z es Cy¹, CN, C(O)OR^a, C(O)NR^cR^d, OR^a, SR^a, C(O)R^b, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)₂R^b, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b o S(O)₂NR^cR^d;

cada R¹ se selecciona independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1},

- $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, en donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)b⁴, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}; cada R^{a2}, R^{b2}, R² y R^{d2} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆ y Cy, en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}; o cualquier R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros; cada R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}; o cualquier R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, en donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)b⁴, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}; cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄, en el que dicho alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(C₁₋₄ alquilo)amino, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄; cada R^{e1}, R^{e2}, R^{e3} y R^{e4} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y CN; n es 0, 1, 2 o 3; q es 0, 1 o 2; y s es 1, 2, 3 o 4.
- [0028]** En algunas realizaciones, q es 0.
- [0029]** En algunas realizaciones, q es 1.
- [0030]** En algunas realizaciones, s es 1.
- [0031]** En algunas realizaciones, el anillo A es fenilo.
- [0032]** En algunas realizaciones, n es 0.
- [0033]** En algunas realizaciones, tanto R⁵ como R⁶ son H.
- [0034]** En algunas realizaciones, tanto R³ como R⁴ son H.
- [0035]** En algunas realizaciones, R^Z es CN, OR^a o Cy¹.
- [0036]** En algunas realizaciones, R^Z es CN.
- [0037]** En algunas realizaciones, R^Z es OR^a.
- [0038]** En algunas realizaciones, R^Z es OR^a y Ra se selecciona de alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄- y cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cada uno de los cuales está

opcionalmente sustituido con halo o CN.

[0039] En algunas realizaciones, R^Z es metoxi.

5 [0040] En algunas realizaciones, R^Z es etoxi.

[0041] En algunas realizaciones, R^Z es fenoxi sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo y CN.

10 [0042] En algunas realizaciones, R^Z es (arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4})-O-.

[0043] En algunas realizaciones, R^Z es (piridinilo)-O- o (pirimidinilo)-O-, del cual está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo.

15 [0044] En algunas realizaciones, R^Z es (cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4})-O-.

[0045] En algunas realizaciones, R^Z es (cicloalquilo C_{3-10})-O-.

[0046] En algunas realizaciones, R^Z es Cy^1 .

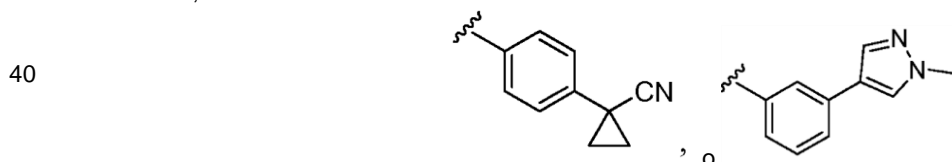
20 [0047] En algunas realizaciones, R^Z es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^2 , halo, CN, alcoxi C_{1-6} , $-C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $-C(O)OR^{a3}$, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-O- y cianoalquilo C_{1-4} ,

25 [0048] En algunas realizaciones, R^Z es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy^2 , halo y cianoalquilo C_{1-4} ,

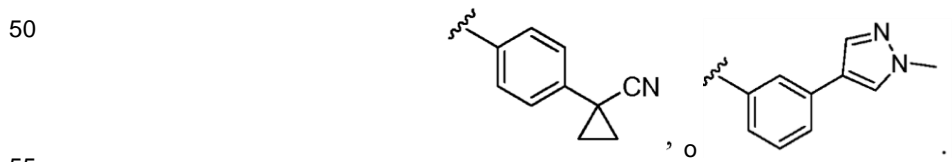
[0049] En algunas realizaciones, R^Z es fenilo sustituido con 1 o 2 halo.

30 [0050] En algunas realizaciones, R^Z es piridinilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo y alcoxi C_{1-6} ,

35 [0051] En algunas realizaciones, R^Z es 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-(cianometilo)fenilo, 3-carboxifenilo, 3-[(3S)-tetrahydrofuran-3-iloxi]fenilo, 3-(tetrahidropiran-4-iloxi)fenilo, 2-fluorofenoxi, 3-fluorofenoxi, 4-fluorofenoxi, benciloxi, 4-cianofenilo, 4-ciano-2-fluorofenilo, 3-cianofenilo, 2-cianofenoxi, (5-fluoropiridina-2-ilo)oxi, (5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi, 3-cianofenoxi, 6-metoxipiridina-3-ilo, 5-fluoropiridina-2-ilo, etoxi, ciclobutilmetoxi, ciclohexiloxi, 4-metoxifenilo, 3-(aminocarbonilo)fenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxifenilo,



45 [0052] En algunas realizaciones, R^Z es 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-(cianometilo)fenilo,



[0053] En algunas realizaciones, R^N es H.

60 [0054] En algunas realizaciones, R^N es R^B .

65 [0055] En algunas realizaciones, cada R^B se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$ y $S(O)_2R^{b2}$, en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy , halo, CN, OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NRC_2R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$,

$S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NRC_1R^{d2}$.

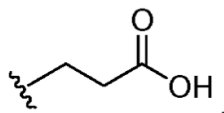
[0056] En algunas realizaciones, cada R^B se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$ y $S(O)_2R^{b2}$, en donde dicho alquilo C_{1-6} es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy, halo, CN, OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NRC_2R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NRC_1R^{d2}$.

[0057] En algunas realizaciones, cada R^B se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, y $S(O)_2R^{b2}$, donde dicho alquilo C_{1-6} es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy, halo, CN, OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NRC_2R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NRC_1R^{d2}$, en donde R^{a2} , R^{b2} , R^2 y R^{d2} se seleccionan cada uno entre H y alquilo C_{1-4} .

[0058] En algunas realizaciones, cada R^B se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$ y $S(O)_2R^{b2}$, en donde R^{a2} , R^{b2} , RC_2 , y R^{d2} se seleccionan cada uno entre H y alquilo C_{1-4} .

[0059] En algunas realizaciones, cada R^B se selecciona independientemente de $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-S(O)_2Me$, metilo, y $-CH_2-$ (piridina).

[0060] En algunas realizaciones, R^B es un grupo de fórmula:



[0061] En algunas realizaciones, p es 0.

[0062] En algunas realizaciones, p es 1.

[0063] En algunas realizaciones, cada R^a , R^b , R^c y R^d se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , en donde dicho alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} .

[0064] En algunas realizaciones, cada R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} y R^{d1} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- C_{1-4} -alquilo-, en donde dicho alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, haloalquilo C_{1-4} y C_{1-4} haloalcoxi.

[0065] En algunas realizaciones, cada R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} y R^{d3} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , en donde dicho alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} .

[0066] En algunas realizaciones, cada R^a , R^b , R^c y R^d se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} .

[0067] En algunas realizaciones, cada R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} y R^{d1} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} .

[0068] En algunas realizaciones, cada R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} y R^{d3} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-6} .

- 5 **[0069]** En algunas realizaciones, cada R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} y R^{d2} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} y Cy, en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy, OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , di(C_{1-4} alquilo)amino, haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ,
- 10 **[0070]** En algunas realizaciones, cada R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} y R^{d2} se seleccionan independientemente de H y alquilo C_{1-6} ,
- [0071]** En algunas realizaciones, el compuesto tiene una configuración *trans* con respecto al grupo ciclopropilo disustituido representado en la Fórmula I (o cualquiera de las Fórmulas II y IIIa).
- 15 **[0072]** Se aprecia que ciertas características de la invención, que, por claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. A la inversa, varias características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.
- 20 **[0073]** Un enlace flotante que cruza un resto anular en cualquier estructura o fórmula representada en este documento pretende mostrar, a menos que se indique lo contrario, que el enlace puede conectarse a cualquier átomo formador de anillo del resto anular. Por ejemplo, cuando el anillo A en la Fórmula I es un grupo naftilo, un sustituyente R^1 , si está presente, puede estar sustituido en cualquiera de los dos anillos que forman el grupo naftilo.
- 25 **[0074]** Como se usa en este documento, la frase "opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido. Como se usa en este documento, el término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno se elimina y se reemplaza por un sustituyente. Debe entenderse que la sustitución en un átomo dado está limitada por la valencia.
- [0075]** A lo largo de las definiciones, el término " C_{i-j} " indica un rango que incluye los puntos finales, en donde i y j son números enteros e indican el número de carbonos. Los ejemplos incluyen C_{1-4} , C_{1-6} , y similares.
- 30 **[0076]** El término "miembro z" (donde z es un número entero) describe típicamente el número de átomos formadores de anillo en un resto donde el número de átomos formadores de anillo es z. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros, pirazolilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 5 miembros, piridilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros y 1, 2, 3, 4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.
- 35 **[0077]** El término "carbono" se refiere a uno o más átomos de carbono.
- [0078]** Como se usa en el presente documento, el término "alquilo C_{i-j} ", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que puede ser de cadena lineal o ramificada, que tiene carbonos de i a j. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono, o de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero sin limitación, grupos químicos tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-Butilo y *t*-Butilo.
- 40 **[0079]** Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi C_{i-j} ", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo, en donde el grupo alquilo tiene átomos de carbono de i a j. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi y propoxi (por ejemplo, *n*-propoxi e isopropoxi). En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono.
- 45 **[0080]** Como se usa en el presente documento, "alqueno C_{i-j} ", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono y que tiene átomos de carbono de i a j. En algunas realizaciones, el resto alqueno contiene de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono. Los grupos alqueno de ejemplo incluyen, pero sin limitación, etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-butenilo, *sec*-butenilo y similares.
- 50 **[0081]** Como se usa en el presente documento, "alquino C_{i-j} ", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono y que tiene átomos de carbono de i a j. Ejemplos de grupos alquino incluyen, pero sin limitación, etinilo, propina-1-ilo, propina-2-ilo, y similares. En algunas realizaciones, el resto alquino contiene de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono.
- 55 **[0082]** Como se usa en este documento, el término "alquilamino C_{i-j} ", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -NH (alquilo), en donde el grupo alquilo tiene átomos de carbono de i a j. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilamino incluyen metilamino, etilamino y similares.
- 60 **[0083]** Como se usa en este documento, el término "di- C_{i-j} -alquilamino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -N(alquilo)₂, en donde cada uno de los dos grupos alquilo tiene, independientemente, átomos de carbono de i a j. En algunas realizaciones, cada grupo alquilo tiene
- 65

independientemente de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo dialquilamino es -N(alquilo C₁₋₄)₂ tal como, por ejemplo, dimetilamino o dietilamino.

5 **[0084]** Como se usa en este documento, el término "alquiltio C_{i-j}", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -S-alquilo, en donde el grupo alquilo tiene átomos de carbono de i a j. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquiltio es alquiltio C₁₋₄ tal como, por ejemplo, metiltio o etiltio.

10 **[0085]** Como se usa en el presente documento, el término "amino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -NH₂.

15 **[0086]** Como se usa en el presente documento, el término "arilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2 anillos condensados), tal como, pero sin limitación, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y similares. En algunas realizaciones, arilo es arilo C₆₋₁₀. En algunas realizaciones, el grupo arilo es un anillo de naftaleno o un anillo de fenilo. En algunas realizaciones, el grupo arilo es fenilo.

20 **[0087]** Como se usa en el presente documento, el término "carbonilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo -C(O)-.

[0088] Como se usa en el presente documento, el término "cianoalquilo C_{i-j}", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo CN.

25 **[0089]** Como se usa en este documento, el término "cicloalquilo C_{i-j}", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un resto hidrocarburo cíclico no aromático que tiene átomos de carbono formadores de anillo de i a j, que opcionalmente puede contener uno o más grupos alquilenos como parte de la estructura del anillo. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). También se incluyen en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo de cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo de ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano y similares. Uno o más átomos de carbono formadores de anillo de un grupo cicloalquilo pueden oxidarse para formar enlaces carbonilo. En algunas realizaciones, cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquilo C₅₋₆. Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarilo y similares. Otros ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

30
35

40 **[0090]** Como se usa en este documento, "haloalcoxi C_{i-j}", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-haloalquilo que tiene átomos de carbono de i a j. Un ejemplo de grupo haloalcoxi es OCF₃. Un ejemplo adicional de grupo haloalcoxi es OCHF₂. En algunas realizaciones, el grupo haloalcoxi solo está fluorado. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo haloalcoxi es haloalcoxi C₁₋₄,

45 **[0091]** Como se usa en el presente documento, el término "halo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, I o Br. En algunas realizaciones, "halo" se refiere a un átomo de halógeno seleccionado de F, Cl o Br. En algunas realizaciones, el sustituyente halo es F.

50 **[0092]** Como se usa en este documento, el término "haloalquilo C_{i-j}", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene de un átomo de halógeno a 2s+1 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, donde "s" es el número de átomos de carbono en el grupo alquilo, en donde el grupo alquilo tiene átomos de carbono de i a j. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo solo está fluorado. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo es fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo es trifluorometilo. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

55 **[0093]** Como se usa en este documento, el término "heteroarilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un resto heterocíclico aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2, 3 o 4 anillos condensados), que tiene uno o más anillos de heteroátomo miembros seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo de heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1, 2 o 3 miembros de anillo de heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1 o 2 miembros de anillo de heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1 miembro de anillo de heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo es de 5 a 10 miembros o de 5 a 6 miembros. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 5 miembros. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo es de 6 miembros.

60

65 **[0094]** Cuando el grupo heteroarilo contiene más de un miembro del anillo heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los átomos de nitrógeno en el (los) anillo(s) del grupo heteroarilo se pueden oxidar para formar N-óxidos. Los grupos heteroarilo de ejemplo incluyen, pero no están limitados a, piridinilo, pirimidinilo,

pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, azolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, bencisoxazolilo, imidazo[1,2-b]tiazolilo, purinilo, triazinilo y similares.

5 **[0095]** Un heteroarilo de 5 miembros es un grupo heteroarilo que tiene cinco átomos formadores de anillos en donde uno o más de los átomos que forman el anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 5 miembros tiene 1, 2 o 3 miembros de anillo de heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 5 miembros tiene 1 o 2 miembros de anillo de heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 5 miembros tiene 1 miembro de anillo de heteroátomo. Ejemplos de miembros formadores de anillo incluyen CH, N, NH, O y S. Ejemplos de heteroarilos de anillo de cinco miembros son tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1, 2, 3-triazolilo, tetrazolilo, 1, 2, 3-tiadiazolilo, 1, 2, 3-oxadiazolilo, 1, 2, 4-triazolilo, 1, 2, 4-tiadiazolilo, 1, 2, 4-oxadiazolilo, 1, 3, 4-triazolilo, 1, 3, 4-tiadiazolilo y 1, 3, 4-oxadiazolilo.

15 **[0096]** Un heteroarilo de 6 miembros es un grupo heteroarilo que tiene seis átomos formadores de anillo en donde uno o más de los átomos formadores de anillo es N. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 6 miembros tiene 1, 2 o 3 miembros de anillo de heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 6 miembros tiene 1 o 2 miembros de anillo de heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 6 miembros tiene 1 miembro de anillo de heteroátomo. Ejemplos de miembros formadores de anillo incluyen CH y N. Ejemplos de heteroarilos de anillo de seis miembros son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

20 **[0097]** Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un sistema de anillo heterocíclico no aromático, que puede contener opcionalmente una o más insaturaciones como parte de la estructura del anillo, y que tiene a al menos un miembro de anillo de heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo de heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1, 2 o 3 miembros de anillo de heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1 o 2 miembros de anillo de heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1 miembro de anillo de heteroátomo. Cuando el grupo heterocicloalquilo contiene más de un heteroátomo en el anillo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de miembros formadores de anillo incluyen CH, CH₂, C(O), N, NH, O, S, S(O) y S(O)₂. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas anulares mono o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos condensados), que incluyen sistemas espiro. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo no aromático, por ejemplo, 1, 2, 3, 4-tetrahydro-quinolina, dihidrobenzofurano y similares. Los átomos de carbono o heteroátomos en el (los) anillo(s) del grupo heterocicloalquilo pueden oxidarse para formar un grupo carbonilo, sulfínico o sulfónico (u otro enlace oxidado) o un átomo de nitrógeno puede ser cuaternizado. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo es de 5 a 10 miembros, de 4 a 10 miembros, de 4 a 7 miembros, de 5 miembros o de 6 miembros. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen 1, 2, 3, 4-tetrahydroquinolinilo, dihidrobenzofuranilo, azetidínico, azepánico, pirrolidinilo, piperidinilo, piperquinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piranilo.

35 **[0098]** Los compuestos descritos en este documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, que tienen uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereoisómeros, están intencionados a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente inactivos son conocidos en la técnica, tal como por resolución de mezclas racémicas o mediante síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en este documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isómeras separadas.

45 **[0099]** Cuando los compuestos de la invención contienen un centro quiral, los compuestos pueden ser cualquiera de los posibles estereoisómeros. En compuestos con un solo centro quiral, la estereoquímica del centro quiral puede ser (R) o (S). En compuestos con dos centros quirales, la estereoquímica de los centros quirales puede ser cada uno independientemente (R) o (S), por lo que la configuración de los centros quirales puede ser (R) y (R), (R) y (S); (S) y (R), o (S) y (S). En compuestos con tres centros quirales, la estereoquímica de cada uno de los tres centros quirales puede ser cada uno independientemente (R) o (S), por lo que la configuración de los centros quirales puede ser (R), (R) y (R); (R), (R) y (S); (R), (S) y (R); (R), (S) y (S); (S), (R) y (R); (S), (R) y (S); (S), (S) y (R); o (S), (S) y (S).

60 **[0100]** La resolución de mezclas racémicas de compuestos se puede llevar a cabo mediante cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo incluye la recristalización fraccionada usando un ácido de resolución quiral que es un ácido orgánico ópticamente activo formador de sal. Agentes de resolución adecuados para métodos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos tales como ácido β-canforsulfónico.

Otros agentes de resolución adecuados para métodos de cristalización fraccionada incluyen formas estereoisoméricamente puras de α -metilbencilamina (por ejemplo, formas S y R, o formas diastereoisoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, *n*-metilefedrina, ciclohexiletamina, 1,2-diaminociclohexano, y similares.

5 **[0101]** La resolución de mezclas racémicas también se puede llevar a cabo mediante elución en una columna empaquetada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición del disolvente de elución adecuada puede ser determinada por un experto en la técnica.

10 **[0102]** Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas resultan del intercambio de un enlace simple con un doble enlace adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Ejemplos de tautómeros prototrópicos incluyen pares cetona-enol, pares de ácido amidimídico, pares lactama-lactima, pares amida-ácido imídico, pares enamina-imina y formas anulares donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H- 1, 2, 4-triazol, 1H- y 2H-isoindol, y 1H- y 2H-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloquearse estéricamente en una forma por sustitución apropiada.

15 **[0103]** Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los intermedios o compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa.

20 **[0104]** El término "compuesto", como se usa en este documento, pretende incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas. Compuestos aquí identificados por nombre o estructura como una forma tautomérica particular pretenden incluir otras formas tautoméricas a menos que se especifique lo contrario (por ejemplo, en el caso de anillos de purina, a menos que se indique lo contrario, cuando el nombre o estructura del compuesto tiene el tautómero 9H, se entiende que el tautómero 7H también está abarcado).

25 **[0105]** Todos los compuestos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden encontrar junto con otras sustancias tales como agua y disolventes (por ejemplo, hidratos y solvatos) o se pueden aislar.

30 **[0106]** En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, o sus sales, están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislado" se quiere decir que el compuesto está al menos parcialmente o sustancialmente separado del entorno en el que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en un compuesto de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97%, o al menos aproximadamente 99% en peso de los compuestos de la invención, o sal de los mismos. Los métodos para aislar compuestos y sus sales son rutinarios en la técnica.

35 **[0107]** La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente memoria para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que están dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

40 **[0108]** Las expresiones "temperatura ambiente" y "temperatura de habitación", tal como se usan en la presente memoria, se entienden en la técnica, y se refieren generalmente a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación en la que la reacción se lleva a cabo, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

45 **[0109]** La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento. Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto original se modifica convirtiendo un resto ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, iso-propanol, o butanol) o acetonitrilo (MeCN). Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a Edición, (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge y otros, J. Pharm. Sci., 1977, 66 (1), 1-19, y en Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002).

5 **[0110]** Las siguientes abreviaturas se pueden usar en la presente memoria: AcOH (ácido acético); Ac₂O (anhídrido acético); ac. (acuoso); atm. (atmósfera(s)); Boc (*t*-Butoxicarbonilo); BOP hexafluorofosfato de ((benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio); br (ancho); Cbz (carboxibencilo); calc. (calculado); d (doblete); dd (doblete de dobles); DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno); DCM (diclorometano); DIAD (*N,N*-diisopropilo azidodicarboxilato); DIEA (*N,N*-diisopropiletilamina); DIPEA (*N,N*-diisopropiletilamina); DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio); DMF (*N,N*-dimetilformamida); EA (acetato de etilo); Et (etilo); EtOAc (acetato de etilo); g (gramo (S)); h (hora (S)); HATU (*N,N,N,N*-tetrametilo-*O*-(7-azabenzotriazol-1-ilo) hexafluorofosfato de uronio); HCl (ácido clorhídrico); HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento); Hz (hertz); J (constante de acoplamiento); LCMS (cromatografía líquida - espectrometría de masas); LDA (diisopropilamida de litio); m (multiplete); M (molar); *m*CPBA (ácido 3-cloroperoxisbenzoico); MS (espectrometría de masas); Me (metilo); MeCN (acetonitrilo); MeOH (metanol); mg (miligramo(s)); min. (minutos(s)); mL (mililitro(s)); mmol (milimole(s)); N (normal); nM (nanomolar); NMP (*N*-metilpirrolidinona); RMN (espectroscopia de resonancia magnética nuclear); OTf (trifluorometanosulfonato); Ph (fenilo); pM (picomolar); RP-HPLC (cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa); s (singlete); t (tripleto o terciario); TBS (terc-butildimetilsililo); terc (terciario); tt (tripleto de trillizos); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); µg (microgramo(s)); µL (microlitro(s)); µM (micromolar); % en peso (porcentaje en peso).

Síntesis

20 **[0111]** Los compuestos de la invención, que incluyen sus sales, se pueden preparar usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y se pueden sintetizar según cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posibles.

25 **[0112]** Las reacciones para preparar compuestos de la invención se pueden llevar a cabo en disolventes adecuados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los productos intermedios o productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del disolvente hasta la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo del Paso de reacción particular, el experto en la técnica puede seleccionar disolventes adecuados para una etapa de
30 reacción particular.

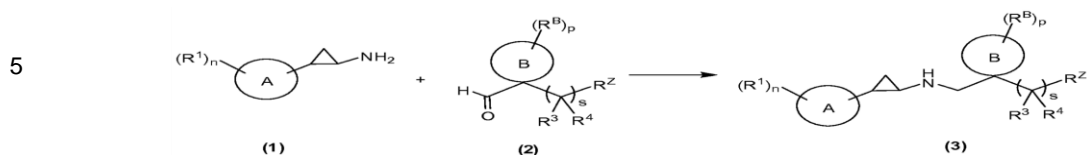
35 **[0113]** La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados, puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica. La química de los grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en P.G.M. Wuts y T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª edición, Wiley & Sons, Inc., Nueva York (2006), que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Los grupos protectores en los esquemas sintéticos están típicamente representados por "PG".

