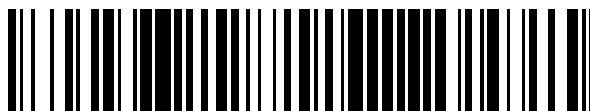


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 705 247**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 409/06** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 491/052** (2006.01)  
**C07D 495/04** (2006.01)  
**C07D 498/04** (2006.01)  
**A61K 31/454** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014 PCT/US2014/026813**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14152013**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014 E 14769462 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2018 EP 2968304**

54 Título: **4-fenilpiperidinas, su preparación y uso**

30 Prioridad:

**14.03.2013 US 201361785187 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.03.2019**

73 Titular/es:

**THE TRUSTEES OF COLUMBIA UNIVERSITY IN  
THE CITY OF NEW YORK (100.0%)  
West 116th Street and Broadway  
New York, NY 10027, US**

72 Inventor/es:

**PETRUKHIN, KONSTANTIN;  
CIOFFI, CHRISTOPHER;  
JOHNSON, GRAHAM;  
DOBRI, NICOLETA;  
FREEMAN, EMILY;  
CHEN, PING;  
CONLON, MICHAEL y  
ZHU, LEI**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 705 247 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

4-fenilpiperidinas, su preparación y uso

Antecedentes de la invención

5 La degeneración macular relacionada con la edad (AMD) es la principal causa de ceguera en los países desarrollados. Se estima que 62.9 millones de personas en todo el mundo tienen la forma atrófica (seca) más prevalente de AMD; 8 millones de ellos son estadounidenses. Debido al aumento de la esperanza de vida y la demografía actual, se espera que este número se triplique para 2020. Actualmente no existe un tratamiento aprobado por la FDA para la AMD seca. Dada la falta de tratamiento y la alta prevalencia, el desarrollo de fármacos para la AMD seca es de suma importancia. Clínicamente, la AMD atrófica representa un trastorno neurodegenerativo de progreso lento en el que neuronas especializadas (fotorreceptores de bastón y cono) mueren en la parte central de la retina llamada mácula (1). Los estudios histopatológicos y de imágenes clínicas indican que la degeneración de los fotorreceptores en la AMD seca se desencadena por anomalías en el epitelio pigmentario de la retina (RPE) que se encuentra debajo de los fotorreceptores y proporciona un apoyo metabólico crítico a estas células neuronales sensibles a la luz. Los datos clínicos y experimentales indican que la acumulación excesiva de agregados de retinoides lipídicos autofluorescentes citotóxicos (lipofuscina) en el RPE es un desencadenante importante de la AMD seca (2-9). Además de la AMD, la acumulación dramática de lipofuscina es el sello distintivo de la Enfermedad de Stargardt (STGD), una forma hereditaria de degeneración macular de inicio juvenil. El principal componente citotóxico de la lipofuscina RPE es pirretinio bisretinoide A2E (Figura 1). Los bisretinoides citotóxicos adicionales son isoA2E, atAL di-PE y A2-DHP-PE (40, 41). La formación de A2E y otros bisretinoides de lipofuscina, tal como A2-DHP-PE (A2-dihidropiridinafosfatidiletanolamina) y atRALdi-PE (dímero-fosfatidiletanolamina todo retinal-retinal), comienza en las células fotorreceptoras de una manera no enzimática y puede ser considerado como un subproducto del ciclo visual que funciona correctamente.

25 A2E es un producto de la condensación de retinaldehído todo trans con fosfatidil-etanolamina que se produce en la retina de manera no enzimática y, como se ilustra en la Figura 4, puede considerarse un subproducto de un ciclo visual que funciona correctamente (10). La isomerización inducida por la luz del 11-cis retinaldehído a su forma totalmente trans es el primer paso en una cascada de señalización que media la percepción de la luz. El ciclo visual es una cadena de reacciones bioquímicas que regeneran el pigmento visual (11-cis retinaldehído conjugado con opsina) después de la exposición a la luz.