40 **[0114]** Las reacciones pueden controlarse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto puede controlarse por medios espectroscópicos, como la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ¹H o ¹³C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masa o mediante métodos cromatográficos como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía líquida-espectroscopia de masas (LCMS), o cromatografía en capa fina (TLC). Los expertos en la materia pueden purificar los compuestos mediante una variedad de métodos, que incluyen
45 cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) ("Purificación de CL-EM preparativa: Optimización de métodos específicos de compuestos mejorados" Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. *Combi. Chem.* 2004, 6 (6), 874-883, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad) y cromatografía de sílice en fase normal.

50 **[0115]** Los compuestos de fórmula 3 se pueden preparar mediante los métodos descritos en el **Esquema 1**. El derivado de ciclopropilamina de fórmula 1 puede reaccionar con un aldehído de fórmula 2 en condiciones de aminación reductiva bien conocidas en la técnica de síntesis orgánica para dar los productos correspondientes de fórmula 3. Por ejemplo, la reacción de aminación reductiva se puede realizar en un disolvente adecuado tal como DCM o THF usando un agente reductor tal como, pero sin limitación, triacetoxiborohidruro de sodio, opcionalmente
55 en presencia de un ácido tal como ácido acético. Los grupos funcionales protegidos en el compuesto 1 o 2 pueden desprotegerse según sea necesario para obtener el producto final de fórmula 3. Se pueden encontrar condiciones de desprotección adecuadas en la literatura o detalladas en los ejemplos específicos descritos a continuación. Los materiales de partida de fórmula 1 o 2 están comercialmente disponibles o preparados como se describe en el presente documento o en la literatura.

60

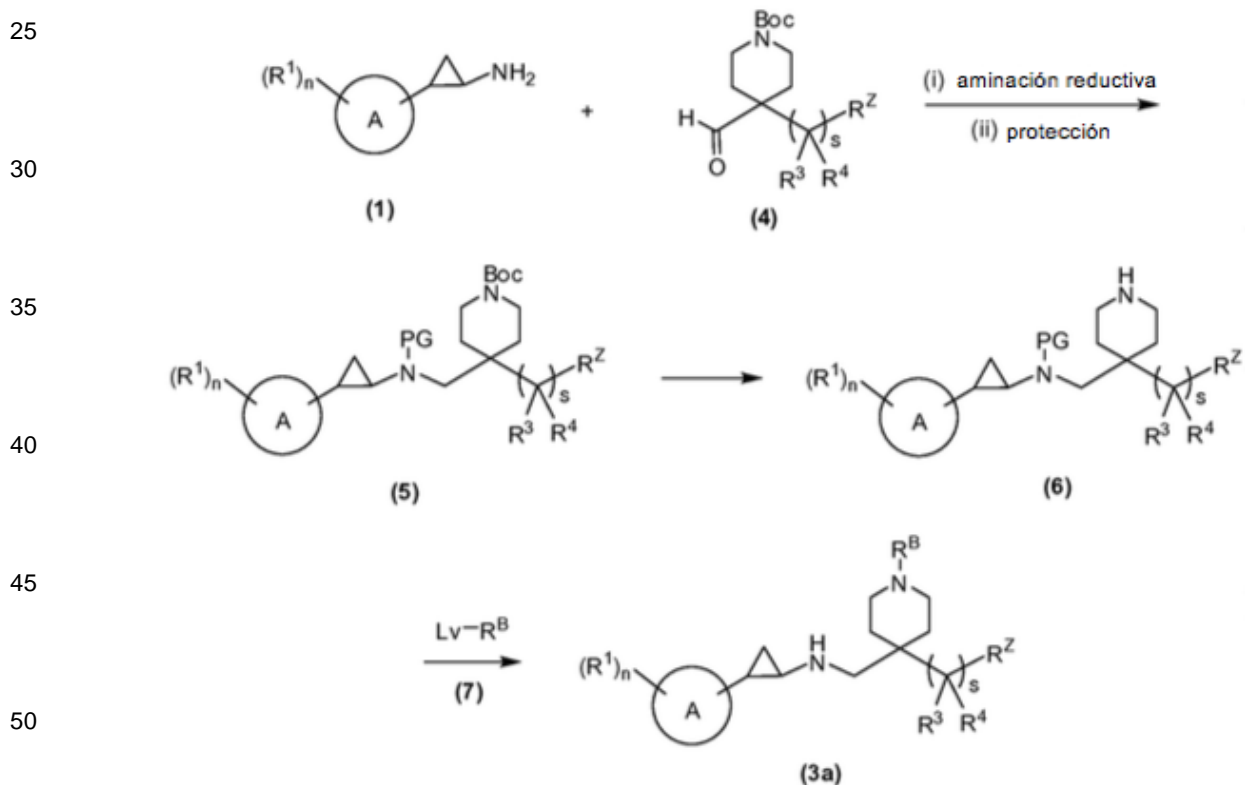
Esquema 1



10 [0116] Los compuestos de fórmula 3a pueden sintetizarse alternativamente por los métodos descritos en el Esquema 2. Aminación reductiva de derivados de ciclopropilamina de fórmula 1 con aldehído 4 usando condiciones similares a las descritas en el Esquema 1, seguido de protección de la amina recién generada con un adecuado grupo protector tal como trifluoroacetilo(CF₃CO), Cbz o aliloxycarbonilo (Alloc) puede dar compuestos de fórmula 5. La eliminación selectiva del grupo protector Boc con ácido tal como TFA puede dar el compuesto 6. El desplazamiento del grupo saliente en el compuesto 7 (Lv es un grupo saliente tal como Cl, Br u OMs) mediante piperidina en el compuesto 6 en presencia de una base adecuada tal como DIEA puede servir para introducir el grupo funcional R^B. La eliminación de cualquier grupo protector restante puede producir los compuestos de fórmula 3a.

20

Esquema 2



55 [0117] Se muestra una preparación representativa de compuestos de fórmula 2 en el Esquema 3 partiendo de derivados de éster adecuados de fórmula 8 (R es alquilo tal como Et). La eliminación del protón ácido en el compuesto 8 con una base adecuada tal como, pero sin limitación, LDA, seguido del desplazamiento del grupo saliente X (X = Cl, Br, I, OMs, etc.) en el compuesto 9 puede dar compuestos de fórmula 10. El grupo éster en el compuesto 10 se puede luego reducir con un reactivo adecuado tal como LAH para dar el derivado de alcohol de fórmula 11, que se puede oxidar mediante un oxidante apropiado tal como, pero no limitado a, periodinano de Dess-Martin para dar el aldehído de fórmula 2.

65

5

10

Esquema 3

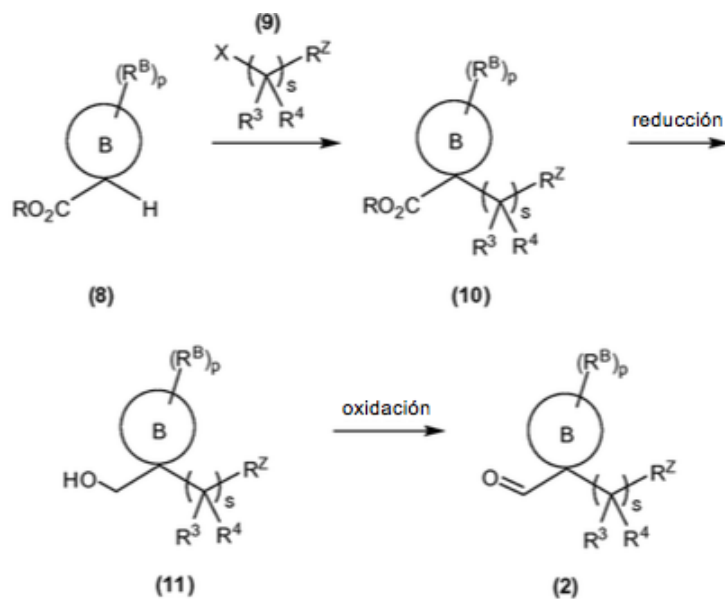
15

20

25

30

35



40

45

[0118] Los derivados de ciclopropilamina de fórmula 1 pueden prepararse usando los métodos descritos en el Esquema 4, partiendo de los derivados de acrilato de fórmula 12 (R es alquilo tal como Et) que están comercialmente disponibles o preparados usando métodos descritos en la bibliografía o detallados en la presente memoria. La ciclopropanación del compuesto 12 en condiciones estándar tales como la reacción de Corey-Chaykovsky puede dar los derivados de ciclopropilo de fórmula 13. El éster puede saponificarse en condiciones básicas para dar ácidos de fórmula 14, que pueden someterse a condiciones de reorganización de Curtius seguido de desprotección con ácido tal como TFA para dar derivados de ciclopropilamina de fórmula 1.

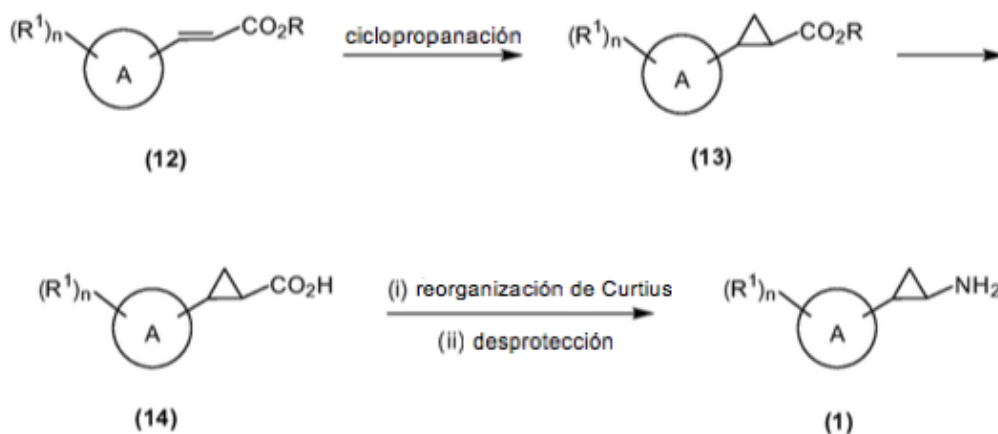
Esquema 4

50

55

60

65



Métodos de uso

[0119] Los compuestos de la invención son inhibidores de LSD1 y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la actividad de LSD1. Para los usos descritos en este documento, se puede usar cualquiera de los compuestos de la invención, incluyendo cualquiera de sus realizaciones.

[0120] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son selectivos para LSD1 sobre LSD2, lo que significa que los compuestos se unen o inhiben LSD1 con mayor afinidad o potencia, en comparación con LSD2. En general, la selectividad puede ser al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos aproximadamente 100 veces, al menos aproximadamente 200 veces, al menos alrededor de 500 veces o al menos alrededor de 1.000 veces.

[0121] Como inhibidores de LSD1, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por LSD1. El término "enfermedad mediada por LSD1" o "trastorno mediado por LSD1" se refiere a cualquier enfermedad o afección en la que LSD1 desempeña un papel, o cuando la enfermedad o afección está asociada con la expresión o actividad de LSD1. Los compuestos de la invención pueden, por lo tanto, usarse para tratar o disminuir la gravedad de enfermedades y afecciones en las que se sabe que el LSD1 desempeña un papel.

[0122] Las enfermedades y afecciones tratables usando los compuestos de la invención incluyen generalmente cánceres, inflamación, enfermedades autoinmunes, patogénesis inducida por virus, beta-globinopatías y otras enfermedades relacionadas con la actividad de LSD1.

[0123] Los cánceres tratables usando compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, cánceres hematológicos, sarcomas, cánceres de pulmón, cánceres gastrointestinales, cánceres de tracto genitourinario, cánceres de hígado, cánceres de hueso, cánceres de sistema nervioso, cánceres ginecológicos y cánceres de piel.

[0124] Los ejemplos de cánceres hematológicos incluyen, por ejemplo, linfomas y leucemias tales como leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin (incluido linfoma no Hodgkin recurrente o refractario y folicular recurrente), linfoma de Hodgkin, enfermedades mieloproliferativas (p. ej., mielofibrosis primaria (PMF), policitemia vera (PV) trombocitosis esencial (ET)), síndrome de mielodisplasia (MDS) y mieloma múltiple.

[0125] Los ejemplos de sarcomas incluyen, por ejemplo, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, angiosarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma, mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma, hamartoma y teratoma.

[0126] Los ejemplos de cánceres de pulmón incluyen, por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas indiferenciadas, células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, hamartoma condromatoso y mesotelioma.

[0127] Ejemplos de cánceres gastrointestinales incluyen, por ejemplo, cánceres de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiomasarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma) y cáncer colorrectal.

[0128] Los cánceres de vías genitourinarias ilustrativos incluyen, por ejemplo, cánceres de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilms [nefroblastoma]), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma) y testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, corocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma).

[0129] Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen, por ejemplo, hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular y hemangioma.

[0130] Ejemplos de cánceres de hueso incluyen, por ejemplo, sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma de tumor de células gigantes malignas, osteocrono-fucsia (exostosis de osteocartilaginoso), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes.

[0131] Ejemplos de cánceres del sistema nervioso incluyen, por ejemplo, cánceres de cráneo (osteoma,

hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos) y médula espinal (neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma), así como neurobotomosis y enfermedad de Lhermitte-Duclos.

5 **[0132]** Cánceres ginecológicos ejemplares incluyen, por ejemplo, cánceres de útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumoral), ovarios (carcinoma ovárico (cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células granulosa-tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma de botrioides (rabdomyosarcoma embrionario) y tubos falopios (carcinoma).

10 **[0133]** Ejemplos de cánceres de piel incluyen, por ejemplo, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma y queloides.

15 **[0134]** Los compuestos de la invención pueden utilizarse adicionalmente para tratar tipos de cáncer en los que LSD1 puede sobreexpresarse incluyendo, por ejemplo, cánceres de mama, próstata, cabeza y cuello, laríngeos, orales y tiroideos (por ejemplo, carcinoma papilar de tiroides).

20 **[0135]** Los compuestos de la invención pueden usarse adicionalmente para tratar trastornos genéticos tales como el síndrome de Cowden y el síndrome de Bannayan-Zonana.

25 **[0136]** Los compuestos de la invención se pueden usar adicionalmente para tratar enfermedades virales tales como el virus del herpes simple (VHS), el virus varicela zóster (VVZ), el citomegalovirus humano, el virus de la hepatitis B (VHB) y el adenovirus.

[0137] Los compuestos de la invención pueden usarse adicionalmente para tratar beta-globinopatías que incluyen, por ejemplo, beta-talasemia y anemia drepanocítica.

30 **[0138]** Como se usa en el presente documento, el término "contacto" se refiere a la unión de restos indicados en un sistema in vitro o un sistema in vivo. Por ejemplo, "poner en contacto" una proteína LSD1 con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, tal como un ser humano, que tiene una proteína LSD1, así como, por ejemplo, introduciendo un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la proteína LSD1.

35 **[0139]** Como se usa en el presente documento, el término "individuo" o "paciente", utilizado indistintamente, se refiere a cualquier animal, incluidos mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates, y más preferiblemente humanos.

40 **[0140]** Como se usa en el presente documento, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que se busca en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano por un investigador, veterinario, médico u otro clínico.

45 **[0141]** Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, deteniendo un mayor desarrollo de la patología y/o sintomatología) o mejorando la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o la sintomatología) tal como la disminución de la gravedad de la enfermedad.

50 **[0142]** Tal como se usa en la presente memoria, el término "prevenir" o "prevención" se refiere a prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta o muestra la patología o la sintomatología de la enfermedad.

Terapias de combinación

60 **[0143]** Los compuestos de la invención pueden usarse en tratamientos combinados donde el compuesto de la invención se administra junto con otros tratamientos tales como la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los agentes terapéuticos adicionales son típicamente los que se usan normalmente para tratar la afección particular a tratar. Los agentes terapéuticos adicionales pueden incluir, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, así como inhibidores de Bcr-Abl, Flt-3, RAF, FAK, JAK, PIM, PI3K para el tratamiento de enfermedades mediadas por LSD 1, trastornos o condiciones. El uno o más agentes farmacéuticos adicionales se pueden administrar a un paciente de manera simultánea o secuencial.

[0144] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con un agente terapéutico que se dirige a un regulador epigenético. Los ejemplos de reguladores epigenéticos incluyen metiltransferasas de lisina de histona, transferasas de metilo de arginina de histona, desmetilasas de histona, desacetilasas de histona, acetilasas de histona y metiltransferasas de ADN. Los inhibidores de deacetilasa de histona incluyen, por ejemplo, vorinostat.

[0145] Para tratar el cáncer y otras enfermedades proliferativas, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos. Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con terapia médica tal como cirugía o radioterapia, por ejemplo, radiación gamma, radioterapia de haz de neutrones, radioterapia de haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos adecuados incluyen cualquiera de: abarelix, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, anastrozol, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bleomicina, bortezombi, bortezomib, busulfan intravenoso, busulfan oral, calusterona, capecitabina, carboplatino, carmustina, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, dalteparina sódica, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, denileucina, denileucina diftotox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, propionato de dromoestalinona, eculizumab, epirubicina, erlotinib, estramustina, fosfato etopósido, etopósido, exemestano, citrato de fentanilo, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogagic, acetato de goserelina, acetato de histrelinina, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2a, irinotecan, lap ditosilato de atinib, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, metoxaleno, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, nelarabina, nofetumomab, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, panitumumab, panobinostat, pegaspargasa, pegiftgrastim, pemetrexed disódico, pentostatina, pipobroman, plicamicina, procarbazona, quinacrina, rasburicasa, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, maleato de sunitinib, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecan, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, mostaza de uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat y zoledronato.

[0146] Para tratar el cáncer y otras enfermedades proliferativas, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con ruxolitinib.

[0147] Para tratar el cáncer y otras enfermedades proliferativas, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con terapias dirigidas, que incluyen inhibidores de quinasa JAK (Ruxolitinib, JAK1-selectivo), inhibidores de quinasa Pim, inhibidores de quinasa PI3 que incluyen PI3K-delta selectivo e inhibidores de PI3K de amplio espectro, inhibidores de MEK, inhibidores de quinasa dependientes de ciclina, inhibidores de b-RAF, inhibidores de mTOR, inhibidores de proteasoma (Bortezomib, Carfilzomib), inhibidores de HDAC (panganostat, vorinostat), inhibidores de metiltransferasa ADN, dexametasona, bromo e inhibidores de miembros de la familia terminal extra e inhibidores de 2,3-dioxigenasa de indolimina.

[0148] Para tratar estados autoinmunes o inflamatorios, el compuesto de la invención puede administrarse en combinación con un corticosteroide tal como triamcinolona, dexametasona, flucinolona, cortisona, prednisolona o flumetrolona.

[0149] Para tratar estados autoinmunes o inflamatorios, el compuesto de la invención se puede administrar en combinación con un inmunosupresor tal como acetónido de flucinolona (Retisert®), rimexolona (AL-2178, Vexol, Alcon) o ciclosporina (Restasis®).

[0150] Para tratar condiciones autoinmunes o inflamatorias, el compuesto de la invención se puede administrar en combinación con uno o más agentes adicionales seleccionados de Dehydrex™ (Holles Labs), Civamida (Opko), hialuronato de sodio (Vismed, Lantibio/TRB Chemedica), ciclosporina (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101 (T) (testosterona, Argentis), AGR1012 (P) (Argentis), sodio de ecabet (Senju-Ista), gefarnato (Santen), ácido 15-(S)-hidroxieicosatetraenoico (15(S)-HETE), cevilemina, doxiciclina (ALTY-0501, Alacrity), minociclina, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), ciclosporina A (Nova22007, Novagali), oxitetraciclina (Duramicina, MOLI1901, Lantibio), CFI01 (2S, 3S, 4R, 5R)-3, 4-dihidroxi-5-[6-[(3-yodofenilo)metilamino]purina-9-ilo]-N-metilo-oxolano-2-carbamilo, Can-Fite Biopharma), voclosporina (LX212 o LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (análogo de resolvina sintético, Resolvix), DYN15 (Terapia de Dyanmis), rivoglitazona (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Opthalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritina (Senju), rebamipida (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (Universidad de Pennsylvania y Temple University), pilocarpina, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, Novartis), etabonato de loteprednol, rituximab, tetrasodio de diquafosol (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), deshidroepiandrosterona, anakinra, efalizumab, micofenolato de sodio, etanercept (Embrex®), hidroxicloroquina, NGX267 (TorreyPines Therapeutics) o talidomida.

[0151] En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se puede administrar en combinación con uno o más agentes seleccionados entre un antibiótico, antivírico, antifúngico, anestésico, antiinflamatorio, incluyendo antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, y agentes antialérgicos. Los ejemplos de medicamentos adecuados incluyen aminoglucósidos tales como amikacina, gentamicina, tobramicina, estreptomina, netilmicina y kanamicina;

5 fluoroquinolonas tales como ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, lomefloxacina, levofloxacina y enoxacina; naftiridina; sulfonamidas; polimixina; cloranfenicol; neomicina; paramomicina; colistimetato; bacitracin; vancomicina; tetraciclinas; rifampicina y sus derivadas ("rifampinas"); cicloserina; beta-lactamas; cefalosporinas; anfotericinas; fluconazol; flucitosina; natamicina; miconazol; ketoconazol; corticosteroides; diclofenaco; flurbiprofeno; ketorolaco; suprofen; cromolina; lodoxamida; levocabastina; nafazolina; antazolina; feniramina; o antibiótico azalida.

10 **[0152]** Otros ejemplos de agentes, con los que uno o más de los cuales puede combinarse también un compuesto proporcionado, incluyen: un tratamiento para la enfermedad de Alzheimer tal como donepezilo y rivastigmina; un tratamiento para la enfermedad de Parkinson, como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinirol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexifenidilo y amantadina; un agente para tratar la esclerosis múltiple (EM) como el interferón beta (por ejemplo, Avonex® y Rebif®), acetato de glatiramer y mitoxantrona; un tratamiento para el asma tal como albuterol y montelukast; un agente para tratar la esquizofrenia tal como zyprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; un agente antiinflamatorio tal como un corticosteroide, tal como dexametasona o prednisona, un bloqueante de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; un agente inmunomodulador, que incluye
15 agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, un interferón, un corticosteroide, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; un factor neurotrófico tal como un inhibidor de acetilcolinesterasa, un inhibidor de MAO, un interferón, un anticonvulsivo, un bloqueador de canales iónicos, riluzol o un agente anti-Parkinson; un agente para tratar enfermedades cardiovasculares tales como un betabloqueante, un inhibidor de la ECA, un diurético, un nitrato, un bloqueador del canal de calcio o una estatina; un agente para tratar la enfermedad hepática tal como un corticosteroide, colestiramina, un interferón y un agente antiviral; un agente para tratar trastornos sanguíneos tales como un corticosteroide, un agente antileucémico o un factor de crecimiento; o un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia tales como gammaglobulina.

25 **[0153]** Los fármacos biológicos, tales como anticuerpos y citocinas, usados como agentes anticancerosos, se pueden combinar con los compuestos de la invención. Además, los fármacos que modulan el microambiente o las respuestas inmunitarias se pueden combinar con los compuestos de la invención. Ejemplos de tales fármacos son anticuerpos anti-Her2, anticuerpos anti-CD20, anti-CTLA1, anti-PD-1, anti-PDL1 y otros fármacos inmunoterapéuticos.

30 *Formulación, formas de dosificación y administración*

[0154] Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y se pueden administrar por una variedad de rutas, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y de la zona a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y a las membranas mucosas incluyendo la administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluido por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye intramuscular, intraarterial, subcutánea, intramuscular o inyección o infusión; o administración intracraneal, p. ej., intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede estar en forma de una sola dosis en bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Los vehículos farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo o aceitosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

45 **[0155]** Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos (excipientes) farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración tópica. Al preparar las composiciones de la invención, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encerra dentro de dicho vehículo en forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como un vehículo, vehículo o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de tabletas, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por
50 ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos estériles envasadas.

60 **[0156]** En La preparación de una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarse con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se puede moler a un tamaño de partícula de menos de 200 de malla. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, alrededor de 40 de malla.

65 **[0157]** Los compuestos de la invención se pueden moler usando procedimientos de molienda conocidos tales como molienda en húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos de la invención

se pueden preparar mediante procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, véase la Solicitud Internacional. N° WO 2002/000196.

5 **[0158]** Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como benzoatos de metilo y propilhidroxi; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación
10 rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

15 **[0159]** Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 5 a aproximadamente 1.000 mg (1 g), más habitualmente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

20 **[0160]** El compuesto activo puede ser efectivo en un amplio intervalo de dosificación y generalmente se administra en una cantidad farmacológicamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrado generalmente será determinada por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluida la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

25 **[0161]** Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo típicamente se dispersa uniformemente en toda la composición de manera
30 que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente efectivas tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contiene, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

35 **[0162]** Las tabletas o píldoras de la presente invención se pueden recubrir o componer de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes se pueden separar mediante una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o revestimientos entéricos,
40 incluyendo tales materiales una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

45 **[0163]** Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden incorporar para la administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes con sabor adecuado, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de maní, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

50 **[0164]** Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe supra. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden respirar directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador se puede unir a una tienda de
55 máscara facial o a una máquina de respiración a presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o en polvo se pueden administrar por vía oral o nasal a partir de dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

60 **[0165]** Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más vehículos convencionales. En algunas realizaciones, los ungüentos pueden contener agua y uno o más vehículos hidrófobos seleccionados de, por ejemplo, parafina líquida, éter de alquilo de polioxietileno, propilenglicol, vaselina blanca y similares. Las composiciones de cremas portadoras pueden basarse en agua en combinación con glicerol y uno o más de otros componentes, por ejemplo, monoestearato de glicerina, monoestearato de PEG-glicerina y alcohol cetilo-estearílico. Los geles se pueden formular usando alcohol isopropílico y agua, de forma adecuada en combinación con otros componentes tales como,
65 por ejemplo, glicerol, hidroxietilo celulosa y similares. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas contienen

al menos aproximadamente 0,1, al menos aproximadamente 0,25, al menos aproximadamente 0,5, al menos aproximadamente 1, al menos aproximadamente 2, o al menos aproximadamente 5% en peso del compuesto de la invención. Las formulaciones tópicas se pueden envasar adecuadamente en tubos de, por ejemplo, 100 g que están asociados opcionalmente con instrucciones para el tratamiento de la indicación de selección, por ejemplo, psoriasis u otras afecciones de la piel.

[0166] La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se está administrando, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis efectivas dependerán de la afección de la enfermedad que se trate, así como del juicio del médico tratante, dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente, y similares.

[0167] Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales, o se pueden esterilizar por filtración. Las soluciones acuosas pueden envasarse para uso, o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuestos típicamente estará entre 3 y 11, más preferiblemente entre 5 y 9 y lo más preferiblemente entre 7 y 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, vehículos o estabilizadores anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

[0168] La dosificación terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar según, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, y el juicio del médico que prescribe la proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una serie de factores que incluyen la dosificación, las características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden proporcionar en una solución de tampón fisiológica acuosa que contiene de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosificación dependa de variables tales como el tipo y el grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado general de salud del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su ruta de administración. Las dosis efectivas se pueden extrapolar a partir de curvas dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba de modelos in vitro o animales.

[0169] Las composiciones de la invención pueden incluir adicionalmente uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como un compuesto quimioterapéutico, esteroide, antiinflamatorio o inmunosupresor, ejemplos de los cuales se enumeran aquí más arriba.

[0170] Los compuestos de la invención pueden proporcionarse o usarse en combinación con un diagnóstico complementario. Como se usa en el presente documento, el término "diagnóstico complementario" se refiere a un dispositivo de diagnóstico útil para determinar el uso seguro y eficaz de un agente terapéutico. Por ejemplo, se puede usar un diagnóstico complementario para personalizar la dosificación de un agente terapéutico para un sujeto dado, identificar subpoblaciones apropiadas para el tratamiento o identificar poblaciones que no deberían recibir un tratamiento particular debido a un mayor riesgo de un efecto secundario grave.

[0171] En algunas realizaciones, el diagnóstico complementario se usa para controlar la respuesta al tratamiento en un paciente. En algunas realizaciones, el diagnóstico complementario se usa para identificar un sujeto que es probable que se beneficie de un compuesto o agente terapéutico dado. En algunas realizaciones, el diagnóstico acompañante se usa para identificar a un sujeto que tiene un mayor riesgo de efectos secundarios adversos por la administración de un agente terapéutico, en comparación con un estándar de referencia. En algunas realizaciones, el diagnóstico complementario es una herramienta de diagnóstico o formación de imágenes in vitro seleccionada de la lista de dispositivos complementarios de diagnóstico aprobados por la FDA. En algunas realizaciones, el diagnóstico complementario se selecciona de la lista de pruebas que han sido aprobadas por el Centro de Dispositivos y Salud Radiológica.

Compuestos etiquetados y métodos de ensayo

[0172] Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos marcados de la invención (radiomarcados, marcados fluorescentemente, etc.) que serían útiles no solo en técnicas de imagen sino también en ensayos, tanto in vitro como in vivo, para localizar y cuantificar LSD1 en muestras de tejido, que incluyen humanos, y para identificar ligandos de LSD1 mediante la unión de inhibición de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de LSD1 que contienen dichos compuestos marcados.

[0173] La presente invención incluye adicionalmente compuestos marcados isotópicamente de la invención. Un

compuesto "isotópicamente" o "radiomarcado" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos son reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa típicamente encontrada en la naturaleza (es decir, de forma natural). Los radionucleidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, ^3H (también escrito como T para tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionúclido que se incorpora en los compuestos radiomarcados instantáneos dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado.

[0174] Debe entenderse que un "compuesto marcado radiactivamente" o "compuesto marcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionucleido. En algunas realizaciones, el radionúclido se selecciona del grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br . En algunas realizaciones, el compuesto incorpora 1, 2 o 3 átomos de deuterio.

[0175] La presente invención puede incluir además métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en los compuestos de la invención. Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son bien conocidos en la técnica, y un experto ordinario en la técnica reconocerá fácilmente los métodos aplicables para los compuestos de la invención.

[0176] Un compuesto marcado de la invención puede usarse en un ensayo de selección para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto recientemente sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) que está marcado puede evaluarse por su capacidad de unirse a LSD1 controlando su variación de concentración cuando entra en contacto con LSD1, a través del seguimiento del etiquetado. Por ejemplo, un compuesto de ensayo (marcado) puede evaluarse por su capacidad para reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a LSD1 (es decir, compuesto estándar). En consecuencia, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto estándar por la unión a LSD1 se correlaciona directamente con su afinidad de unión. Por el contrario, en algunos otros ensayos de selección, el compuesto estándar está marcado y los compuestos de prueba no están marcados. De acuerdo con esto, se controla la concentración del compuesto estándar marcado para evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de ensayo, y así se determina la afinidad de unión relativa del compuesto de prueba.

[0177] La invención se describirá con mayor detalle a modo de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos, y no están destinados a limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la materia reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados. Se descubrió que los compuestos de los Ejemplos son inhibidores de LSD1 como se describe a continuación.

EJEMPLOS

[0178] Los procedimientos experimentales para los compuestos de la invención se proporcionan a continuación. Se realizaron purificaciones preparativas de CL-EM de algunos de los compuestos preparados en sistemas de fraccionamiento dirigidos por masa de Waters. La configuración del equipo básico, los protocolos y el software de control para el funcionamiento de estos sistemas se han descrito en detalle en la literatura. Véase, por ejemplo, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative CL-EM", K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative CL-EM Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003); y "Preparative CL-EM Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-893 (2004). Los compuestos separados se sometieron típicamente a espectrometría de masas de cromatografía líquida analítica (LCMS) para la verificación de pureza en las siguientes condiciones: instrumento; Agilent serie 1100, LC/MSD, columna: Waters Sunfire™ C₁₈ tamaño de partícula de 5 μm, 2,1 x 5,0 mm, tampones: fase móvil A: 0,025% de TFA en agua y fase móvil B: acetonitrilo; gradiente del 2% al 80% de B en 3 minutos con un caudal de 2,0 mL/minuto.

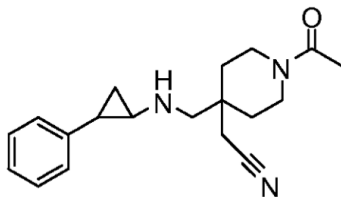
[0179] Algunos de los compuestos preparados también se separaron en una escala preparativa por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (RP-HPLC) con detector MS o cromatografía flash (gel de sílice) como se indica en los Ejemplos. Las condiciones típicas de la columna de cromatografía líquida preparativa de fase inversa (RP-HPLC) son las siguientes:

pH=2 purificaciones: Waters Sunfire™ C₁₈ tamaño de partícula de 5 μm, columna de 19 x 100 mm, eluyendo con la fase móvil A: TFA al 0,1% (ácido trifluoroacético) en agua y fase móvil B: acetonitrilo; la velocidad de flujo fue de 30 mL/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto utilizando el protocolo de optimización del Método Específico del compuesto como se describe en la literatura [véase "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-893 (2004)]. Típicamente, la velocidad de flujo utilizada con la columna de 30 x 100 mm era de 60 ml/minuto.

pH=10 purificaciones: Waters XBridge C₁₈ tamaño de partícula de 5 μm, columna de 19 x 100 mm, eluyendo con fase móvil A: 0,15% de NH₄OH en agua y fase móvil B: acetonitrilo; la velocidad de flujo fue de 30 mL/minuto, el

gradiente de separación se optimizó para cada compuesto utilizando el protocolo de optimización del Método Específico del compuesto como se describe en la literatura [Véase "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-893 (2004)]. Típicamente, la velocidad de flujo utilizada con una columna de 30 x 100 mm era de 60 ml/minuto.

5

Ejemplo 1**(1-Aceto-4-[[trans-2-fenilciclopropilo]amino]metilo)piperidina-4-ilo)acetonitrilo**10 **[0180]**

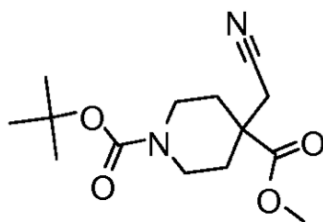
15

20

Paso 1: 1-terc-butilo 4-metilo 4-(cianometilo) piperidina-1,4-dicarboxilato

[0181]

25



30

35

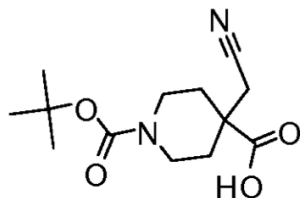
[0182] A una solución de 1-terc-butilo-piperidina-1,4-dicarboxilato de 4-metilo(0,97 g, 4,0 mmol) en THF (20 mL) a -40°C se añadió 2,0 M LDA en THF (2,8 mL), 5,6 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -40°C durante 30 minutos, luego se añadió bromoacetonitrilo (0,44 ml, 6,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -40°C durante 2 h y luego se inactivó con agua. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano (0-30%) para dar el producto deseado. CL-EM calculada para C₁₀H₁₅N₂O₄ (M-^tBu + 2H)⁺: m/z =227,1; encontrado 227,2.

40

Paso 2: Ácido 1-(terc-butoxicarbonilo)-4-(cianometilo)piperidina-4-carboxílico

45 **[0183]**

50



55

[0184] A una solución de 1-terc-butilo 4-metilo 4-(cianometilo)piperidina-1,4-dicarboxilato (0,60 g, 2,1 mmol) en THF (4,0 mL)/MeOH (4,0 mL)/agua (1,0 mL) se añadió hidróxido de litio (monohidrato, 0,44 g, 11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se acidificó con 1 N HCl frío y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculada para C₉H₁₃N₂O₄ (M-^tBu+2H)⁺: m/z =213,1; encontrado 213,1.

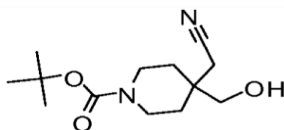
60

Paso 3: terc-Butilo 4-(cianometilo)-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato

65

[0185]

5

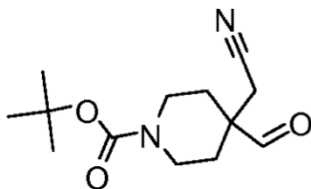


10 [0186] A una solución de ácido 1-(terc-butoxicarbonilo)-4-(cianometilo)piperidina-4-carboxílico (0,50 g, 1,9 mmol) y trietilamina (0,52 ml, 3,7 mmol) en THF (6 mL) a 0°C se añadió cloroformiato de etilo (0,21 ml, 2,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, luego se filtró y se lavó con THF (2 mL). El filtrado se enfrió a 0°C y luego se añadió tetrahidrobórato de sodio (0,14 g, 3,7 mmol) en metanol (1 mL)/agua (1 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc, luego se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y luego se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculada para C₉H₁₅N₂O₃ (M-^tBu + 2H)⁺: m/z =199,1; encontrado 199,1.

20 Paso 4: *terc-Butilo 4-(cianometilo)-4-formilpiperidina-1-carboxilato*

[0187]

25



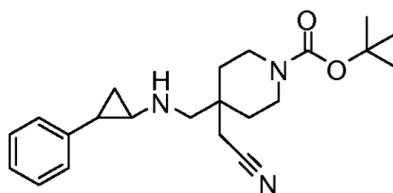
30

35 [0188] A una solución de *terc-butilo 4-(cianometilo)-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato* (400,0 mg, 1,573 mmol) en DCM (8 mL) se añadió periodinano de Dess-Martin (1,0 g, 2,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se añadió solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con DCM, luego se lavó con 1 N NaOH, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano (0-30%) para dar el producto deseado. CL-EM calculada para C₉H₁₃N₂O₃ (M-^tBu+2H)⁺: m/z =197,1; encontrado 197,1.

40 Paso 5: *terc-Butilo 4-(cianometilo)-4-[(trans-2-fenilciclopropilo)amino]metilo]piperidina-1-carboxilato*

[0189]

45



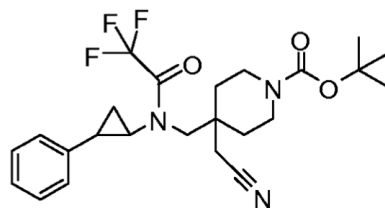
50

55 [0190] A una solución de *terc-butilo 4-(cianometilo)-4-formilpiperidina-1-carboxilato* (180,0 mg, 0,7134 mmol) y 2-fenilciclopropanamina (114 mg, 0,856 mmol, *trans, racémico*, J&W PharmLab: Cat N° 20-0073S) en DCM (3,0 mL) se añadió ácido acético (0,061 mL, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (300 mg, 1,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h, luego se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol en cloruro de metileno (0-8%) para dar el producto deseado. CL-EM calculada para C₂₂H₃₂N₃O₂ (M+H)⁺: m/z =370,2; encontrado 370,3.

60

Paso 6: *terc-Butilo 4-(cianometilo)-4-[(trans-2-fenilciclopropilo)(trifluoroacetilo)amino]metilo]piperidina-1-carboxilato*

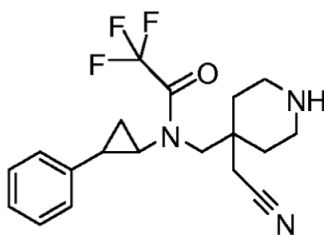
65 [0191]



[0192] A una solución de terc-Butilo 4-(cianometilo)-4-[[trans-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-1-carboxilato (0,18 g, 0,49 mmol) y DIEA (0,17 mL, 0,97 mmol) en DCM (2,4 mL) a 0°C se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (0,08 ml, 0,58 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, luego se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano (0-20%) para dar el producto deseado. CL-EM calculada para C₂₀H₂₃F₃N₃O₃ (M-^tBu+2H)⁺: m/z =410,2; encontrado 410,1.

Paso 7: N-[[4-(Cianometilo)piperidina-4-ilo]metilo]-2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropilo)acetamida

[0193]



[0194] A una solución de terc-Butilo 4-(cianometilo)-4-[[trans-2-fenilciclopropilo]-(trifluoroacetilo)amino]metilo]piperidina-1-carboxilato (0,16 g, 0,34 mmol) en DCM (0,2 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (0,8 ml, 3,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculada para C₁₉H₂₃F₃N₃O (M+H)⁺: m/z =366,2; encontrado 366,1.

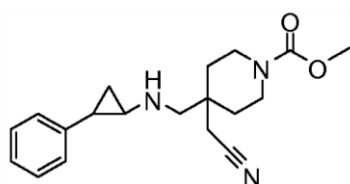
Paso 8: (1-Acetilo-4-[[trans-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-4-ilo)acetonitrilo

[0195] A una solución de N-[[4-(cianometilo)piperidina-4-ilo]metilo]-2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropilo)acetamida (10,0 mg, 0,027 mmol) y DIEA (19 ml, 0,11 mmol) en DCM (0,5 mL) a 0°C se añadió cloruro de acetilo (3,9 ml, 0,055 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego se concentró. El residuo se disolvió en metanol (1 mL) y THF (1 mL), luego se añadió 1 N NaOH (1,0 mL). La mezcla se agitó a 40°C durante 2 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por preparación. HPLC (pH=2, acetonitrilo/agua + TFA) para proporcionar el producto deseado como una sal de TFA. CL-EM calculada para C₁₉H₂₆N₃O (M+H)⁺: m/z =312,2; encontrado 312,2.

Ejemplo 2

Metilo 4-(cianometilo)-4-[[trans-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-1-carboxilato

[0196]

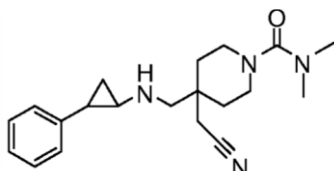


[0197] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los que se describen para la síntesis del Ejemplo 1 con cloroforniato de metilo que reemplaza el cloruro de acetilo en el Paso 8. El producto se purificó por HPLC prep. (pH=2, acetonitrilo/agua + TFA) para proporcionar el compuesto como una sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{19}H_{26}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 328,2; encontrado 328,2.

Ejemplo 3

4-(Cianometilo)-N,N-dimetilo-4-[[*(trans*-2-fenilciclopropilo)amino]metilo]piperidina-1-carboxamida

[0198]

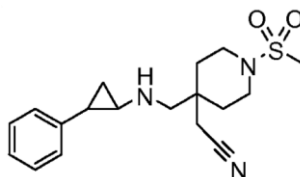


[0199] Este Compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del Ejemplo 1 con cloruro de *N,N*-dimetilcarbamoilo reemplazando el cloruro de acetilo en el Paso 8. El producto se purificó por HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua + TFA) para proporcionar el compuesto como una sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{20}H_{29}N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 341,2; encontrado 341,2.

Ejemplo 4

(1-(Metilsulfonilo)-4-[[*(trans*-2-fenilciclopropilo)amino]metilo]piperidina-4-ilo)acetonitrilo

[0200]

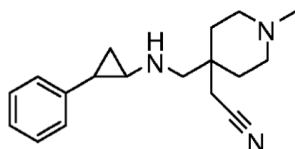


[0201] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del Ejemplo 1 con cloruro de metanosulfonilo reemplazando el cloruro de acetilo en el Paso 8. El producto se purificó por HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua + TFA) para proporcionar el compuesto como una sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{18}H_{26}N_3O_2S$ (M+H)⁺: m/z =348,2; encontrado 348,1.

Ejemplo 5

(1-Metilo-4-[[*(trans*-2-fenilciclopropilo)amino]metilo]piperidina-4-ilo)acetonitrilo

[0202]

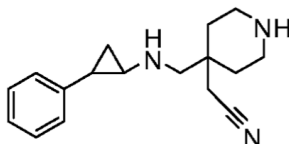


[0203] A una solución de *N*-[[4-(cianometilo)piperidina-4-ilo]metilo]-2,2,2-trifluoro-*N*-(*trans*-2-fenilciclopropilo)acetamida (17,9 mg, 0,0490 mmol, preparada como se describe en el *Ejemplo 1, Paso 7*) en DCM (0,5 mL) se añadió formaldehído 7,0 M en agua (2,7 ml, 0,019 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se añadió triacetoxiborohidruro sódico (16 mg, 0,076 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró. El residuo se disolvió en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) y luego se añadió 1 N NaOH acuoso (2,0 mL). La mezcla se agitó a 40°C durante 4 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por preparación. HPLC (pH=2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como una sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{18}H_{26}N_3$ (M+H)⁺: m/z =284,2; encontrado 284,3.

Ejemplo 6

(4-(((trans-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-4-ilo)acetonitrilo**[0204]**

5



10

[0205] A una solución de terc-butilo 4-(cianometilo)-4-(((trans-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-carboxilato (20,0 mg, 0,054 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 1, Paso 5) en DCM (0,3 mL) se añadió 4 N HCl en dioxano (0,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo y luego se purificó mediante preparación. HPLC (pH=2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como una sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{17}H_{24}N_3$ (M+H)⁺: m/z =270,2; encontrado 270,3.

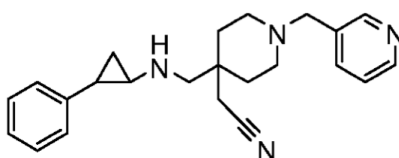
15

Ejemplo 7

20

[4-(((trans-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)-1-(piridina-3-ilmetilo)piperidina-4-ilo]acetonitrilo**[0206]**

25



30

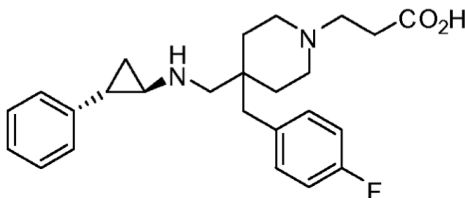
[0207] A una solución de N-{[4-(cianometilo)piperidina-4-ilo]metilo}-2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropilo)acetamida (17,9 mg, 0,0490 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 1, Paso 7) en DCM (0,5 mL) se añadió 3-piridincarboxaldehído (10 mg, 0,098 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió triacetoxiborohidruro sódico (21 mg, 0,098 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en THF (1 mL) y metanol (1 mL) y luego se añadió 1 N NaOH (1 mL). La mezcla resultante se agitó a 40°C durante 4 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua + TFA) para proporcionar el producto deseado como sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{23}H_{29}N_4$ (M+H)⁺: m/z =361,2; encontrado 361,2.