30 Como los bisretinoides citotóxicos se forman durante el curso de un ciclo visual que funciona normalmente, la inhibición farmacológica parcial del ciclo visual puede representar una estrategia de tratamiento para la AMD seca y otros trastornos caracterizados por una acumulación excesiva de lipofuscina (25-27, 40, 41).

Petrukhin et al. (documento WO 2013/166037) divulga compuestos antagonistas no retinoides para uso en el tratamiento de una enfermedad caracterizada por una acumulación excesiva de lipofuscina en la retina en un mamífero afectado por la misma, pero no divulga los compuestos divulgados en la presente invención o su preparación.

35 Zhang et al. (WO 2007/044804) divulga derivados de piperidina monocíclicos y bicíclicos que actúan como potentes antagonistas del receptor CCR1 y tienen actividad antiinflamatoria en vivo, pero no divulgan las 4-fenilpiperidinas de la presente invención, su preparación o su uso en el tratamiento de una enfermedad caracterizada por la acumulación excesiva de lipofuscina en la retina.

40 Zhang et al. (documento WO 2007/073432) divulga derivados de piperidina monocíclicos y bicíclicos que actúan como potentes antagonistas del receptor CCR1 y tienen actividad antiinflamatoria en vivo, pero no divulga las 4-fenilpiperidinas de la presente invención, su preparación o su uso en el tratamiento de una enfermedad caracterizada por la acumulación excesiva de lipofuscina en la retina.

45 Hale et al. (documento WO 02/088097) divulga compuestos derivados de triazol que son útiles como inhibidores de la proteína quinasa, pero no divulga las 4-fenilpiperidinas de la presente invención, su preparación o su uso en el tratamiento de una enfermedad caracterizada por la acumulación excesiva de lipofuscina en la retina. .

Kelleher (documento WO 2008/157791) divulga métodos y composiciones de isotiazolopirimidinonas para estimular la neurogénesis e inhibir la degeneración neuronal, pero no divulga las 4-fenilpiperidinas de la presente invención, su preparación o su uso para tratar una enfermedad caracterizada por una acumulación excesiva de lipofuscina en la retina

50 Kampen et al. (El documento WO 2004/089416 A2) divulga una terapia de combinación que comprende la administración de un inhibidor de la 11-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 y un agente antihipertensivo útil para tratar, prevenir y reducir el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina, dislipidemia, obesidad, hipertensión y otras enfermedades relacionadas y trastornos. Sin embargo, Kampen et al., no divulga las 4-fenilpiperidinas de la presente invención, su preparación o su uso en el tratamiento de una enfermedad caracterizada por una acumulación excesiva de lipofuscina en la retina.

Boyce et al. (WO 2012/087872) divulga quinolinas y aza-quinolinas como moduladores del receptor CRTH2, pero no divulga las 4-fenilpiperidinas de la presente invención, su preparación o su uso en el tratamiento de una enfermedad caracterizada por una acumulación excesiva de lipofuscina en la retina.

5 Berezov et al. (documento WO 2012/125904) divulga compuestos que simulan mutaciones que se unen al dominio quinasa de EGFR, pero no divulga las 4-fenilpiperidinas de la presente invención, su preparación o su uso en el tratamiento de una enfermedad caracterizada por la acumulación excesiva de lipofuscina en la retina.

10 Adachi et al. (documento JP 2012 184205 A) divulga un derivado de 8-amino sustituido con 8-oxodihidropurina para tratar o prevenir trastornos en los que está implicada la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH), pero no divulga las 4-fenilpiperidinas de la presente invención, su preparación, o su uso en el tratamiento de una enfermedad caracterizada por la acumulación excesiva de lipofuscina en la retina.

Aono et al. (WO 2014/133182 4) divulga un agente para prevenir y/o tratar la enfermedad inflamatoria ocular que contiene como ingrediente activo un compuesto de pirazolopirimidina, pero no divulga las 4-fenilpiperidinas de la presente invención, su preparación o su uso en el tratamiento Una enfermedad caracterizada por la acumulación excesiva de lipofuscina en la retina.