35

40

Ejemplo 8**Ácido 3-[4-(4-fluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoico****[0208]**

50

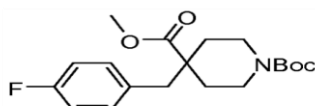


55

Paso 1: 1-terc butilo 4-metilo 4-(4-fluorobencilo)piperidina-1,4-dicarboxilato

[0209]

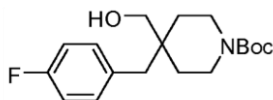
65



[0210] A una solución de N,N-diisopropilamina (4,9 mL, 35 mmol) en tetrahidrofurano (80 mL) a -78°C se añadió n-butilo-litio (2,5 M en hexanos, 14 ml, 35 mmol). La mezcla resultante se calentó a -20°C y se agitó durante 10 minutos y luego se enfrió a -78°C, momento en el que se añadió una solución de 1-terc-butilo 4-metilo-piperidina-1,4-dicarboxilato (AstaTech, Cat N° B56857: 6,08 g, 25,0 mmol) en THF (10 mL) se añadió lentamente. La mezcla de reacción se calentó lentamente a -40°C y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió después a -78°C y se añadió α -bromo-4-fluorotolueno (Aldrich, n° de cat. 209538: 4,9 ml, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h, luego se sofocó con NH₄Cl saturado, se calentó a temperatura ambiente y se diluyó con éter etílico. La mezcla diluida se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano (0-20%) para dar el producto deseado (6,5 g, 74%). CL-EM calculada para C₁₅H₁₉FNO₄ (M^{-t}Bu+2H)⁺: m/z =296,1; encontrado 296,1.

Paso 2: Terc-butilo 4-(4-fluorobencilo)-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato

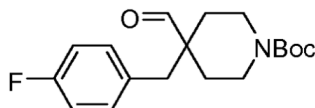
[0211]



[0212] Se añadió una solución de 1-terc-butilo 4-metilo 4-(4-fluorobencilo)piperidina-1,4-dicarboxilato (6,5 g, 18 mmol) en tetrahidrofurano (90 mL) a 0°C. LiAlH₄ (1 M en THF, 24 ml, 24 mmol) lentamente. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego se añadió agua (0,9 mL), seguido de NaOH (15% en peso en agua, 0,9 mL) y agua (0,9 mL). La mezcla se agitó durante 20 min, luego se filtró y se lavó con THF. El filtrado se concentró y el residuo (5,8 g, 97%) se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculada para C₁₄H₁₉FNO₃ (M^{-t}Bu+2H)⁺: m/z =268,1; encontrado 268,1.

Paso 3: terc-butilo 4-(4-fluorobencilo)-4-formilpiperidina-1-carboxilato

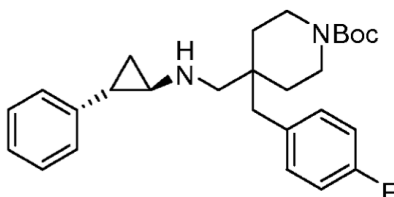
[0213]



Se añadió una solución de dimetilsulfóxido (4,3 ml, 60. mmol) en cloruro de metileno (6 mL) a una solución de cloruro de oxalilo (2,6 ml, 30 mmol) en cloruro de metileno a -78°C durante 10 minutos. La mezcla resultante se calentó a -60°C durante 25 min. Se añadió lentamente una solución de terc-butilo 4-(4-fluorobencilo)-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato (5,2 g, 16 mmol) en cloruro de metileno (6 mL), y la mezcla resultante se calentó a -45°C durante 30 minutos. Luego se añadió N,N-diisopropilamina (21 ml, 120 mmol) y la mezcla se calentó a 0°C durante 15 minutos. La mezcla se vertió en una solución acuosa de 1 N HCl fría y luego se extrajo con éter etílico. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-20%) para dar el producto deseado (4,3 g, 83%). CL-EM calculada para C₁₄H₁₇FNO₃ (M^{-t}Bu+2H)⁺: m/z =266,1; encontrado 266,1.

Paso 4: 4-(4-fluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0214]

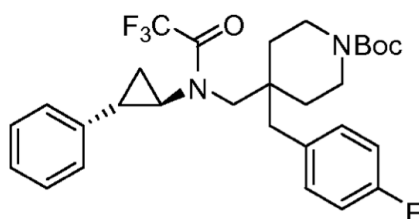


[0215] A una solución de 4-(4-fluorobencilo)-4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,2 g, 13 mmol) y

(1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (1,96 g, 14,7 mmol) (preparado usando procedimientos como se describe en Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21, 4429) en 1,2-dicloroetano (50 mL) se añadió ácido acético (1,1 ml, 20 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h seguido de la adición de triacetoxiborohidruro sódico (5,7 g, 27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución acuosa de 1 N NaOH, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM (0-6%) para dar el producto deseado (5,0 g, 87%). CL-EM calculada para C₂₇H₃₆FN₂O₂ (M+H)⁺: m/z =439,3; encontrado 439,2.

Paso 5: 4-(4-fluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo-(trifluoroacetilo)amino)metilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

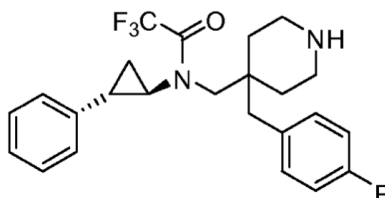
[0216]



[0217] Se añadió anhídrido trifluoroacético (2,08 ml, 14,7 mmol) a una solución de 4-(4-fluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina de terc-butilo. 1-carboxilato (4,3 g, 9,8 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (4,3 mL, 24 mmol) en cloruro de metileno (40 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h, luego se diluyó con éter y se lavó con 1 N HCl, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-30%) para dar el producto deseado (4,6 g, 88%). CL-EM calculada para C₂₅H₂₇F₄N₂O₃ (M^tBu+2H)⁺: m/z =479,2; encontrado 479,2.

Paso 6: 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(4-fluorobencilo)piperidina-4-ilo]metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida

[0218]



[0219] Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 20 mL, 80 mmol) a una solución de 4-(4-fluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-terc-butilo)-fenilciclopropilo)(trifluoroacetilo)amino)metilo)-piperidina-1-carboxilato (4,6 g, 8,6 mmol) en cloruro de metileno (6 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculada para C₂₄H₂₇F₄N₂O (M+H)⁺: m/z = 435,2; encontrado 435,2.

Paso 7: Ácido 3-[4-(4-fluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico

[0220] Se añadió trietilamina (270 µL, 1,9 mmol) a una mezcla de 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(4-fluorobencilo)piperidina-4-ilo]metilo]-N-[(1R, 2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (280,0 mg, 0,6445 mmol) y acrilato de metilo (1 mL, 10 mmol) en acetonitrilo (2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se concentró. El residuo se disolvió en THF (1,0 mL) y luego se añadió una solución acuosa de 1 N NaOH (4,0 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se purificó mediante HPLC prep (pH=2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para C₂₅H₃₂FN₂O₂ (M+H)⁺: m/z =411,2; encontrado 411,2. ¹H RMN (500 MHz, CD₃CN) δ 7,33-7,28 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, ³H), 7,15 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 3,48 - 3,26 (m, 6 H), 3,14 (s, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,87-2,75 (m, 3H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,29-2,07 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,65 - 1,55 (m, 1H), 1,30 - 1,24 (m, 1H).

Ejemplo 9

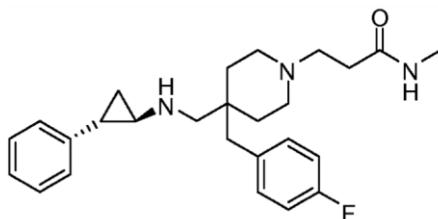
3-[4-(4-fluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]-N-metilpropanamida

5

10 [0221]

15

20



25

[0222] A una solución de ácido 3-[4-(4-fluorobencilo)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino}-metilo)piperidina-1-ilo]propanoico (Ejemplo 8: 10,0 mg, 0,0244 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (17 mg, 0,039 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,6 mL) se añadió metilamina (2M en THF, 0,2 ml, 0,4 mmol), seguido de trietilamina (24 ml, 0,17 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se purificó por HPLC preparativa (pH=10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado. CL-EM calculada para C₂₆H₃₅FN₃O (M+H)⁺: m/z =424,3; encontrado 424,2.

30 **Ejemplo 10**

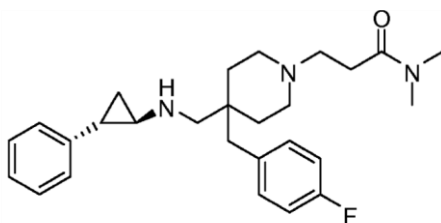
3-[4-(4-fluorobencilo)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino}metilo)piperidina-1-ilo]-N,N-dimetilpropanamida

35 [0223]

35

40

45



50

[0224] Este Compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 9 con dimetilamina reemplazando metilamina. El producto se purificó por HPLC preparativa (pH=10, acetonitrilo/agua+NH₄OH) para dar el producto deseado. CL-EM calculada para C₂₇H₃₇FN₃O (M+H)⁺: m/z = 438,3; encontrado 438,3.

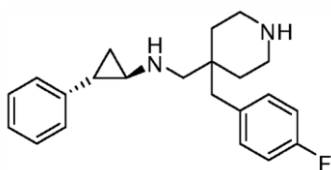
55 **Ejemplo 11**

(1R,2S)-N-{{[4-(4-fluorobencilo)piperidina-4-ilo]metilo}-2-fenilciclopropanamina

60

[0225]

65



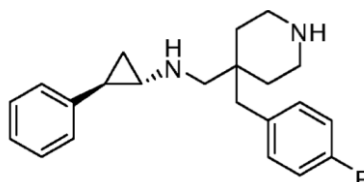
65

[0226] Se añadió ácido trifluoroacético (0,3 mL) a una solución de 4-(4-fluorobencilo)-4-({[(1R,2S)-2-

fenilciclopropilo]amino}metilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 8, Paso 4: 20,0 mg, 0,0456 mmol) en cloruro de metileno (0,3 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo y después se purificó por HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{22}H_{28}FN_2$ (M+H)⁺: m/z = 339,2; encontrado 339,2.

Ejemplo 12 (1S,2R)-N-[[4-(4-fluorobencilo)piperidina-4-ilo]metilo]-2-fenilciclopropanamina

[0227]

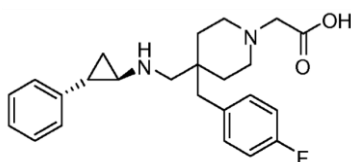


[0228] Una mezcla de 4-(4-fluorobencilo)-4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 8, Paso 3: 30,0 mg, 0,0933 mmol), ácido acético (8 ml, 0,14 mmol) y (1S,2R)-2-fenilciclopropanamina (14,9 mg, 0,112 mmol) (preparada usando los procedimientos descritos en Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21, 4429) en 1,2-dicloroetano (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se añadió triacetoxiborohidruro sódico (40 mg, 0,19 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (0,3 mL). Se añadió TFA (0,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró luego y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{22}H_{28}FN_2$ (M+H)⁺: m/z = 339,2; encontrado 339,1.

Ejemplo 13

Ácido [4-(4-fluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino}metilo)piperidina-1-ilo]acético

[0229]

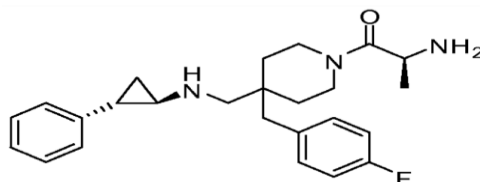


[0230] Se añadió trietilamina (22 μ L, 0,16 mmol) a una mezcla de 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(4-fluorobencilo)piperidina-4-ilo]metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (Ejemplo 8, Paso 6: 23,4 mg, 0,0540 mmol) y bromatoacetato de terc-butilo (0,2 ml, 1 mmol) en acetonitrilo (0,2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se diluyó con DCM y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en DCM (0,5 mL) y luego se añadió TFA (0,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se concentró. El residuo se disolvió en THF (1,0 mL) y luego se añadió 1 N NaOH (1,0 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EA calculada para $C_{24}H_{30}FN_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 397,2; encontrado 397,1.

Ejemplo 14

(1R,2S)-N-[[1-[(2S)-2-aminopropanoilo]-4-(4-fluorobencilo)piperidina-4-ilo]metilo]-2-fenilciclopropanamina

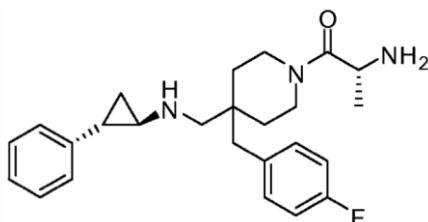
[0231]



5
 10
 15
[0232] Se añadió trietilamina (23 μL , 0,16 mmol) a una solución de ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonilo)amino]propanoico (Aldrich, n° de cat. 15380: 7,78 mg, 0,0411 mmol), 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(4-fluorobencilo)piperidina-4-ilo]metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (Ejemplo 8, Paso 6: 14 mg, 0,033 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)fosfonio (27 mg, 0,062 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,6 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (0,3 mL) y luego se añadió TFA (0,3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró. El residuo se disolvió en THF/MeOH (0,2 ml/0,2 mL) y luego se añadió NaOH (15% en peso en agua, 0,5 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a 35°C. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{FN}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 410,3; encontrado 410,3.

20
Ejemplo 15 (1R,2S)-N-[[1-[(2R)-2-aminopropanoilo]-4-(4-fluorobencilo)piperidina-4-ilo]metilo]-2-fenilciclopropanamina

25
[0233]

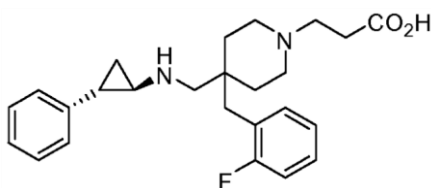


35
[0234] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 14* con ácido (2R)-2-[(terc-butoxicarbonilo)amino]propanoico (Aldrich, Cat N° 15048) reemplazando ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonilo)amino]propanoico. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{FN}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 410,3; encontrado 410,2.

40
Ejemplo 16

Ácido 3-[4-(2-fluorobencilo)-4-(((R, 2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoico

45
[0235]



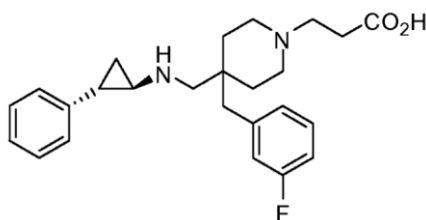
55
[0236] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 8* con 1-(bromometilo)-2-fluorobenceno (Aldrich, Cat N° 209511) reemplazando α -bromo-4-fluorotolueno. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{FN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 411,2; encontrado 411,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 7,41-7,24 (m, 4H), 7,22-7,11 (m, 5H), 3,36-3,25 (m, 4H), 3,25 - 3,14 (m, 2H), 3,05 (br, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,79 -2,65 (m, 3H), 2,40 - 2,28 (m, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 2H), 1,72 - 1,58 (m, 2H), 1,48 - 1,35 (m, 1H), 1,28 - 1,13 (m, 1H).

60
Ejemplo 17

Ácido 3-[4-(3-fluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoico

[0237]

5



10

[0238] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 8* con α -bromo-3-fluorotolueno (Aldrich, Cat N° 7504) reemplazando α -bromo-4-fluorotolueno. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{25}H_{32}FN_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 411,2; encontrado 411,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 7,42-7,32 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 7,10-7,02 (m, 3H), 3,37-3,26 (m, 4H), 3,26-3,15 (m, 2H), 3,02-2,88 (m, 2H), 2,83 (s, 2H), 2,77-2,65 (m, 3H), 2,38 - 2,25 (m, 1H), 1,84-1,71 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,44-1,34 (m, 1H), 1,25-1,12 (m, 1 H).

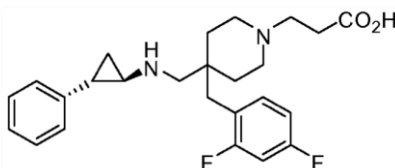
20

Ejemplo 18

Ácido 3-[4-(2,4-difluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoico

25 [0239]

30



35

[0240] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 8* con 1-(bromometilo)-2,4-difluorobenceno (Aldrich, cat. # 264415) reemplazando α -bromo-4-fluorotolueno. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{25}H_{31}F_2N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 429,2; encontrado 429,2.

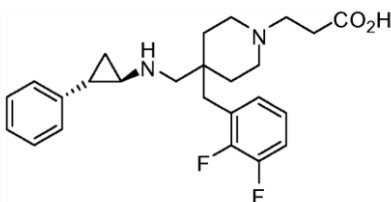
40

Ejemplo 19

Ácido 3-[4-(2,3-difluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoico

45 [0241]

50



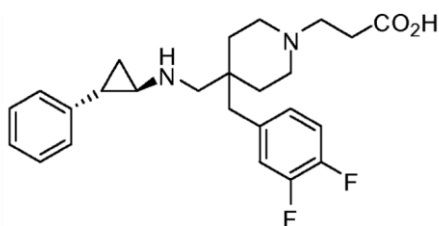
55

[0242] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 8* con 1-(bromometilo)-2,3-difluorobenceno (Aldrich, cat. # 265314) reemplazando a α -bromo-4-fluorotolueno. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como el TFA sa lt. CL-EM calculada para $C_{25}H_{31}F_2N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 429,2; encontrado 429,2.

60

Ejemplo 20 **Ácido 3-[4-(3,4-difluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoico**

65 [0243]

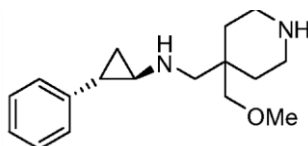


[0244] Este Compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 8 con 1-(bromometilo)-3,4-difluorobenceno (Aldrich, Cat N° 264458) reemplazando α -bromo-4-fluorotolueno. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. La CL-EM se cromatografió para $C_{25}H_{31}F_2N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 429,2; encontrado 429,1.

Ejemplo 21

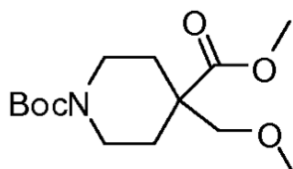
(1R,2S)-N-[[4-(metoximetilo)piperidina-4-ilo]metilo]-2-fenilciclopropanamina

[0245]



Paso 1: 1-terc-butilo 4-metilo 4-(metoximetilo)piperidina-1,4-dicarboxilato

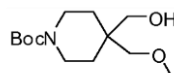
[0246]



[0247] Se añadió diisopropilamida de litio a una solución de 1-terc-butilo-piperidina-1,4-dicarboxilato de 4-metilo (AstaTech, n° de cat. B56857: 2,43 g, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) a -40°C. (2M en THF, 5,8 ml, 12 mmol). La mezcla resultante se agitó a -40°C durante 30 minutos y luego se añadió éter de metilo de clorometilo (1,2 mL, 16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -40°C durante 1 h, luego se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice (0 a 20% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (2,6 g, 90%). CL-EM calculada para C₉H₁₈NO₃ (M-Boc+2H)⁺: m/z = 188,1; encontrado 188,1.

Paso 2: 4-(hidroximetilo)-4-(metoximetilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

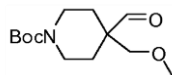
[0248]



[0249] A una solución de 4-metilo 4-(metoximetilo)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (2,3 g, 8,0 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) a 0°C se añadió LiAlH₄ (1 M en THF, 10 mL, 10 mmol) lentamente. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego se inactivó con la adición de agua (0,1 mL), NaOH (15% en peso en agua, 0,1 mL) y agua (0,1 mL). La mezcla se agitó durante 10 min, luego se filtró y se lavó con THF. El filtrado se concentró y el residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculada para C₉H₁₈NO₄ (M-tBu+2H)⁺: m/z = 204,1; encontrado 204,1.

Paso 3: 4-formilo-4-(metoximetilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**[0250]**

5



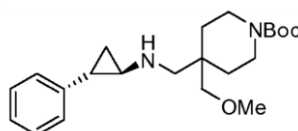
10 **[0251]** Se añadió dimetilsulfóxido (1,7 ml, 24 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) a una solución de cloruro de oxalilo (1,0 ml, 12 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) a -78°C durante 10 minutos. La mezcla resultante se calentó a -60°C durante 25 minutos y luego a una solución de 4-(hidroximetilo)-4-(metoximetilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 6,0 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) fue lentamente agregado. La mezcla se calentó a -45°C durante 30 minutos y después se añadió trietilamina (6,7 ml, 48 mmol). La mezcla se calentó a 0°C durante 15 min. La mezcla de reacción se vertió luego en una solución acuosa de 1 N HCl fría y se extrajo con éter de dietilo. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 20% de EtOAc en hexanos para dar el producto deseado (1,3 g, 84%). CL-EM calculada para C₈H₁₆NO₂ (M-Boc+2H)⁺: m/z = 158,1; encontrado 158,1.

Paso 4: 4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo-)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

20

[0252]

25



30 **[0253]** Una mezcla de 4-formilo-4-(metoximetilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, 5,0 mmol), ácido acético (0,43 ml, 7,5 mmol) y (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (699 mg, 5,25 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,1 g, 10 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 8% de metanol en DCM para dar el producto deseado (1,7 g, 91%). CL-EM calculada para C₂₂H₃₅N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 375,3; encontrado 375,2.

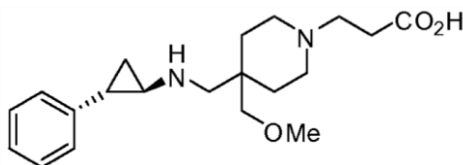
Paso 5: (1R,2S)-N-[[4-(metoximetilo)piperidina-4-ilo]metilo]-2-fenilciclopropanamina

40 **[0254]** A una solución de 4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,27 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 mL) se añadió HCl (4 N en 1,4-dioxano, 1,0 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para C₁₇H₂₇N₂O (M+H)⁺: m/z = 275,2; encontrado 275,2.

45

Ejemplo 22**Ácido 3-[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoico**50 **[0255]**

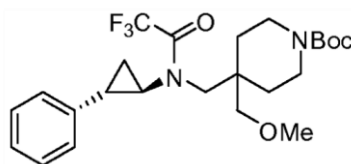
55



60 **Paso 1: 4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)-(trifluoroacetilo)amino)metilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[0256]

5

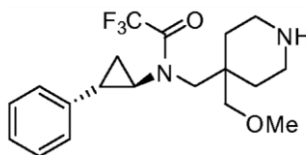


10 [0257] Se añadió anhídrido trifluoroacético (0,96 ml, 6,8 mmol) a una solución de 4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 21, Paso 4*: 1,7 g, 4,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,6 ml, 9,1 mmol) en cloruro de metileno (25 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 20% de EtOAc en hexanos para dar el producto deseado (1,8 g, 84%). CL-EM calculada para C₁₉H₂₆F₃N₂O₂ (M-Boc+2H)⁺: m/z = 371,2; encontrado 371,1.

20 *Paso 2: 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(metoximetilo)piperidina-4-ilo]metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida*

[0258]

25



30

35 [0259] Se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (7 ml, 28 mmol) a una solución de 4-(metoximetilo)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo](trifluoroacetilo)amino]metilo]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 g, 3,8 mmol) en cloruro de metileno (4 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculada para C₁₉H₂₆F₃N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 371,2; encontrado 371,2.

40 *Paso 3: Ácido 3-[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoico*

45 [0260] Se añadió trietilamina (290 ml, 2,1 mmol) a una mezcla de 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(metoximetilo)piperidina-4-ilo]metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (260 mg, 0,70 mmol) y acrilato de metilo (0,6 ml, 7 mmol) en acetonitrilo (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se concentró. El residuo se disolvió en THF (1,0 mL) y luego se añadió 1 N NaOH (1,0 mL). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para C₂₀H₃₁N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 347,2; encontrado 347,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 7,34-7,28 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 2H), 3,49 - 3,37 (m, 2H), 3,36-3,30 (m, 5H), 3,28 - 3,14 (m, 6 H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,75 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,48 - 2,46 (m, 1H), 1,90 - 1,65 (m, 4 H), 1,58 - 1,43 (m, 1H), 1,36- 1,19 (m, 1H).

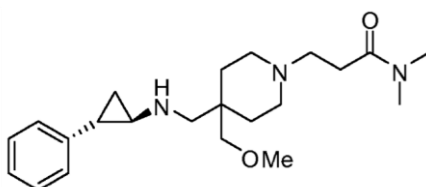
Ejemplo 23

50

3-[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]-N,N-dimetilpropanamida

[0261]

55



60

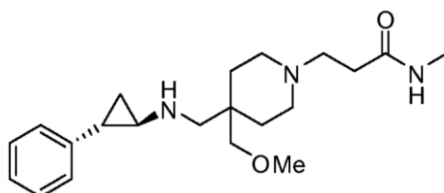
65 [0262] A una solución de ácido 3-[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoico (*Ejemplo 22*: 50 mg, 0,14 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilo)tripirrolidinofosfonio (105 mg, 0,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,5 mL) se añadió dimetilamina (2M en THF, 1 ml, 2 mmol), seguido de trietilamina (100 ml, 0,72 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se purificó

por HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{22}H_{36}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 374,3; encontrado 374,3.

Ejemplo 24

3-[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]-N-metilpropanamida

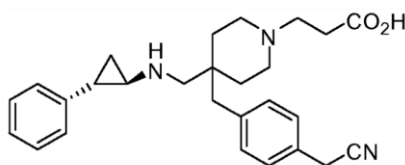
[0263]



[0264] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 23 con metilamina reemplazando dimetilamina. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{21}H_{34}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 360,3; encontrado 360,2.

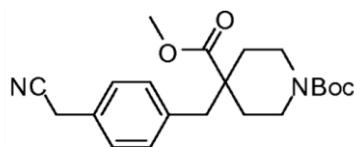
Ejemplo 25 Acido 3-[4-[4-(cianometilo)bencilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoico

[0265]



Paso 1: 4-metilo 4-[4-(cianometilo)bencilo]piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo

[0266]

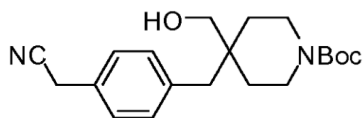


[0267] A una solución de N,N-diisopropilamina (1,59 ml, 11,3 mmol) en tetrahidrofurano (55 mL) a -78°C se añadió n-butilo-litio 2,5 M en hexanos (4,35 ml, 10,9 mmol). Esta solución se calentó y agitó a 0°C durante 30 minutos, luego se enfrió a -78°C, y una solución de 1-terc-butilo-4-metilpiperidina-1,4-dicarboxilato (2,75 g, 11,3 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 mL). La solución resultante se agitó a -45°C durante 1 h, luego se enfrió a -78°C y a una solución de [4-(clorometilo)fenilo]acetnitrilo (Enamine LTD, nº de cat. EN₃00-134377: 1,50 g, 9,06 mmol). en tetrahidrofurano (5,0 mL) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1,5 h, se sofocó con una solución saturada de NaHCO₃ y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc del 25% al 75% en hexanos) para dar el producto (1,31 g, 39%) como un aceite incoloro. CL-EM calculada para $C_{17}H_{21}N_2O_4$ (M-^tBu+2H)⁺: m/z = 317,1; encontrado 317,2.

Paso 2: 4-[4-(cianometilo)bencilo]-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0268]

5

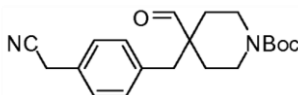


10 [0269] A una solución de 4-metilo 4-[4-(cianometilo)bencilo]piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (1,04 g, 2,79 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) a temperatura ambiente se añadió tetrahidroborato de litio 2,0 M en THF (2,8 mL, 5,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a 65°C durante 2 días, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo luego con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (0% a 15% de MeOH en DCM) para dar el producto (862 mg, 90%) como un aceite incoloro. CL-EM calculada para C₁₆H₂₁N₂O₃ (M^{-t}Bu+2H)⁺: m/z = 289,2; encontrado 289,1.

Paso 3: 4-[4-(cianometilo)bencilo]-4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0270]

25

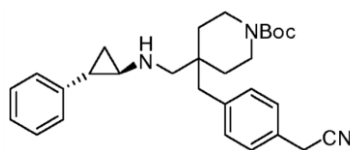


30 [0271] A una solución de cloruro de oxalilo (0,42 ml, 5,0 mmol) en cloruro de metileno (15 mL) a -78°C se añadió dimetilsulfóxido (0,71 ml, 10 mmoles) gota a gota. La solución resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos, y una solución de 4-[4-(cianometilo)bencilo]-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (862,8 mg, 2,505 mmol) en cloruro de metileno (5,0 mL) se añadió. La mezcla de reacción se agitó, y se calentó a -40°C durante más de 1 h, y se añadió N,N-diisopropiletilamina (2,6 ml, 15 mmol). La mezcla resultante se agitó y se calentó a 0°C durante 1 hora, se diluyó con DCM y se vertió en 1M HCl. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (0% a 50% de EtOAc en hexanos) para dar el producto (715 mg, 84%) como un aceite incoloro. CL-EM calculada para C₁₆H₁₉N₂O₃ (M^{-t}Bu+2H)⁺: m/z = 287,1; encontrado 287,2.

Paso 4: 4-[4-(cianometilo)bencilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0272]

45



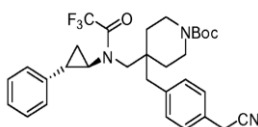
50 [0273] Una mezcla de 4-[4-(cianometilo)bencilo]-4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (715 mg, 2,087 mmol), ácido acético (178 ml, 3,13 mmol) y (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (361 mg, 2,71 mmol) en 1,2-dicloroetano (12 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se añadió triacetoxiborohidruro sódico (880 mg, 4,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se sofocó con una solución saturada de NaHCO₃ y se diluyó con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (0% a 30% de EtOAc en DCM) para dar el producto (659 mg, 69%) en forma de un aceite incoloro. CL-EM calculada para C₂₉H₃₈N₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 460,3; encontrado 460,3.

Paso 5: 4-[4-(cianometilo)bencilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)-(trifluoroacetilo)amino)metilo]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

60

[0274]

65



5 **[0275]** A una solución de 4-[4-(cianometilo)bencilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (659 mg, 1,43 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,75 ml, 4,3 mmol) en cloruro de metileno (13 mL) a 0°C se añadió anhídrido trifluoroacético (0,31 ml, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃ y se diluyó con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc del 25% al 75% en hexanos) para dar el producto (760 mg, 95%) en forma de un aceite ligeramente amarillo. CL-EM calculada para C₂₇H₂₉F₃N₃O₃ (M^{-t}Bu+2 H)⁺: m/z = 500,2; encontrado 500,2.

15 *Paso 6: Clorhidrato de N-({4-[4-(cianometilo)bencilo]piperidina-4-ilo)metilo}-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida*

20 **[0276]**



30 **[0277]** A una solución de 4-[4-(cianometilo)bencilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)(trifluoroacetilo)amino)metilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (760 mg, 1,37 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) a 0°C se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (1,7 ml, 6,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego se concentró para dar el producto bruto como un sólido ligeramente amarillo (sal de HCl) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculada para C₂₆H₂₉F₃N₃O (M+H)⁺: m/z = 456,2; encontrado 456,2.

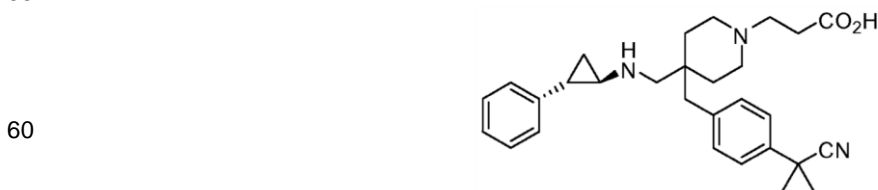
Paso 7: Ácido 3-[4-[4-(cianometilo)bencilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoico

40 **[0278]** A una solución de N-({4-[4-(cianometilo)bencilo]piperidina-4-ilo)metilo}-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclo-clorhidrato de propilo]acetamida (45 mg, 0,091 mmol) y trietilamina (38 ml, 0,27 mmol) en acetonitrilo (1,5 mL) a temperatura ambiente se añadió acrilato de metilo (80 ml, 0,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y luego se concentró. El residuo resultante se disolvió a continuación en THF/MeOH (0,5 ml/0,5 mL) y luego se añadió 1 M NaOH (0,75 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (pH=10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado como un sólido blanco. CL-EM calculada para C₂₇H₃₄N₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 432,3; encontrado 432,2.

Ejemplo 26

50 **Ácido 3-[4-[4-(1-cianociclopropilo)bencilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoico**

55 **[0279]**

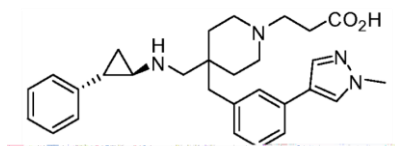


65 **[0280]** Una mezcla de N-({4-[4-(cianometilo)bencilo]piperidina-4-ilo)metilo}-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopro-hidrocloruro de pilo]acetamida (Ejemplo 25, Paso 6: 50 mg, 0,1 mmol), acrilato de metilo (90 ml, 1 mmol) y trietilamina (42 ml, 0,30 mmol) en acetonitrilo (1,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, y luego se

concentró. Al residuo resultante se añadió NaOH (50% en peso en agua, 1,0 mL), seguido de 1-bromo-2-cloroetano (42 ml, 0,51 mmol) y cloruro de benciltrietilamonio (5,8 mg, 0,025 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 30 min y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una solución de THF/MeOH (0,5 ml/0,5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó después con MeOH, y se purificó directamente por HPLC preparativa (pH=2, MeCN/agua+TFA) para dar el producto como un sólido blanco (sal de TFA). CL-EM calculada para $C_{29}H_{36}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 458,3; encontrado 458,2.

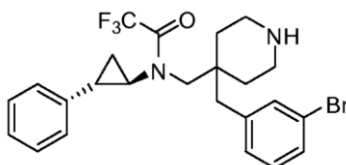
Ejemplo 27

Ácido 3-[4-[3-(1-metilo-¹H-pirazol-4-ilo)bencilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoico
[0281]



Paso 1: N-[[4-(3-bromobencilo)piperidina-4-ilo]metilo]-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida hidroclicloruro

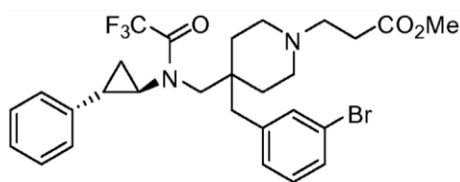
[0282]



[0283] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 8, Etapas 1-6, CL-EM calculada para $C_{24}H_{27}BrF_3N_2O$ (M+H)⁺: m/z = 495,1; encontrado 495,1.

Paso 2: 3-(4-(3-bromobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)(trifluoroacetilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propionato de metilo

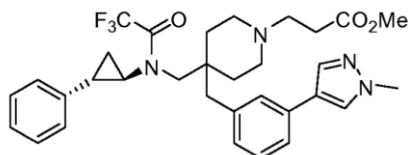
[0284]



[0285] A una solución de hidroclicloruro de N-[[4-(3-bromobencilo)piperidina-4-ilo]metilo]-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (261 mg, 0,491 mmol) en acetonitrilo (1,4 mL) se añadió acrilato de metilo (109 ml, 1,21 mmol), seguido de trietilamina (84,5 ml, 0,606 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre columna de gel de sílice (EtOAc al 60-80%/hexanos) para dar el producto (273 mg, 87%). CL-EM calculada para $C_{28}H_{33}BrF_3N_2O_3$ (M+H)⁺: m/z = 581,2; encontrado 581,2.

Paso 3: 3-(4-[3-(1-metilo-¹H-pirazol-4-ilo)bencilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)(trifluoroacetilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoato

[0286]



[0287] Se añadió K_3PO_4 (18,2 mg, 0,0860 mmol) a una solución de 3-(4-(3-bromobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)(trifluoroacetilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo)propanoato de metilo (25,0 mg, 0,0430 mmol) y 1-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-pirazol (11,2 mg, 0,0537 mmol) en 1,4-dioxano (0,4 mL), seguido de la adición de diciclohexilo (2',4',6'-trisisopropilbifenilo-2-ilo)fosfina - (2'-aminobifenilo-2-ilo)(cloro)paladio (1:1) (4 mg). La mezcla se purgó con nitrógeno, se calentó a 80°C durante 2 días, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla fue diluida con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculada para $C_{32}H_{38}F_3N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 583,3; encontrado 583,3.

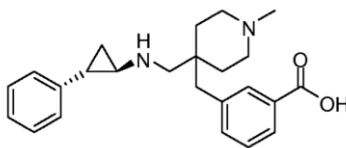
Paso 4: Ácido 3-[4-[3-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)bencilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico

[0288] Se añadió NaOH 4,0 M en agua (107 ml, 0,429 mmol) a una solución de 3-(4-[3-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)bencilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)(trifluoroacetilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo)propanoato (25,0 mg, 0,043 mmol) en MeOH (0,2 mL) y THF (0,2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego se diluyó con MeOH y se purificó con HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{29}H_{37}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 473,3; encontrado 473,3.

Ejemplo 28

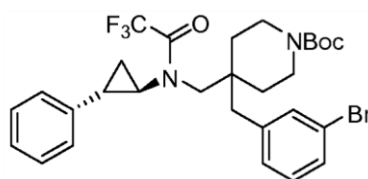
Ácido 3-[[1-metilo-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-4-ilo]metilo]benzoico

[0289]



Paso 1: 4-(3-bromobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)(trifluoroacetilo)amino)metilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

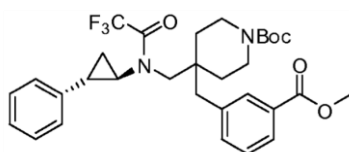
[0290]



[0291] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 8, Pasos 1-5 usando α -bromo-3-bromotolueno (Aldrich, Cat N° 187062) para reemplazar α -bromo-4-fluorotolueno. CL-EM calculada para $C_{29}H_{27}BrF_3N_2O_3$ [M^{-t}Bu+2H]⁺: m/z = 539,1; encontrado 539,1.

Paso 2: 4-[3-(metoxicarbonilo)bencilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)(trifluoroacetilo)amino)metilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0292]

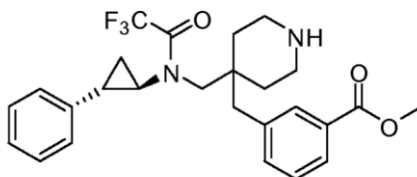


[0293] Una mezcla de 4-(3-bromobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)(trifluoroacetilo)amino)metilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (399 mg, 0,67 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) complejoado con

diclorometano (1:1) (82 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (0,18 ml, 1,34 mmol) en metanol (2,50 mL)) se sometió a reflujo bajo una presión positiva de monóxido de carbono durante 7 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y luego se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente con 15-35% de EtOAc/hexanos) para dar el producto deseado (291 mg, 75%). CL-EM calculada para $C_{26}H_{30}F_3N_2O_3[M-Boc+2H]^+$: $m/z = 475,2$; encontrado 475,2.

Paso 3: 3-[4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo](trifluoroacetilo)amino]metilo]piperidina-4-ilo]metilo]benzoato de metilo

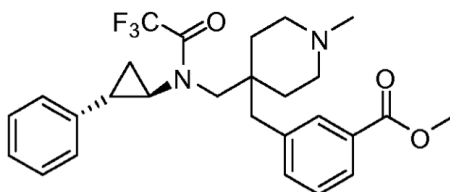
[0294]



[0295] Se añadió cloruro de hidrógeno (3 M en MeOH, 1,35 ml, 4,05 mmol) a una solución de 4-[3-(metoxicarbonilo)bencilo]-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo](trifluoroacetilo)amino]metilo]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (291 mg, 0,51 mmol) en MeOH (5 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró al vacío. El residuo bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculada para $C_{26}H_{30}F_3N_2O_3 [M+H]^+$: $m/z = 475,2$; encontrado 475,2.

Paso 4: 3-[1-metilo-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo](trifluoroacetilo)amino]metilo]piperidina-4-ilo]metilo]benzoato de metilo

[0296]



[0297] Se añadió ácido acético (10 ml, 0,19 mmol) a una solución de metilo 3-[4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo](trifluoroacetilo)amino]metilo]piperidina-4-ilo]metilo]benzoato de hidrocloreto (48 mg, 0,094 mmol) y formaldehído (13,3 M en agua, 70. μ L, 0,94 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL). A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (40 mg, 0,19 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con DCM y se lavó con agua. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El residuo bruto se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculada para $C_{27}H_{32}F_3N_2O_3 [M+H]^+$: $m/z = 489,2$; encontrado 489,2.

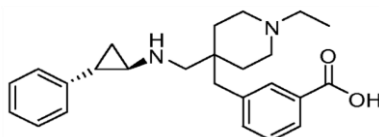
Paso 5: Ácido 3-[1-metilo-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-4-ilo]metilo]benzoico

[0298] Se añadió hidróxido sódico (4 M en agua, 235 μ L, 0,940 mmol) a una solución de metilo 3-[1-metilo-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo](trifluoroacetilo)amino]metilo]piperidina-4-ilo]metilo]benzoato (46 mg, 0,094 mmol) en MeOH (1 mL) y THF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con MeOH y se purificó con HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{24}H_{31}N_2O_2 [M+H]^+$: $m/z = 379,2$; encontrado 379,2.

Ejemplo 29

Ácido 3-[1-etilo-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-4-ilo]metilo]benzoico

[0299]

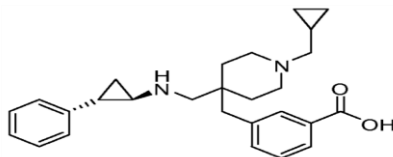


[0300] Este Compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 28 usando acetaldehído para reemplazar formaldehído en el Paso 4. La mezcla se purificó con HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como sal de TFA. CL-EM calculada para C₂₅H₃₃N₂O₂ [M+H]⁺: m/z = 393,3; encontrado 393,2.

Ejemplo 30

Ácido 3-([1-(ciclopropilmetilo)-4-([(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo]piperidina-4-ilo)metilo)benzoico

[0301]

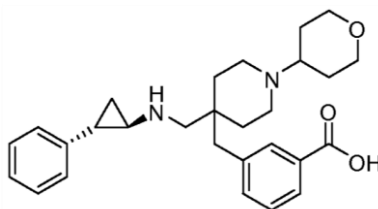


[0302] Este Compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 28 usando ciclopropanocarbaldéhído (Aldrich, cat. N° 272213) para reemplazar formaldehído en el Paso 4. La mezcla se purificó con HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para C₂₇H₃₅N₂O₂ [M+H]⁺: m/z = 419,3; encontrado 419,3.

Ejemplo 31

Ácido 3-([4-([(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzoico

[0303]

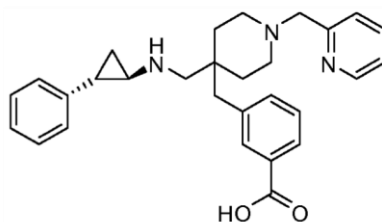


[0304] Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 28 usando tetrahidropiran-4-ona (Aldrich, cat. N° 198242) para reemplazar el formaldehído en el Paso 4. La mezcla se purificó con HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para C₂₈H₃₇N₂O₃ [M+H]⁺: m/z = 449,3; encontrado 449,3.

Ejemplo 32

Ácido 3-([4-([(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo]-1-(piridina-2-ilmetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzoico

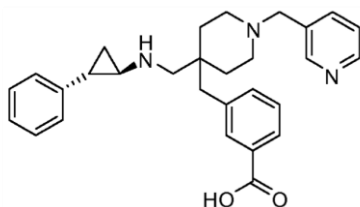
[0305]



[0306] Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 28 usando picolinaldehído (Aldrich, Cat N° P62003) para reemplazar el formaldehído en el Paso 4. La mezcla se purificó con HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para C₂₉H₃₄N₃O₂ [M+H]⁺: m/z = 456,3; encontrado 456,2.

Ejemplo 33

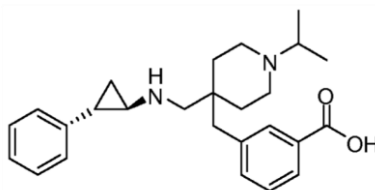
5 **Ácido 3-[[4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]-1-(piridina-3-ilmetilo)piperidina-4-ilo]metilo]benzoico**
[0307]



20 **[0308]** Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 28 usando nicotinaldehído (*Aldrich, Cat N° P62208*) para reemplazar el formaldehído en el Paso 4. La mezcla se purificó con HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{29}H_{34}N_3O_2$ $[M+H]^+$: m/z = 456,3; encontrado 456,2.

Ejemplo 34

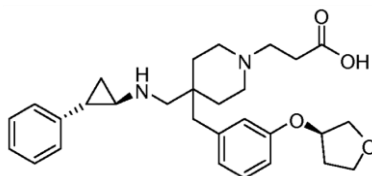
25 **Ácido 3-[[1-isopropilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-4-ilo]metilo]benzoico**
[0309]



40 **[0310]** Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 28 usando acetona para reemplazar el formaldehído en el Paso 4. La mezcla se purificó con HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como el TFA sal. CL-EM calculada para $C_{26}H_{35}N_2O_2$ $[M+H]^+$: m/z = 407,3; encontrado 407,2.

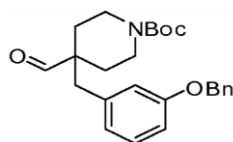
Ejemplo 35

45 **Ácido 3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)-4-{3-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]bencilo}piperidina-1-ilo]propanoico**
[0311]



60 *Paso 1: 4-[3-(benciloxi)bencilo]-4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo*

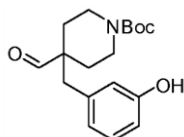
[0312]



5 **[0313]** Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 8, Pasos 1-3 con 1-(benciloxi)-3-(bromometilo)benceno reemplazando α -bromo-4-fluorotolueno en el Paso 1. CL-EM calculada para $C_{20}H_{24}NO_2$ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 310,2; encontrado 310,2.