15 Sakagami et al. (US 2011/319412 A1) divulga derivados de piperidina y pirrolidina que tienen actividad antagonista del receptor NPY Y5, pero no divulga las 4-fenilpiperidinas de la presente invención, su preparación o su uso en el tratamiento de una enfermedad caracterizada por una acumulación excesiva de lipofuscina en la retina. .

20 Webster et al. (WO 2011/033255) divulga compuestos de (4-fenil-piperidin-1-il) - [5- (1H-pirazol-4-il) -tiofen-3-il] - metanona que inhiben la 11 deshidrogenasa de  $\beta$ -hidroxiesteroide tipo 1, pero no divulga las 4-fenilpiperidinas de la presente invención, su preparación o su uso en el tratamiento de una enfermedad caracterizada por una acumulación excesiva de lipofuscina en la retina.

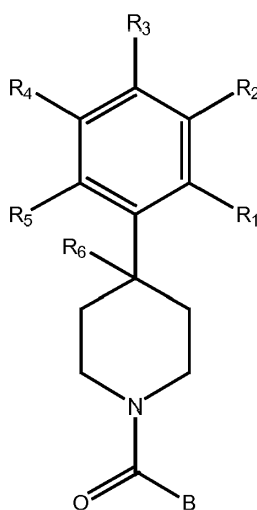
25 Bissantz et al. (US 2007/0027163) divulga indol-3-y-carbonil-piperidina y derivados de piperazina que actúan como antagonistas del receptor V1a. La invención también divulga composiciones farmacéuticas de los compuestos, métodos para su preparación y métodos para tratar la dismenorrea, hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, trastorno obsesivo compulsivo, ansiedad y trastornos depresivos. Sin embargo, la invención no divulga las 4-fenilpiperidinas de la presente invención, su preparación o su uso en el tratamiento de una enfermedad caracterizada por una acumulación excesiva de lipofuscina en la retina.

30 Kuang et al. (documento WO 2005/116009) divulga 2-quinolil-oxazoles sustituidos útiles como inhibidores de PDE4, pero no divulga las 4-fenilpiperidinas de la presente invención, su preparación o su uso en el tratamiento de una enfermedad caracterizada por una acumulación excesiva de lipofuscina en la retina.

Xue et al. (WO 1999/65867) divulga ácidos hidroxámicos cíclicos útiles como inhibidores de la metaloproteasa, pero no divulga las 4-fenilpiperidinas de la presente invención, su preparación o su uso en el tratamiento de una enfermedad caracterizada por una acumulación excesiva de lipofuscina en la retina.

35 Resumen de la invención

La presente invención es como se define en las reivindicaciones y proporciona un compuesto que tiene la estructura:



en donde

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, son cada uno independientemente H, halógeno, CF<sub>3</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo;

R<sub>5</sub> es halógeno, CF<sub>3</sub> o C<sub>1</sub>-4 alquilo;

R<sub>6</sub> es H, OH, o halógeno;

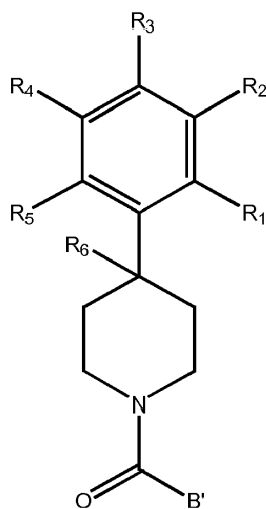
B es un heterobicyclo, piridazina, pirazol, pirazina, tiadiazol o triazol sustituido o no sustituido,

5 en donde en donde el heterobicyclo es distinto de indol sustituido con cloro; y

el pirazol, cuando está sustituido, está sustituido con otro que no sea trifluorometilo, en donde cada presencia de alquilo está sustituida o no sustituida y cuando está sustituida, está sustituida con un halógeno, alcoxi, alquiltio, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, hidroxilo, mercapto, carboxi, ciano o carbamoilo

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 La presente invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:



en donde

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, son cada uno independientemente H, halógeno, CF<sub>3</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo;