Paso 2: 4-formilo-4-(3-hidroxi-bencilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

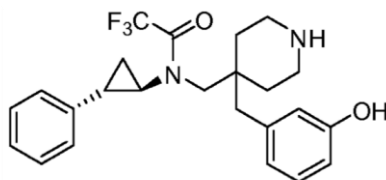
10 **[0314]**



20 **[0315]** Se añadió paladio sobre carbón (10% en peso, 0,3 g) a una solución de 4-[3-(benciloxi)bencilo]-4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,30 g, 5,62 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) en un matraz de fondo redondo. El matraz se purgó con hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó en un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, y el filtrado se concentró a vacío para dar el producto deseado como un aceite que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculada para $C_{13}H_{18}NO_2$ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 220,1; encontrado 220,2.

Paso 3: 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(3-hidroxi-bencilo)piperidina-4-ilo]metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida

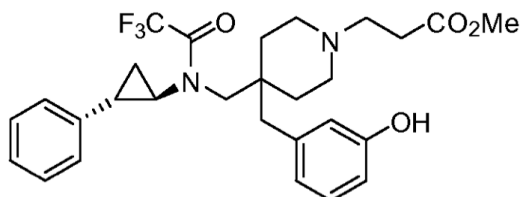
30 **[0316]**



40 **[0317]** Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 8, Pasos 4-6 con 4-formilo-4-(3-hidroxi-bencilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo reemplazando 4-(4-fluorobencilo)-4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo en el paso 4. CL-EM calculada para $C_{24}H_{28}F_3N_2O_2$ [M+H]⁺: m/z = 433,2; encontrado 433,2.

Paso 4: 3-(4-(3-hidroxi-bencilo)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo](trifluoroacetilo)amino]metilo]piperidina-1-ilo)propionato de metilo

50 **[0318]**

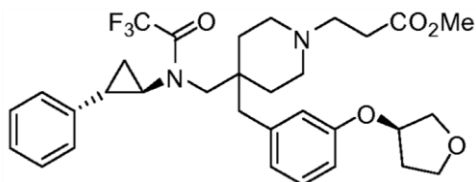


60 **[0319]** A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(3-hidroxi-bencilo)piperidina-4-ilo]metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo] se añadió hidrocloreto de acetamida (501 mg, 1,07 mmol) en acetonitrilo (10 mL) de acrilato de metilo (240 ml, 2,67 mmol), seguido de la adición de trietilamina (223 ml, 1,60 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice

(elución en gradiente con 60-80% de EtOAc/Hex) para dar el producto deseado (173 mg, 31%). CL-EM calculada para $C_{28}H_{34}F_3N_2O_4$ $[M+H]^+$: $m/z = 519,2$; encontrado 519,2.

Paso 5: 3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)(trifluoroacetilo)amino)metilo)-4-{3-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ilo]bencilo]piperidina-1-ilo}propanoato de metilo

[0320]



[0321] Se añadió trifetilfosfina (18 mg, 0,069 mmol) a una solución de 3-(4-(3-hidroxibencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)(trifluoroacetilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo}propanoato de metilo (12 mg, 0,023 mmol) y (3S)-tetrahydrofuran-3-ol (Aldrich, cat. # 296686: 5,5 mL, 0,069 mmol) en THF (1 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y luego se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (14 ml, 0,069 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El residuo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculada para $C_{32}H_{40}F_3N_2O_5$ $[M+H]^+$: $m/z = 589,3$; encontrado 589,3.

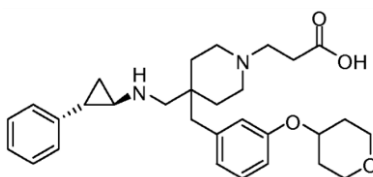
Paso 6: Ácido 3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)-4-{3-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ilo]bencilo]piperidina-1-ilo}propanoico

[0322] Se añadió hidróxido sódico (4 M en agua, 58 ml, 0,23 mmol) a una solución de 3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)(trifluoroacetilo)amino)metilo)-4-{3-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ilo]bencilo]piperidina-1-ilo}propanoato de metilo (producto bruto del Paso 5) en MeOH (1 mL) y THF (1 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{29}H_{39}N_2O_4$ $[M+H]^+$: $m/z = 479,3$; encontrado 479,3.

Ejemplo 36

Ácido 3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)-4-{3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo) bencilo]piperidina-1-ilo}propanoico

[0323]

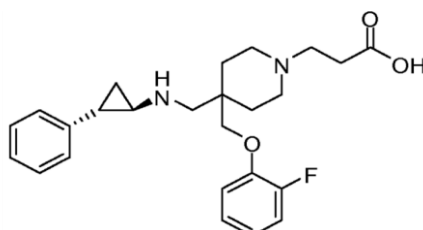


[0324] Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 35 usando tetrahydrofuran-4-ol (Aldrich, cat. Nº 198234) para sustituir (3S)-tetrahydrofuran-3-ol en el Paso 5. La mezcla se purificó con preparación HPLC (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{30}H_{41}N_2O_4$ $[M+H]^+$: $m/z = 493,3$; encontrado 493,3.

Ejemplo 37

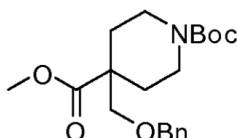
Ácido 3-[4-((2-fluorofenoxi)metilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo}propanoico

[0325]



Paso 1: 1-terc-butilo 4-metilo 4-[(benciloxi)metilo]piperidina-1,4-dicarboxilato

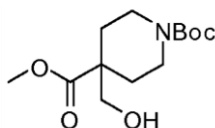
[0326]



[0327] Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 8, Paso 1 con éter de clorometilo de bencilo reemplazando α -bromo-4-fluorotolueno. CL-EM calculada para $C_{15}H_{22}NO_3$ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 264,2; encontrado 264,2.

Paso 2: 1-terc-butilo 4-metilo 4-(hidroximetilo)piperidina-1,4-dicarboxilato

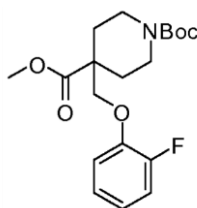
[0328]



[0329] Se añadió paladio (10% en peso sobre carbón, 880 mg, 0,83 mmol) a una solución de 4-metilo 4-[(benciloxi)metilo]piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (2,1 g, 5,8 mmol) en metanol (20 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a una presión positiva de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche, luego se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con DCM. El filtrado se concentró a vacío y el residuo bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculada para $C_8H_{16}NO_3$ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 174,1; encontrado 174,2.

Paso 3: 1-terc-butilo 4-metilo 4-[(2-fluorofenoxi)metilo]piperidina-1,4-dicarboxilato

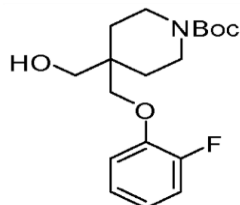
[0330]



[0331] A una solución de 4-metilo 4-(hidroximetilo)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (555 mg, 2,03 mmol), 2-fluoro-fenol (0,16 mL, 1,8 mmol) y trifenilfosfina (530 mg, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,40 mL, 2,0 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 65°C y se agitó a esa temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (elución en gradiente con 0 a 25% de EtOAc/Hexanos) para dar el producto deseado en forma de un aceite transparente (524 mg, 77%). CL-EM calculada para $C_{14}H_{19}FNO_3$ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 268,1; encontrado 268,2.

Paso 4: 4-[(2-fluorofenoxi)metilo]-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

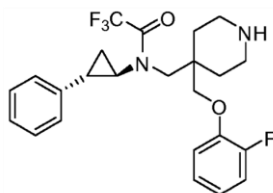
[0332]



[0333] A una solución de 1-terc-butilo 4-metilo 4-[(2-fluorofenoxi)metilo]piperidina-1,4-dicarboxilato (524 mg, 1,43 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) se le añadió tetrahidroborato de litio 2,0 M en THF (1,4 ml, 2,8 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 70°C y se agitó a esa temperatura durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua y luego se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó luego con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculada para C₁₃H₁₉FNO₂ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 240,1; encontrado 240,2.

Paso 5: 2,2,2-trifluoro-N-({4-[(2-fluorofenoxi)metilo]piperidina-4-ilo}metilo)-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida

[0334]



[0335] Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 8, Pasos 3-6* con 4-[(2-fluorofenoxi)metilo]-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (del Paso 4) reemplazando 4-(4-fluorobencilo)-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en el Paso 3. CL-EM calculada para C₂₄H₂₇F₄N₂O₂ [M+H]⁺: m/z = 451,2; encontrado 451,3.

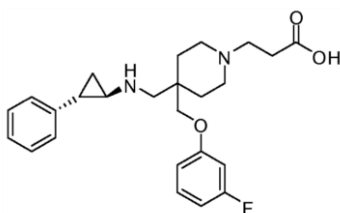
Paso 6: Ácido 3-[4-[(2-fluorofenoxi)metilo]-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino}metilo)piperidina-1-ilo]propanoico

[0336] A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-({4-[(2-fluorofenoxi)metilo]piperidina-4-ilo}metilo)-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (50 mg, 0,11 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se añadió acrilato de metilo (0,013 ml, 0,15 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,030 ml, 0,17 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C y se agitó a esa temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El 3-(4-((2-fluorofenoxi)metilo)-4-((2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)acetamido)metilo)piperidina-1-ilo)propanoato de metilo bruto se disolvió en THF (1,5 mL) y MeOH (1,5 mL) y luego se añadió una solución de hidróxido de litio, monohidrato (24 mg, 0,56 mmol) en agua (1,5 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para C₂₅H₃₂FN₂O₃ [M+H]⁺: m/z = 427,2; encontrado 427,3.

Ejemplo 38

Ácido 3-[4-[(3-fluorofenoxi)metilo]-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino}metilo)piperidina-1-ilo]propanoico

[0337]

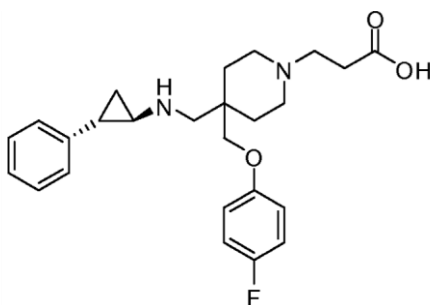


[0338] Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 37* usando 3-fluoro-fenol para reemplazar 2-fluoro-fenol en el Paso 3. La mezcla se purificó con HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{25}H_{32}FN_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 427,2$; encontrado 427,3.

Ejemplo 39

Ácido 3-[4-[(4-fluorofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoico

[0339]

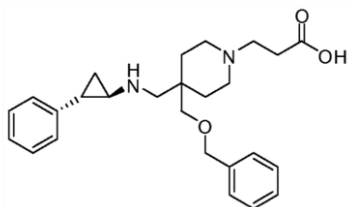


[0340] Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 37* usando 4-fluoro-fenol para reemplazar 2-fluoro-fenol en el Paso 3. La mezcla se purificó con HPLC prep. (PH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{25}H_{32}FN_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 427,2$; encontrado 427,2.

Ejemplo 40

Ácido 3-[4-[(benciloxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoico

[0341]

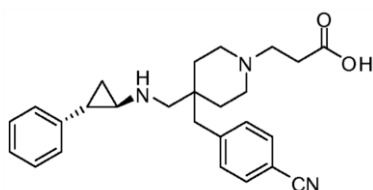


[0342] Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 8* con éter de clorometilo de bencilo reemplazando α -bromo-4-fluorotolueno en el Paso 1. La mezcla se purificó con HPLC prep. (PH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{26}H_{35}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 423, 3$; encontrado 423,3.

Ejemplo 41

Ácido 3-[4-(4-cianobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoico

[0343]



[0344] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 25 con bromuro

de p-cianobencilo reemplazando [4-(clorometilo)fenilo]acetnitrilo en el Paso 1. La mezcla de reacción se purificó con HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{26}H_{32}N_3O_2$ $[M+H]^+$: m/z = 418,2; encontrado 418,3.

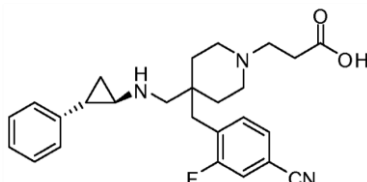
5 Ejemplo 42

Ácido 3-[4-(4-ciano-2-fluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoico

[0345]

10

15



20 [0346] Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 25 con 4-(bromometilo)-3-fluorobenzonitrilo (*AstaTech, Cat N° 54500*) reemplazando [4-(clorometilo)fenilo]acetnitrilo en el Paso 1. La mezcla de reacción se purificó con HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{26}H_{31}FN_3O_2$ $[M+H]^+$: m/z = 436,2; encontrado 436,2.

25 Ejemplo 43

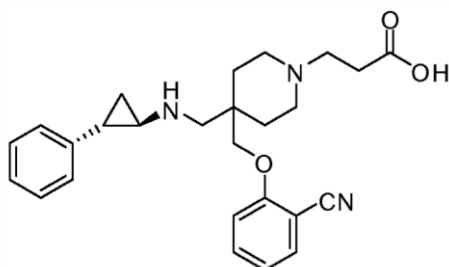
Ácido 3-[4-[(2-cianofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoico

[0347]

30

35

40



45 [0348] Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 37 con 2-hidroxibenzonitrilo (*Aldrich, cat. # 141038*) reemplazando 2-fluoro-fenol en el Paso 3. La mezcla de reacción se purificó con HPLC prep. (PH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{26}H_{32}N_3O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 434,2; encontrado 434,2.

Ejemplo 44

Ácido 3-[4-[(4-cianofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoico

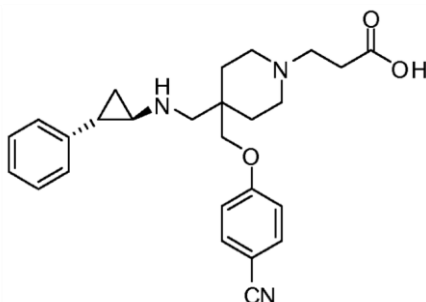
[0349]

50

55

60

65



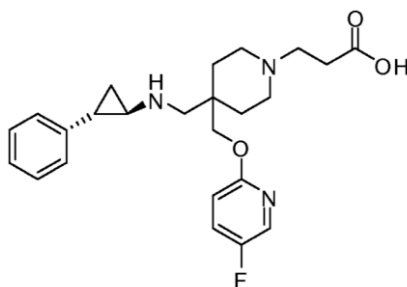
[0350] Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 37 con 4-hidroxibenzonitrilo

(Aldrich, cat. N° C94009) reemplazando 2-fluoro-fenol en el Paso 3. La mezcla de reacción se purificó con HPLC prep. (PH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{26}H_{32}N_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 434,2$; encontrado 434,3.

5 **Ejemplo 45**

Ácido 3-[4-[[5-(5-fluoropiridina-2-ilo)oxi]metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoico

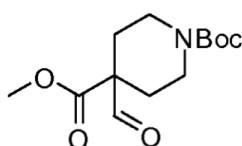
10 **[0351]**



25 *Paso 1: 1-terc-butilo 4-metilo 4-formilpiperidina-1,4-dicarboxilato*

[0352]

30



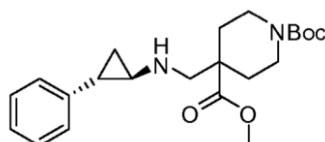
35

40 **[0353]** Se añadió dimetilsulfóxido (2,5 ml, 35 mmol) en cloruro de metileno (17 mL) a una solución de cloruro de oxalilo (1,5 ml, 17 mmol) en cloruro de metileno (17 mL) a -78°C durante 20 minutos y luego la mezcla de reacción se calentó a -60°C durante 25 min. Se añadió lentamente 4-metilo 4-(hidroximetilo)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (Ejemplo 37, Paso 2: 2,39 g, 8,74 mmol) en DCM (30 mL) a la mezcla de reacción y luego la reacción la mezcla se calentó a -45°C durante 1 h. Se añadió trietilamina (9,8 ml, 70,1 mmol) y luego la mezcla de reacción se calentó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto deseado que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculada para $C_8H_{14}NO_3$ $[M-\text{Boc}+2H]^+$: $m/z = 172,1$; encontrado 172,2.

Paso 2: 1-terc-butilo 4-metilo 4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1,4-dicarboxilato

50 **[0354]**

55



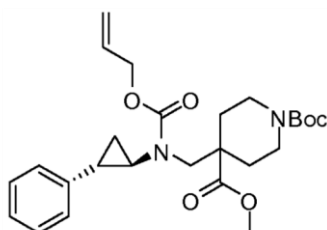
60 **[0355]** Una mezcla de (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (1,30 g, 9,79 mmol), 1-terc-butilo 4-metilo 4-formilpiperidina-1,4-dicarboxilato (2,37 g, 8,74 mmol) y ácido acético (2,0 ml, 35 mmol) en cloruro de metileno (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (4,1 g, 19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se sofocó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice con (gradiente de elución con 0 a 5% de MeOH en DCM) para proporcionar el producto

65

deseado. CL-EM calculada para $C_{22}H_{33}N_2O_4$ $[M+H]^+$: $m/z = 389,2$; encontrado 389,1.

Paso 3: 1-*terc-butilo* 4-*metilo* 4-(((aliloxi)carbonilo)[(1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1,4-dicarboxilato

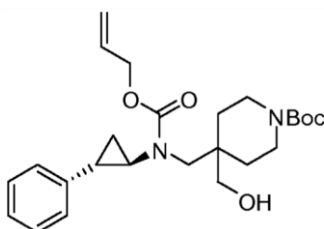
[0356]



[0357] Se añadió cloroformiato de alilo (1,4 ml, 13 mmol) a una solución del producto del Paso 2 y trietilamina (3,0 mL, 22 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice (elución en gradiente con acetato de etilo en hexanos (0-25%)) para proporcionar el producto deseado. CL-EM calculada para $C_{21}H_{29}N_2O_4[M-Boc+2H]^+$: $m/z = 373,2$; encontrado 373,2.

Paso 4: 4-(((aliloxi)carbonilo)[(1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato de *terc-butilo*

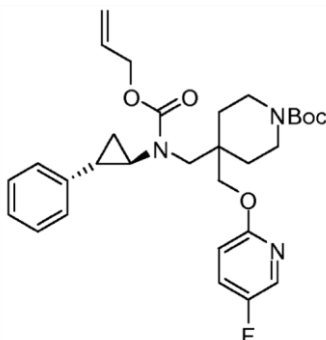
[0358]



[0359] Se añadió tetrahidroaluminato de litio (1 M en THF, 4,5 ml, 4,5 mmol) a una solución de 1-*terc-butilo* 4-*metilo* 4-(((aliloxi)carbonilo)[(1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1,4-dicarboxilato (2,13 g, 4,51 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) a -78°C. La mezcla de reacción se calentó a -20°C y se agitó a esa temperatura durante 0,5 h. La mezcla se sofocó con $NaHCO_3$ (acuoso) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice (elución en gradiente con EA en hexanos (0-40%)) para proporcionar el producto deseado (1,04 g, 52%). CL-EM calculada para $C_{20}H_{29}N_2O_3[M-Boc+2H]^+$: $m/z = 345,2$; encontrado 345,2.

Paso 5: 4-(((aliloxi)carbonilo)[(1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)-4-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)piperidina-1-carboxilato de *terc-butilo*

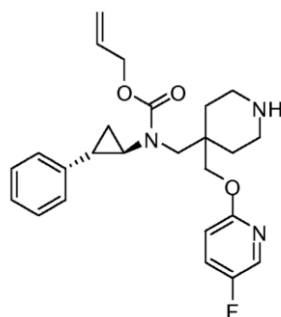
[0360]



[0361] A una solución de 4-(((aliloxi)carbonilo)[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (208 mg, 0,468 mmol), 5-fluoropiridina-2-ol (*Aldrich, cat. N° 753181*: 106 mg, 0,936 mmol), y trifetilfosfina (245 mg, 0,936 mmol) en tolueno (5 mL) a temperatura ambiente se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,19 ml, 0,94 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción resultante se agitó a 50°C durante la noche y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice (elución en gradiente con 0 a 35% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (249 mg, 99%). CL-EM calculada para C₂₆H₃₁FN₃O₅ [M^{-t}Bu+2H]⁺: m/z = 484,2; encontrado 484,2.

Paso 6: [(4-[(5-fluoropiridina-2-ilo)oxi]metilo)piperidina-4-ilo]metilo[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]carbamato de alilo

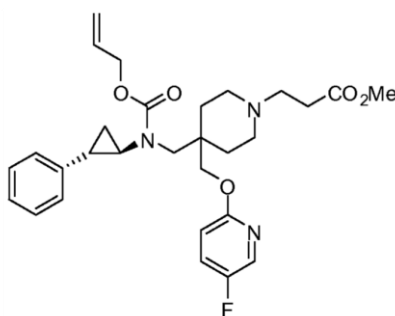
[0362]



[0363] El producto del Paso 5 se disolvió en cloruro de metileno (2,0 mL) y luego se añadió ácido trifluoroacético (2,0 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y luego se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, luego se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculada para C₂₅H₃₁FN₃O₃ [M+H]⁺: m/z = 440,2; encontrado 440,3.

Paso 7: 3-(4-(((aliloxi)carbonilo)[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)-4-[(5-fluoropiridina-2-ilo)oxi]metilo]piperidina-1-ilo]propanoato

[0364]

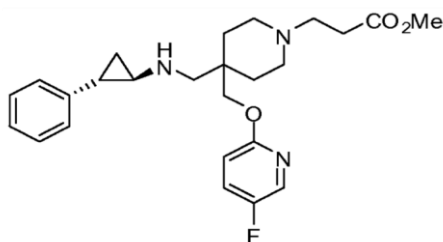


[0365] A una solución de [(4-[(5-fluoropiridina-2-ilo)oxi]metilo)piperidina-4-ilo]metilo[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]carbamato de alilo (49 mg, 0,11 mmol) en acetonitrilo (1,0 mL) se añadió acrilato de metilo (0,013 ml, 0,14 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,029 ml, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se agitó a esa temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se concentró a presión reducida. El residuo bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculada para C₂₉H₃₇FN₃O₅ [M+H]⁺: m/z = 526,3; encontrado 526,3.

Paso 8: 3-[4-[(5-fluoropiridina-2-ilo)oxi]metilo]-4-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-1-ilo]propanoato de metilo

[0366]

5



10

15 **[0367]** El producto bruto del Paso 7 se disolvió en tetrahidrofurano (2,0 mL) y luego se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (10 mg, 0,009 mmol) y N-etiletanamina (0,06 ml, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, luego se selló y se calentó a 85°C y se agitó a esa temperatura durante 1,5 h. El residuo bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculada para $C_{25}H_{33}FN_3O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 442,3; encontrado 442,3.

20

Paso 9: Ácido 3-[4-[[5-fluoropiridina-2-ilo]oxi]metilo]-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-1-ilo]propanoico

25 **[0368]** El producto bruto del Paso 8 se disolvió en tetrahidrofurano (1,5 mL), luego se añadió metanol (1,5 mL), seguido de la adición de una solución de hidróxido de litio, monohidrato (23 mg, 0,56 mmol) en agua (1,5 mL.) La mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C y se agitó a esa temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se purificó mediante HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{24}H_{31}FN_3O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 428,2; encontrado 428,3.