R<sub>5</sub> es halógeno, CF<sub>3</sub> o C<sub>1</sub>-4 alquilo;

15 R<sub>6</sub> es H, OH, o halógeno;

B' es un fenilo, piridina, pirimidina, bencilo, pirrolidina, sulfolano, oxetano, CO<sub>2</sub>H o (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CO<sub>2</sub>H sustituido o no sustituido,

20 en donde el fenilo sustituido está sustituido con otro que no sea trifluorometilo o 3- (carboxilato de metilo), la piridina sustituida está sustituido con otro diferente que no sea trifluorometilo y la pirrolidina sustituida está sustituido con otro que no sea ácido hidroxámico, y la pirrolidina sustituida o no sustituida está unida al carbonilo a través de un enlace carbono-carbono,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Breve descripción de las figuras

25 Figura 1. Estructura del bisretinoide A2E, un componente citotóxico de la lipofuscina retiniana.

Figura 2. Estructura del bisretinoide atRAL di-PE (dímero fosfetidil etanolamina todo transretinal), un componente citotóxico de la lipofuscina retiniana. R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se refieren a diversos constituyentes de ácidos grasos.

Figura 3. Estructura del bisretinoide A2-DHP-PE, un componente citotóxico de la lipofuscina retiniana.

30 Figura 4. Ciclo visual y biosíntesis de A2E. La biosíntesis de A2E comienza cuando una parte de todo trans-retinal escapa al ciclo visual (caja amarilla) y reacciona no enzimáticamente con fosfatidil-etanolamina formando el precursor de A2E, A2-PE. La captación de retinol sérico al RPE (caja gris) alimenta el ciclo.

Figura 5. Estructura tridimensional del complejo RBP4-TTR-retinol. La TTR tetrameica se muestra en azul, azul claro, verde y amarillo (región de caja grande). RBP se muestra en rojo (región sin caja) y el retinol se muestra en gris (región con caja pequeña) (28).

Figura 6. Estructura de fenretinida, [N-(4-hidroxi-fenil) retinamida, 4HRP], un antagonista de retinoides RBP4.

- 5 Figura 7. Representación esquemática del formato de ensayo basado en HTRF para la caracterización de antagonistas de RBP4 que interrumpen la interacción RBP4-TTR inducida por retinol.

Figura 8. Enlace de RBP4, interacción RBP4-TTR y/o datos farmacocinéticos de los compuestos 15-26. PPB: Unión a proteínas plasmáticas, H: Humano, M: Ratón, R: Rata, D: Perro.

Figura 9. Enlace de RBP4, interacción RBP4-TTR y/o datos farmacocinéticos de los compuestos 27-38.

- 10 Figura 10. Enlace de RBP4, interacción RBP4-TTR y/o datos farmacocinéticos de los compuestos 39-54.

Figura 11. Enlace de RBP4, interacción RBP4-TTR y/o datos farmacocinéticos de los compuestos 55-67.

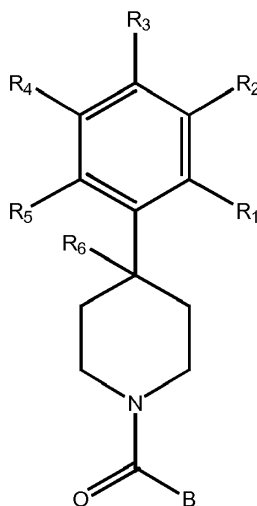
Figura 12. Enlace de RBP4, interacción RBP4-TTR y/o datos farmacocinéticos de los compuestos 68-89.

Figura 13. Enlace de RBP4, interacción RBP4-TTR y/o datos farmacocinéticos de los compuestos 90-109.

Figura 14. Enlace de RBP4, interacción RBP4-TTR y/o datos farmacocinéticos de los compuestos 110-129.