30

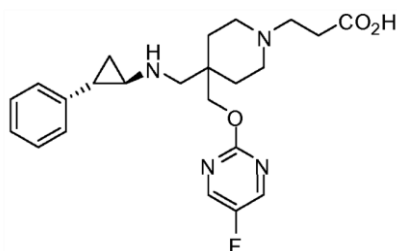
Ejemplo 46

Ácido 3-[4-[[5-fluoropirimidina-2-ilo]oxi]metilo]-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-1-ilo]propolarico

35

[0369]

40



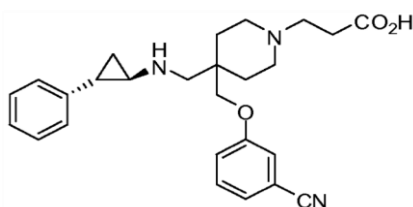
45

50 **[0370]** Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 45 con 5-fluoropirimidina-2-ol (*Aldrich, cat. N° 656445*) reemplazando 5-fluoropiridina-2-ol en el Paso 5. La mezcla de reacción se purificó con HPLC preparativa. (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{23}H_{30}FN_4O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 429,2; encontrado 429,2.

55 **Ejemplo 47 Ácido 3-[4-[[3-cianofeno]oxi]metilo]-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-1-ilo]propanoico**

[0371]

60



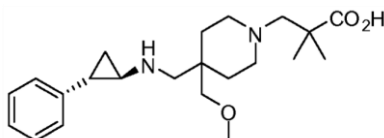
65

[0372] Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 45 con 3-hidroxibenzonitrilo (Aldrich, cat. N° C93800) reemplazando 5-fluoropiridina-2-ol en el Paso 5. La mezcla de reacción se purificó con HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para C₂₆H₃₂N₃O₃ [M+H]⁺: m/z = 434,2; encontrado 434,2.

Ejemplo 48

Ácido 3-[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo]piperidina-1-ilo]-2,2-dimetilpropanoico

[0373]

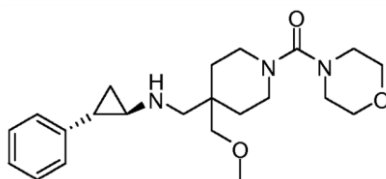


[0374] Una mezcla de 2,2-dimetilo-3-oxopropanoato de metilo (Ark Pharm, cat. N° AK127559: 16 mg, 0,12 mmol), ácido acético (5 ml, 0,088 mmol) y 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(metoximetilo)piperidina-4-ilo]metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (Ejemplo 22, Paso 2: 30,0 mg, 0,0810 mmol) en cloruro de metileno (0,6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se añadió triacetoxiborohidruro sódico (56 mg, 0,26 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con 1 N NaOH, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El 3-(4-(metoximetilo)-4-((2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)acetamido)metilo)piperidina-1-ilo)-2 de metilo crudo, Se disolvió 2-dimetilpropanoato en MeOH/THF (0,3/0,3 mL) y luego se añadió 6 N NaOH (0,6 mL) y luego se agitó la mezcla a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para C₂₂H₃₅N₂O₃ [M+H]⁺: m/z = 375,3; encontrado 375,2.

Ejemplo 49

(1R,2S)-N-[[4-(metoximetilo)-1-(morfolina-4-ilcarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-2-fenilciclopropanamina

[0375]



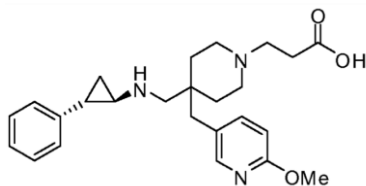
[0376] Se añadió cloruro de morfolina-4-carbonilo (Aldrich, cat. N° 348295: 24 ml, 0,20 mmol) a una solución de 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(metoximetilo)piperidina-4-ilo]metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (Ejemplo 22, Paso 2: 25,0 mg, 0,0675 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,035 ml, 0,20 mmol) en cloruro de metileno (0,5 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se concentró a presión reducida. 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(metoximetilo)-1-(morfolina-4-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida cruda se disolvió en MeOH/THF (0,5 ml/0,5 mL) y luego se añadió NaOH al 15% (1 mL) a la solución resultante. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para C₂₂H₃₄N₃O₃ [M+H]⁺: m/z = 388,3; encontrado 388,2.

Ejemplo 50

Ácido 3-[4-[(6-metoxipiridina-3-ilo)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoico

[0377]

5

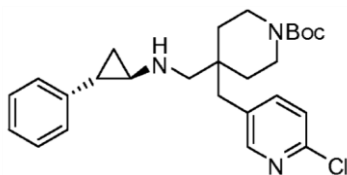


10

Paso 1: 4-[(6-cloropiridina-3-ilo)metilo]-4-([(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1-carboxi-terc-butilo

[0378]

15



20

[0379] Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 8, Pasos 1-4* con 2-cloro-5-(clorometilo)piridina (*Aldrich, Cat N° 516910*) reemplazando α -bromo-4-fluorotolueno en el Paso 1. CL-EM calculada para $C_{26}H_{35}ClN_3O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 456,2$; encontrado 456,2.

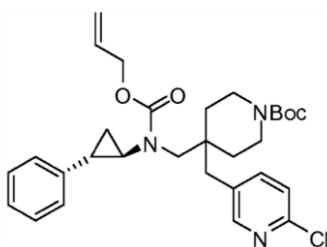
25

Paso 2: 4-([(aliloxi)carbonilo][(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)-4-[(6-cloropiridina-3-ilo)metilo]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

30

[0380]

40



45

[0381] A una solución de 4-[(6-cloropiridina-3-ilo)metilo]-4-([(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g, 2,4 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se añadió cloroformiato de alilo (0,38 ml, 3,6 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,84 ml, 4,8 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice (elución en gradiente con 0 a 30% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado. CL-EM calculada para $C_{26}H_{31}ClN_3O_4[M-tBu+2H]^+$: $m/z = 484,2$; encontrado 484,2.

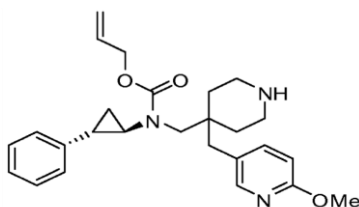
50

Paso 3: Alilo (4-[(6-metoxipiridina-3-ilo)metilo]piperidina-4-ilo)metilo][(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]carbamato

55

[0382]

60



65

5 **[0383]** Una mezcla de 4-(((aliloxi)carbonilo)[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)-4-[(6-cloropiridina-3-ilo)metilo]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,65 mmol) y metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 1,48 ml, 6,48 mmol) en metanol (0,5 mL) se agitó a 80°C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice (elución en gradiente con 0 a 30% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el intermedio deseado 4-(((aliloxi)carbonilo)[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)-4-((6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. El producto intermedio se disolvió en DCM (2 mL), luego se añadió TFA (2 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró y el residuo bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculada para C₂₆H₃₄N₃O₃ [M+H]⁺: m/z = 436,3; encontrado 436,2.

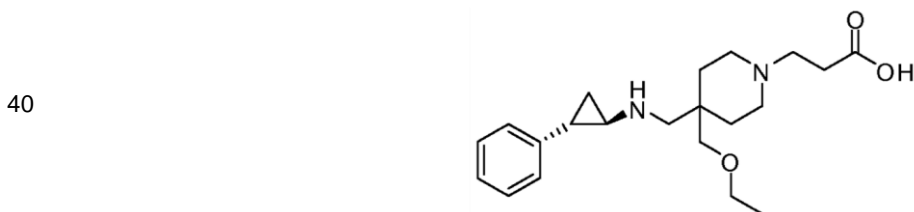
15 **Paso 4:** *Ácido 3-[4-[(6-metoxipiridina-3-ilo)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico*

20 **[0384]** Se añadió trietilamina (29 ml, 0,21 mmol) a una solución de alilo ({4-[(6-metoxipiridina-3-ilo)metilo]piperidina-4-ilo)metilo)[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]carbamato (30 mg, 0,069 mmol) y acrilato de metilo (0,1 ml, 1 mmol) en acetonitrilo (0,2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se concentró a presión reducida. El 3-(4-(((aliloxi)carbonilo)[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)-4-((6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)piperidina-1-ilo]propanoato de metilo bruto se disolvió en THF (2 mL) y luego se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (20 mg) seguido de etiletanamina (80 mL). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y luego se agitó a 85°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El 3-(4-((6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoato de metilo bruto se disolvió en THF (2 mL), luego se añadió hidróxido de litio, monohidrato (20 mg) en agua (0,5 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se purificó por HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como sal de TFA. CL-EM calculada para C₂₅H₃₄N₃O₃ [M+H]⁺: m/z = 424,3; encontrado 424,2.

30 **Ejemplo 51**

Ácido 3-[4-(etoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico

35 **[0385]**

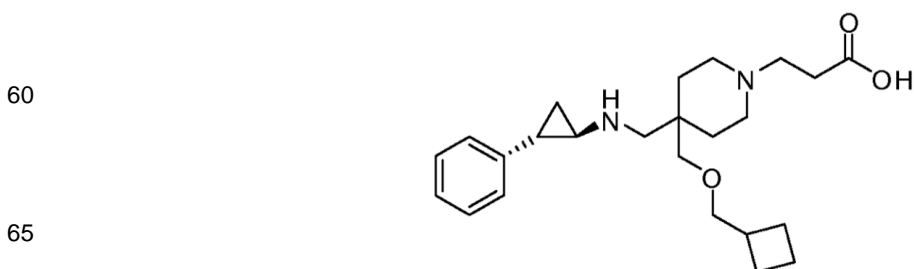


45 **[0386]** Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 22 con (clorometoxi)-etano reemplazando éter de metilo de clorometilo. La mezcla de reacción se purificó con HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para C₂₁H₃₃N₂O₃ [M+H]⁺: m/z = 361,2; encontrado 361,2.

50 **Ejemplo 52**

Acido 3-[4-[(ciclobutilmetoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico

55 **[0387]**

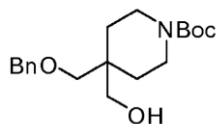


65

Paso 1: 4-[(benciloxi)metilo]-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

5 [0388]

10



15

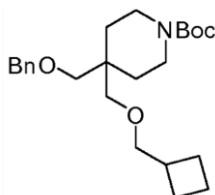
20

[0389] Se añadió tetrahidroaluminato de litio (1 M en THF, 28 ml, 28 mmol) a una solución de 4-metilo 4-[(benciloxi)metilo]piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (Ejemplo 37, Paso 1: 10,0 g, 27,5 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL) a -78°C . La mezcla de reacción se calentó a -20°C y se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 (acuoso) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice (elución en gradiente con EtOAc en hexanos (0-40%)) para proporcionar el producto deseado (4,3 g, 46%). CL-EM calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+$: $m/z = 236,2$; encontrado 236,1.

Paso 2: 4-[(benciloxi)metilo]-4-[(ciclobutilmetoxi)metilo]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

25 [0390]

30



35

40

45

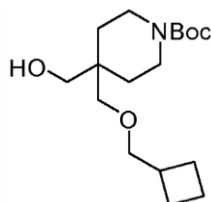
[0391] A una solución de 4-[(benciloxi)metilo]-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 3,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió NaH (60% en peso en aceite mineral, 180 mg, 4,5 mmol), la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se añadió (bromometilo)ciclobutano (Aldrich, cat. N° 441171: 670 ml, 6,0 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción resultante se agitó a 140°C durante 4 días, luego se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (elución en gradiente con EtOAc en hexanos (0-20%)) para proporcionar el producto deseado (130 mg, 11%). CL-EM calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}_2$ $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+$: $m/z = 304,2$; encontrado 304,2.

Paso 3: 4-[(ciclobutilmetoxi)metilo]-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0392]

50

55



60

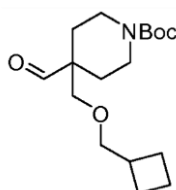
[0393] A una solución de 4-[(benciloxi)metilo]-4-[(ciclobutilmetoxi)metilo]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,32 mmol) en metanol (4 mL) se añadió paladio en activado carbono (10% en peso, 30 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo una presión positiva de hidrógeno, luego se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró al vacío. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+$: $m/z = 214,2$; encontrado 214,2.

Paso 4: 4-[(ciclobutilmetoxi)metilo]-4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

65

[0394]

5



10

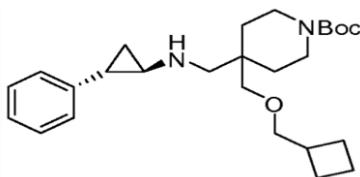
[0395] Se añadió dimetilsulfóxido (140 ml, 1,9 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (81 ml, 0,96 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) a -78°C durante 5 minutos y la mezcla de reacción resultante se agitó a esa temperatura durante 10 minutos, luego se añadió lentamente una solución de 4-[(ciclobutilmetoxi)metilo]-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,32 mmol) en cloruro de metileno (0,8 mL). La mezcla de reacción se agitó a -75°C durante 60 minutos, luego se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,67 ml, 3,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+$: $m/z = 212,2$; encontrado 212,1.

20

Paso 5: 4-[(ciclobutilmetoxi)metilo]-4-((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0396]

25



30

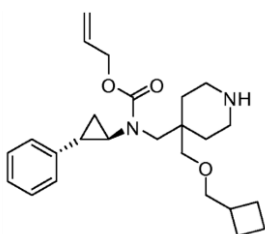
[0397] Una mezcla de 4-[(ciclobutilmetoxi)metilo]-4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (producto bruto del Paso 4: 100 mg, 0,32 mmol), ácido acético (27 ml, 0,48 mmol) y (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (52 mg, 0,38 mmol) en cloruro de metileno (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (140 mg, 0,64 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 , IN NaOH, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se usó en el siguiente paso sin más purificación. CL-EM calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 429,3$; encontrado 429,3.

40

Paso 6: Alilo (4-[(ciclobutilmetoxi)metilo]piperidina-4-ilo)metilo)[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]carbamato

[0398]

45



50

55

[0399] A una solución de 4-[(ciclobutilmetoxi)metilo]-4-((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,33 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) se añadió cloroformiato de alilo (69 ml, 0,65 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,65 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (elución en gradiente con EtOAc en hexanos (0-20%)) para proporcionar el intermedio deseado (150 mg). El intermedio 4-(((aliloxi)carbonilo)((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)-4-((ciclobutilmetoxi)metilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo se disolvió en DCM (1 mL) luego se añadió TFA (1 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró al vacío. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 413,3$; encontrado 413,2.

60

65

Paso 7: Ácido 3-[4-[(ciclobutilmetoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)-metilo]piperidina-1-ilo]propanoico

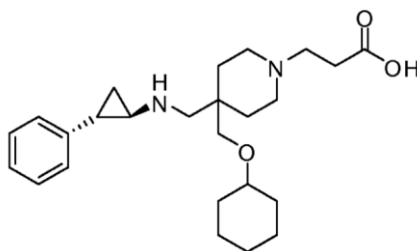
[0400] Se añadió trietilamina (21 ml, 0,15 mmol) a una mezcla de alilo ({4-[(ciclobutilmetoxi)metilo]piperidina-4-ilo}metilo)[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]carbamato (20 mg, 0,049 mmol) y acrilato de metilo (0,09 ml, 1 mmol) en acronitrilo (0,2 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El 3-(4-(((aliloxi)-carbonilo)((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)-4-((ciclobutilmetoxi)-metilo)piperidina-1-ilo de metilo bruto el propanoato se disolvió en THF (2 mL) y luego se agregaron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (20 mg) y etiletanamina (80 mL). La mezcla de reacción resultante se purgó con nitrógeno y se agitó a 85°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El 3-(4-((ciclobutilmetoxi)metilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoato de metilo bruto se disolvió en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) y luego se añadió una solución de hidróxido de litio, monohidrato (20 mg) en agua (0,5 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se purificó por HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para C₂₄H₃₇N₂O₃ [M+H]⁺: m/z = 401,3; encontrado 401,2.

Ejemplo 53

20 Ácido 3-[4-[(ciclohexiloxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoico

[0401]

25

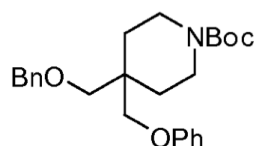


30

Paso 1: 4-[(benciloxi)metilo]-4-(fenoximetilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0402]

40

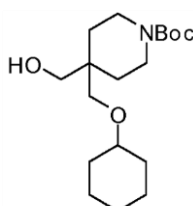


[0403] A una solución de 4-[(benciloxi)metilo]-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 52, Paso 1: 450 mg, 1,34 mmol), fenol (252 mg, 2,68 mmol), y trifenilfosfina (704 mg, 2,68 mmol) en tolueno (10 mL) a temperatura ambiente se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (560 ml, 2,7 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (elución en gradiente con EtOAc en hexanos (0-20%)) para proporcionar el producto deseado (530 mg, 96%). CL-EM calculada para C₂₀H₂₆NO₂ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 312,2; encontrado 312,1.

Paso 2: 4-[(ciclohexiloxi)metilo]-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0404]

60



65

[0405] A una solución de 4-[(benciloxi)metilo]-4-(fenoximetilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (530 mg, 1,3 mmol) en metanol (5 mL) se añadió paladio (10% en peso sobre carbono activado, 138 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo una presión positiva de hidrógeno, luego se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró a presión reducida. El 4-(hidroximetilo)-4-(fenoximetilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo bruto se disolvió en MeOH (20 mL), luego se añadió rodio (5% en peso sobre carbono activado, 535 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente a 45 psi de hidrógeno durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculada para $C_{14}H_{26}NO_4[M-{}^tBu+2H]^+$: $m/z = 272,2$; encontrado 272,1.

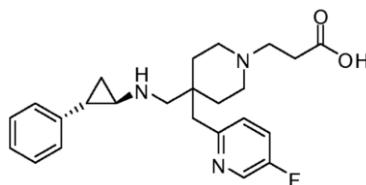
Paso 3: Ácido 3-[4-[(ciclohexiloxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoico

[0406] Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 52, Pasos 4-7*, a partir de 4-[(ciclohexiloxi)metilo]-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de terc-butilo 4-[(ciclobutilmetoxi)metilo]-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato. La mezcla de reacción se purificó con HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{25}H_{39}N_2O_3 [M+H]^+$: $m/z = 415,3$; encontrado 415,2.

Ejemplo 54

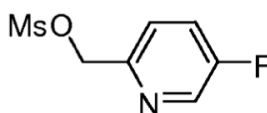
Acido 3-[4-[(5-fluoropiridina-2-ilo)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoico

[0407]



Paso 1: Metanosulfonato de (5-fluoropiridina-2-ilo)metilo

[0408]



[0409] Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,91 ml, 12 mmol) a una mezcla de (5-fluoropiridina-2-ilo)metanol (Pharm-bloqueo, *Cat N° PB112906*: 1,00 g, 7,87 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (2,0 ml, 12 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre una columna de gel de sílice (elución en gradiente con acetato de etilo en hexanos (0-55%)) para proporcionar el producto deseado (0,63 g, 39%). CL-EM calculada para $C_7H_9FNO_3S [M+H]^+$: $m/z = 206,0$; encontrado 206,1.

Paso 2: Ácido 3-[4-[(5-fluoropiridina-2-ilo)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoico

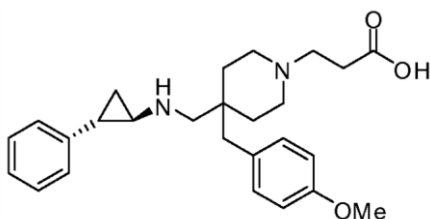
[0410] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 8*, sustituyendo metanosulfonato de (5-fluoropiridina-2-ilo)metilo-bromo-4-fluorotolueno en el Paso 1. La mezcla de reacción se purificó con HPLC prep (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{24}H_{31}FN_3O_2 [M+H]^+$: $m/z = 412,2$; encontrado 412,2.

Ejemplo 55

Acido 3-[4-(4-metoxibencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoico

[0411]

5



10

[0412] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 8*, sustituyendo el cloruro de p-metoxibencilo por el α -bromo-4-fluorotolueno en el Paso 1. La mezcla de reacción se purificó con HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{26}H_{35}N_2O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 423,3; encontrado 423,2.

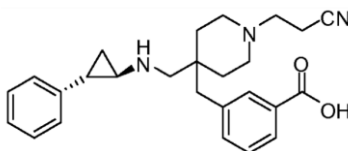
15

Ejemplo 56

20 **Ácido 3-[[1-(2-cianoetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-4-ilo]metilo]benzoico**

[0413]

25



30

[0414] A una solución de hidrocloruro de metilo 3-[[4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)(trifluoroacetilo)amino)metilo]piperidina-4-ilo]metilo]benzoato (*Ejemplo 28, Paso 3*: 15 mg, 0,029 mmol) en acetonitrilo (0,3 mL) se añadió 2-propionitrilo (4,8 μ L, 0,073 mmol), seguido de la adición de trietilamina (6,1 μ L, 0,044 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró al vacío. El 3-((1-(2-cianoetilo)-4-((2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)acetamido)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzoato de metilo bruto se disolvió en MeOH (0,2 mL) y THF (0,2 mL), luego se añadió hidróxido sódico 4,0 M en agua (74 ml, 0,29 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para $C_{26}H_{32}N_3O_2$ $[M+H]^+$: m/z = 418,2; encontrado 418,2.

35

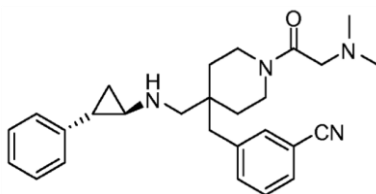
40

Ejemplo 57

45 **3-[[1-[(dimetilamino) acetilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-4-ilo]metilo]benzonitrilo**

[0415]

50



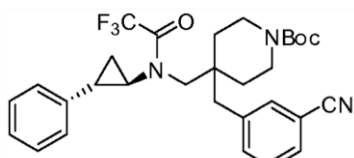
55

Paso 1: 4-(3-cianobencilo)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo](trifluoroacetilo)amino]metilo]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

60

[0416]

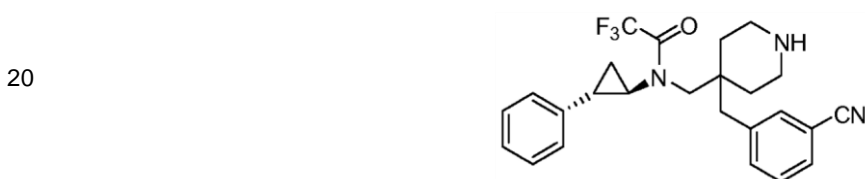
65



5 **[0417]** Una mezcla de 4-(3-bromobencilo)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo](trifluoroacetilo)amino]metilo]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 28, Paso 1: 3,57 g, 6,00 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) complejo con diclorometano (1:1) (1,2 g, 1,44 mmol), cianuro de zinc (2,25 g, 19,2 mmol) y zinc (392 mg, 6,00 mmol) en DMF (25 mL) se purgaron con nitrógeno y luego se agitaron a 140°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con Et₂O y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice (elución en gradiente con 20-50% de EtOAc/Hexanos) para dar el producto deseado (2,24 g, 69% de rendimiento). CL-EM calculada para C₂₆H₂₇F₃N₃O₃ (M⁺Bu+2H)⁺: m/z = 486,2; encontrado 486,2.

Paso 2: N-[[4-(3-cianobencilo)piperidina-4-ilo]metilo]-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida

15 **[0418]**



25 **[0419]** Se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (3,97 ml, 15,9 mmol) a una solución de 4-(3-cianobencilo)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo](trifluoroacetilo)amino]metilo]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,23 g, 2,27 mmol) en MeOH (5 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculada para C₂₅H₂₇F₃N₃O (M+H)⁺: m/z = 442,2; encontrado 442,2.

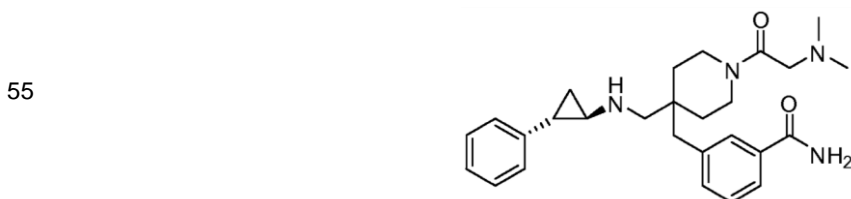
Paso 3: 3-[[1-[(dimetilamino) acetilo]-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-4-ilo]metilo]benzonitrilo

35 **[0420]** Se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilo-O-(7-azabenzotriazol-1-ilo)uronio (19,7 mg, 0,0518 mmol) a una solución de N-[[4-(3-hidrocloruro de cianobencilo)piperidina-4-ilo]metilo]-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (16 mg, 0,035 mmol) y ácido (dimetilamino)acético (4,6 mg, 0,045 mmol) en DMF (0,3 mL), seguido de N,N-diisopropiletilamina (15 µL, 0,086 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró a presión reducida. N-((4-(3-cianobencilo)-1-(2-(dimetilamino) acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)acetamida cruda se disolvió en MeOH (0,3 mL) y THF (0,3 mL) y después se añadió hidróxido de sodio 4,0 M en agua (86 ml, 0,35 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para C₂₇H₃₅N₄O (M+H)⁺: m/z = 431,3; encontrado 431,3.

45 **Ejemplo 58**

3-[[1-[(dimetilamino) acetilo]-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-4-ilo]metilo] benzamida

50 **[0421]**

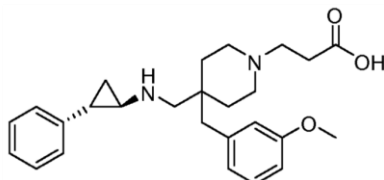


60 **[0422]** Este compuesto se formó como un producto secundario en la reacción del Ejemplo 57, Paso 3; y se aisló con HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto del título como la sal de TFA. CL-EM calculada para C₂₇H₃₇N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 449,3; encontrado 449,3.

65 **Ejemplo 59**

Acido 3-[4-(3-metoxibencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoico**[0423]**

5



10

[0424] Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 35, reemplazando metanol (3S)-tetrahidrofuran-3-ol en el Paso 5. La mezcla de reacción se purificó con HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para C₂₆H₃₅N₂O₃ [M+H]⁺: m/z = 423,3; encontrado 423,3.

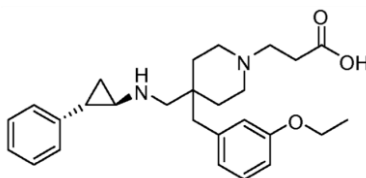
15

Ejemplo 60 Acido 3-[4-(3-etoxibencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]propanoico

20

[0425]

25



30

[0426] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 35, sustituyendo el etanol (3S)-tetrahidrofuran-3-ol en el Paso 5. La mezcla de reacción se purificó con HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para C₂₇H₃₇N₂O₃ [M+H]⁺: m/z = 437,3; encontrado 437,3.

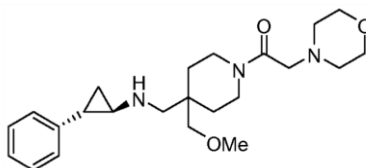
35

Ejemplo 61 (1R,2S)-N-[[4-(metoximetilo)-1-(morfolina-4-ilacetilo)piperidina-4-ilo]metilo]-2-fenilciclopropanamina

40

[0427]

45



50

[0428] Se añadió trietilamina (31 ml, 0,22 mmol) a una solución de ácido morfolina-4-ilacético (Chem-Impex, Cat N° 23291: 13 mg, 0,088 mmol), 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(metoximetilo)piperidina-4-ilo]metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (Ejemplo 22, Paso 2: 16 mg, 0,044 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (46 mg, 0,088 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,8 ml, 10 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se añadió NaOH (15% en peso en agua, 0,5 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (pH=2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para C₂₃H₃₆N₃O₃ [M+H]⁺: m/z = 402,3; encontrado 402,3.

55

Ejemplo A: Ensayo bioquímico de desmetilasa de histona LSD1

60

[0429] Ensayo de demetilasa LANCE LSD1/KDM1A- 10 µL de enzima LSD-1 1 nM (ENZO BML-SE544-0050) en el tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 7,5, Tween-20 al 0,01%, NaCl 25 mM, DTT 5 mM) se preincubaron durante 1 hora a 25°C con 0,8 mL de compuesto/DMSO punteados en placas de poliestireno negras de 384 pocillos. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 10 mL de tampón de ensayo que contenía sustrato de péptido Histona H3 marcado con Biotina 0,4 mM: ART-K (Mel)-QTARKSTGGKAPRKQLAGGK (Biotina) SEQ ID NO: 1 (AnaSpec 64355) y se incubaron durante 1 hora a 25°C. Las reacciones se detuvieron mediante la adición de 10 µL de tampón

65

5 de detección IX LANCE (PerkinElmer CR97-100) suplementado con anticuerpo H3K4 Eu-anti-no modificado 1,5 nM (PerkinElmer TRF0404) y LANCE Ultra Streptavidin 225 nM (PerkinElmer TRF102) junto con Tranilcipromina-HCl 0,9 mM (Millipore 616431). Después de detener las reacciones, las placas se incubaron durante 30 minutos y se leyeron en un lector de placas PHERAstar FS (BMG Labtech). Los compuestos que tienen una IC_{50} de 1 μ M o menos se consideraron activos. Los datos de IC_{50} para los compuestos de ejemplo se proporcionan en la Tabla 1 (+ se refiere a $IC_{50} \leq 100$ nM).

Tabla 1

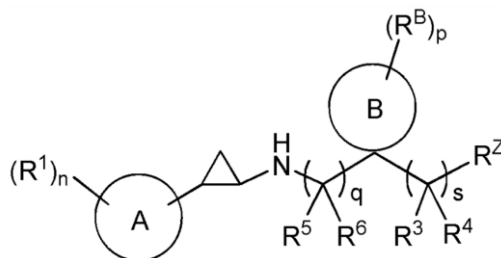
Ejemplo N°	CI ₅₀ (nM)
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	
11	+
12	+
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	+
38	+
39	+
40	+
41	+
42	+
43	+
44	+
45	+
46	+
47	+
48	+
49	+

50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+
57	+
58	+
59	+
60	+
61	+

[0430] Diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en este documento, serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior. Dichas modificaciones también pretenden estar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



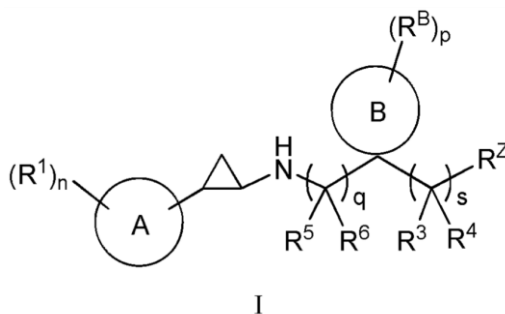
I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- el anillo A es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
- el anillo B es heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S; R^Z es Cy¹, CN, C(O)OR^a, C(O)NR^cR^d, OR^a, SR^a, C(O)R^b, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)₂R^b, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b o S(O)₂NR^cR^d;
- cada R¹ se selecciona independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NRC₁R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NRC₁R^{d1}, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄-, haloalquilo C₁₋₄-, cianoalquilo C₁₋₄-, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NRC₁R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NRC₁R^{d1};
- cada R^B se selecciona independientemente de Cy, halo, alquilo C₁₋₆, CN, OR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NRC₂R^{d2}, donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy, halo, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NRC₂R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NRC₂R^{d2};
- en donde R^B está sustituido en cualquier átomo formador de anillo del anillo B, excepto el átomo formador de anillo del anillo B al que está unido R^Z;
- R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄ y -(alquilo C₁₋₄)-OR^{a4};
- R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄ y -(alquilo C₁₋₄)-OR^{a4};
- cada Cy se selecciona independientemente de arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 membranas;
- Cy¹ es arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy², halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NRC₃R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NRC₃R^{d3}; Cy² es arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NRC₃R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NRC₃R^{d3}; cada R^a, R^b, R^c y R^d se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-(heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo

$\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$, $\text{C}(\text{=NR}^{\text{e4}})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{=NR}^{\text{e4}})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$,
 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$;
 cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(C₁₋₄ alquilo)amino, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;
 cada R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} y R^{e4} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y CN; n es 0, 1, 2 o 3;
 p es 0, 1, 2 o 3;
 q es 0, 1 o 2; y
 s es 1, 2, 3 o 4.

2. Un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
 el anillo B es heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S; R^{Z} es Cy^1 , CN, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cR}^{\text{d}}}$, OR^{a} , SR^{a} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{cR}^{\text{d}}}$, $\text{NR}^{\text{cR}^{\text{d}}}$, $\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$, $\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cR}^{\text{d}}}$, $\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{cR}^{\text{d}}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}}$ o $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{cR}^{\text{d}}}$;
 cada R^1 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{C}(\text{=NR}^{\text{e1}})\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{C}(\text{=NR}^{\text{e1}})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{=NR}^{\text{e1}})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{S}(\text{O})_2\text{NRC}_1\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}$ y $\text{S}(\text{O})_2\text{NRC}_1\text{R}^{\text{d1}}$, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{C}(\text{=NR}^{\text{e1}})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{=NR}^{\text{e1}})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{S}(\text{O})_2\text{NRC}_1\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}$ y $\text{S}(\text{O})_2\text{NRC}_1\text{R}^{\text{d1}}$;
 cada R^{B} se selecciona independientemente de Cy, halo, alquilo C₁₋₆, CN, OR^{a2} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b2}}$ y $\text{S}(\text{O})_2\text{NRC}_2\text{R}^{\text{d2}}$, donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy, halo, CN, OR^{a2} , SR^{a2} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a2}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{C}(\text{=NR}^{\text{e2}})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{=NR}^{\text{e2}})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})_2\text{NRC}_2\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b2}}$ y $\text{S}(\text{O})_2\text{NRC}_2\text{R}^{\text{d2}}$;
 en donde R^{B} está sustituido en cualquier átomo formador de anillo del anillo B, excepto el átomo formador de anillo del anillo B al que está unido R^{Z} ;
 R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄ y -(alquilo C₁₋₄)- OR^{a4} ;
 R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄ y -(alquilo C₁₋₄)- OR^{a4} ;
 cada Cy se selecciona independientemente de arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 membranas;
 Cy^1 es arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a3}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{C}(\text{=NR}^{\text{e3}})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{=NR}^{\text{e3}})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})_2\text{NRC}_3\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b3}}$ y

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

cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄, en el que dicho alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(C₁₋₄ alquilo)amino, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

cada R^{e1}, R^{e2}, R^{e3} y R^{e4} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y CN;

n es 0, 1, 2 o 3;

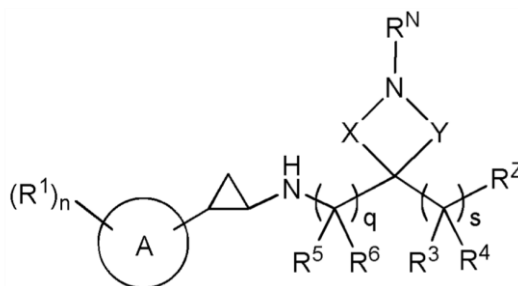
p es 0, 1, 2 o 3;

q es 0, 1 o 2; y

s es 1, 2, 3 o 4.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 que tiene Fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es -CH₂- o -CH₂-CH₂-;

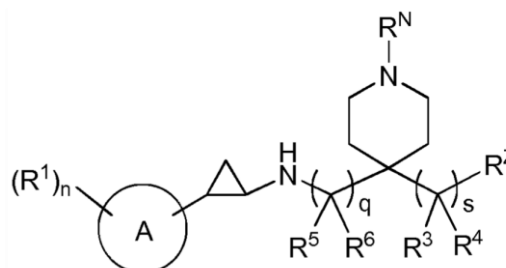
Y es -CH₂- o -CH₂-CH₂-;

R^N es H o R^B;

R^Z es Cy¹, CN, C(O)OR^a, C(O)NR^cR^d, OR^a, SR^a, C(O)R^b, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)₂R^b, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b o S(O)₂NR^cR^d; y

Cy¹ es arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NRC₃R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NRC₃R^{d3}.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 que tiene la Fórmula IIIa:



IIIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^N es H o R^B ;

R^Z es Cy^1 , CN, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^cR^d$, OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)_2R^b$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ o $S(O)_2NR^cR^d$; y

Cy^1 es arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NRC_3R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NRC_3R^{d3}$.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- (a) q es 0; o
(b) q es 1.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde s es 1.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo A es fenilo.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 0.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde tanto R^5 como R^6 son H.

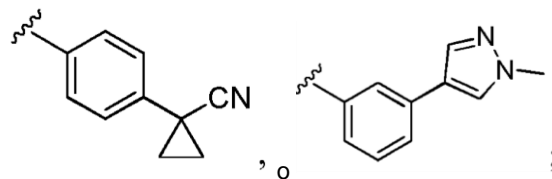
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que tanto R^3 como R^4 son H.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que: (a) R^Z es CN, OR^a o Cy^1 ; o

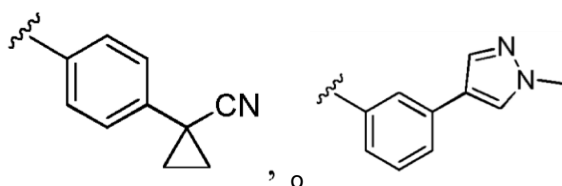
- (a) R^Z es CN, OR^a , o Cy^1 ; o
(b) R^Z es CN; o
(c) R^Z es OR^a ; o
(d) R^Z es OR^a y R^a se selecciona de alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -y cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halo o CN; o
(e) R^Z es metoxi; o
(f) R^Z es etoxi; o
(g) R^Z es fenoxi sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo y CN; o
(h) R^Z es (arilo C_{1-10} -alquilo C_{1-4})-O-; o
(i) R^Z es (piridinilo)-O- o (pirimidinilo)-O-, el cual está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo; o
(j) R^Z es (cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4})-O-; o
(k) R^Z es (cicloalquilo C_{3-10})-O-; o
(l) R^Z es Cy^1 ; o
(m) R^Z es fenilo sustituido con 1 o 2 halo; o
(n) R^Z es piridinilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo y alcoxi C_{1-6} ,

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- (a) R^Z es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^2 , halo, CN, alcoxi C_{1-6} , $-C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $-C(O)OR^{a3}$, (heterocicloalquilo 4-10 miembros)-O- y C_{1-4} cianoalquilo; o
(b) R^Z es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy^2 , halo y cianoalquilo C_{1-4} ; o
(c) R^Z es 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-(cianometilo)fenilo, 3-carboxifenilo, 3-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]fenilo, 3-(tetrahidropiran-4-iloxi)fenilo, 2-fluorofenoxi, 3-fluorofenoxi, 4-fluorofenoxi, benciloxi, 4-cianofenilo, 4-ciano-2-fluorofenilo, 3-cianofenilo, 2-cianofenoxi, (5-fluoropiridina-2-ilo)oxi, (5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi, 3-cianofenoxi, 6-metoxipiridina-3-ilo, 5-fluoropiridina-2-ilo, etoxi, ciclobutilmetoxi, ciclohexiloxi, 4-metoxifenilo, 3-(aminocarbonilo)fenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxifenilo,



10
o
(d) R^Z es 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-(cianometilo)fenilo,



25
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^N es H.

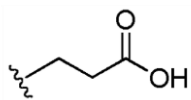
30
15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^N es R^B .

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

35
(a) cada R^B se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$ y $S(O)_2R^{b2}$, donde dicho alquilo C_{1-6} es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy, halo, CN, OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NRC_2R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NRC_1R^{d2}$; o

40
(b) cada R^B se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$ y $S(O)_2R^{b2}$, en el que dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy, halo, CN, OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NRC_2R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NRC_1R^{d2}$; o

(c) R^B es un grupo de fórmula:



50
17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:-

- 55
(a) p es 0; o
(b) p es 1.

18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable en términos generales, que tiene una configuración de transporte con respecto al grupo ciclopropilo di-sustituido representado en la Fórmula I.

60
19. El compuesto de la reivindicación 1: -

(a) seleccionado de:

- 65
(1-Acetilo-4-[[trans-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-4-ilo)acetonitrilo;
4-(Cianometilo)-4-[[trans-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-1-carboxilato de metilo;

4-(Cianometilo)-N,N-dimetilo-4-((trans-2-fenilciclopropilo)amino)metilo-piperidina-1-carboxamida;
 (1-(Metilsulfonilo)-4-((trans-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-4-ilo)acetónitrilo;
 (1-Metilo-4-((trans-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-4-ilo)acetónitrilo;
 4-((trans-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-4-ilo)acetónitrilo; y
 5 [4-((trans-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]-1-(piridina-3-ilmetilo)piperidina-4-ilo)acetónitrilo,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente; o

(b) seleccionado de:

10 Ácido 3-[4-(4-fluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico;
 3-[4-(4-fluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]-N-metilpropanamida;
 3-[4-(4-fluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]-N,N-dimetilpropanamida;
 (1R,2S)-N-[[4-(4-fluorobencilo)piperidina-4-ilo]metilo]-2-fenilciclopropanamina;
 (1S,2R)-N-[[4-(4-fluorobencilo)piperidina-4-ilo]metilo]-2-fenilciclopropanamina;
 15 Ácido 3-[4-(4-fluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]acético;
 (1R,2S)-N-[[1-[(2S)-2-aminopropanoilo]-4-(4-fluorobencilo)piperidina-4-ilo]metilo]-2-fenilciclopropanamina;
 (1R,2S)-N-[[1-[(2R)-2-aminopropanoilo]-4-(4-fluorobencilo)piperidina-4-ilo]metilo]-2-fenilciclopropanamina;
 Ácido 3-[4-(2-fluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico;
 Ácido 3-[4-(3-fluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico;
 20 Ácido 3-[4-(2,4-difluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico;
 Ácido 3-[4-(2,3-difluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico;
 Ácido 3-[4-(3,4-difluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico;
 (1R,2S)-N-[[4-(metoximetilo)piperidina-4-ilo]metilo]-2-fenilciclopropanamina;
 Ácido 3-[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico;
 25 3-[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]-N,N-dimetilpropanamida;
 3-[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]-N-metilpropanamida;
 Ácido 3-[4-[4-(cianometilo)benzilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)-metilo)piperidina-1-ilo]propanoico;
 Ácido 3-[4-[4-(1-cianociclopropilo)benzilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico;
 30 Ácido 3-[4-[3-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)benzilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente; o

(c) seleccionado de:

35 (1R,2S)-N-[[4-(metoximetilo)-1-(morfolina-4-ilacetilo)piperidina-4-ilo]metilo]-2-fenilciclopropanamina;
 (1R,2S)-N-[[4-(metoximetilo)-1-(morfolina-4-ilcarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-2-fenilciclopropanamina;
 Ácido 3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)-4-{3-[(3R)-tetrahydrofuran-3-iloxi]benzilo)piperidina-1-ilo]propanoico
 40 Ácido 3-[4-(3-etoxibencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico;
 Ácido 3-[4-(3-metoxibencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico;
 Ácido 3-[4-(4-ciano-2-fluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico;
 Ácido 3-[4-(4-cianobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico;
 45 Ácido 3-[4-(4-metoxibencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico;
 Ácido 3-[4-(etoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico;
 Ácido 3-[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]-2,2-dimetilpropanoico;
 Ácido 3-[4-[(2-cianofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico;
 Ácido 3-[4-[(2-fluorofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico;
 50 Ácido 3-[4-[(3-cianofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico;
 Ácido 3-[4-[(3-fluorofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico;
 Ácido 3-[4-[(4-cianofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico;
 Ácido 3-[4-[(4-fluorofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico;
 Ácido 3-[4-[(5-fluoropiridina-2-ilo)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico;
 55 Ácido 3-[4-[(6-metoxipiridina-3-ilo)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico;
 Ácido 3-[4-[(benzilo)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico;
 Ácido 3-[4-[(ciclobutilmetoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico;
 Ácido 3-[4-[(ciclohexiloxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico;
 60 Ácido 3-[4-[(5-fluoropiridina-2-ilo)oxi]metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propolarico;
 Ácido 3-[4-[(5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi]metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo]propanoico;
 Ácido 3-[[1-(2-cianoetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-4-ilo]metilo]benzoico;
 Ácido 3-[[1-(ciclopropilmetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-4-ilo]metilo]benzoico;
 65 3-[[1-(dimetilamino)acetilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-4-ilo]metilo]benzamida;
 3-[[1-(dimetilamino)acetilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-4-ilo]metilo]benzonitrilo;

Ácido 3-{{1-etilo-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-4-ilo]metilo}benzoico;
 Ácido 3-{{1-isopropilo-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-4-ilo]metilo}benzoico;
 Ácido 3-{{1-metilo-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-4-ilo]metilo}benzoico;
 Ácido 3-{{4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)-1-(piridina-2-ilmetilo)piperidina-4-ilo]metilo}benzoico;
 5 Ácido 3-{{4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)-1-(piridin - 3-ilmetilo) piperidin -4-ilo]metilo}benzoico;
 Ácido 3-{{4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)piperidina-4-ilo]metilo}benzoico; y Ácido 3-{{4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)-4-[3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)iloxi]bencilo]piperidina-1-ilo}propanoico;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

10 **20.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 **21.** Un método de inhibición de LSD1 in vitro que comprende poner en contacto ya sea (i) un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o (ii) una composición farmacéutica de la reivindicación 20, con dicha LSD1.

20 **22.** Una combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable para la utilización de una sustancia aditiva, en la que dicha enfermedad es cáncer.

23. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que dicho cáncer es:

- (a) un cáncer hematológico; o
- 25 (b) un cáncer hematológico que se selecciona de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), la leucemia mielógena aguda (LMA), la leucemia promielocítica aguda (LPA), la leucemia linfocítica crónica (LLC), la leucemia mielóide crónica (LMC), la B difusa grande - linfoma de células (DLBCL), linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, mielofibrosis primaria (PMF), policitemia vera (PV), trombocitosis esencial (ET), síndrome de mielodisplasia (MDS) o mieloma múltiple; o
- 30 (c) un sarcoma, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer del tracto genitourinario, cáncer de hígado, cáncer de hueso, cáncer del sistema nervioso, cáncer ginecológico o cáncer de piel.

24. Una composición farmacéutica de la reivindicación 20 para uso en el tratamiento de una enfermedad, en donde dicha enfermedad es:

- 35 (a) cáncer; o
- (b) una enfermedad viral o una beta-globinopatía.

25. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de una enfermedad, donde dicha enfermedad es una enfermedad viral o una beta-globinopatía.