- 15 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:



en donde

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, y R<sub>5</sub> son cada uno independientemente H, halógeno, CF<sub>3</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo;

- 20 R<sub>6</sub> es H, OH, o halógeno;

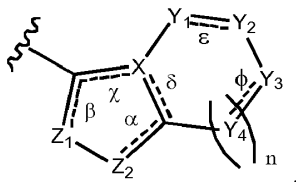
B es un heterobicyclo, piridazina, pirazol, pirazina, tiadiazol o triazol sustituido o no sustituido,

en donde en donde el heterobicyclo es distinto de indol sustituido con cloro; y

el pirazol, cuando está sustituido, está sustituido con otro que no sea trifluorometilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 En todas las realizaciones, el compuesto en el que B es un heterociclo sustituido o no sustituido tiene la estructura:



en donde

n es un entero de 0-2;

$\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\chi$ ,  $\delta$ ,  $\varepsilon$ , y  $\phi$  están cada uno independientemente ausentes o presentes, y cuando están presentes cada uno es un enlace;

5  $Z_1$  es S, O o N;

$Z_2$  es S, O, N o N-R<sub>7</sub>,

en donde R<sub>7</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo, u oxetano;

X es C o N;

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, y cada presencia de Y<sub>4</sub> son cada uno independientemente CR<sub>8</sub>, C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, N-R<sub>10</sub>, O, N, SO<sub>2</sub>, o C=O,

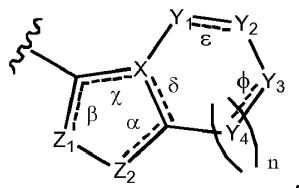
10 en donde

R<sub>8</sub> es H, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo), C(O)OH, C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo), C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo), C(O)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)<sub>2</sub>, NHC(O)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo), NHC(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo), SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo)<sub>2</sub>, CN, o CF<sub>3</sub>;

R<sub>9</sub> es H o C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo;

15 R<sub>10</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo)-CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo)-OCH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo)-halógeno, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo), SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo)-CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo)-OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquilo)-halógeno, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo), C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo)-CF<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo)-OCH<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo)-halógeno, C(O)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo), C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo)-C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub> u oxetano.

En algunas realizaciones del compuesto anterior, el compuesto en el que B tiene la estructura:



20

en donde

cuando  $\alpha$  está presente, entonces  $Z_1$  y  $Z_2$  son N, X es N,  $\beta$  está presente, y  $\chi$  y  $\delta$  están ausentes, o cuando  $\alpha$  está presente, entonces  $Z_1$  es O o S,  $Z_2$  es N, X es C,  $\chi$  está presente, y  $\beta$  y  $\delta$  están ausentes;

25 cuando  $\alpha$  está ausente, entonces  $Z_1$  es N,  $Z_2$  es N-R<sub>7</sub>, X es C,  $\beta$  y  $\delta$  están presentes, y  $\chi$  está ausente, o cuando  $\alpha$  está ausente, entonces  $Z_1$  es N,  $Z_2$  es O o S, X es C,  $\beta$  y  $\delta$  están presentes, y  $\chi$  está ausente.

cuando  $\varepsilon$  y  $\phi$  están cada uno presentes, entonces  $n = 1$ , y cada uno de Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, y Y<sub>4</sub> son independientemente C-R<sub>8</sub> o N;

cuando  $\varepsilon$  y  $\phi$  están cada uno ausentes, entonces  $n = 0, 1$  o  $2$ , cada uno de Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, y cada presencia de Y<sub>4</sub> son independientemente C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, N-R<sub>10</sub>, O, o SO<sub>2</sub>.

30 En algunas realizaciones, el compuesto en el que

$\beta$  y  $\delta$  están presentes;

$\alpha$ ,  $\chi$ ,  $\varepsilon$ , y  $\phi$  están ausentes;

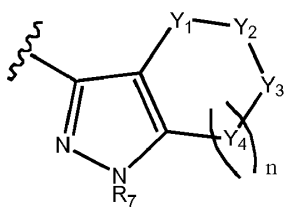
$Z_1$  es N;

$Z_2$  es O, S, o N-R<sub>7</sub>,

35 en donde R<sub>7</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, u oxetano; y

X es C.

En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:



en donde

n es 0;

R<sub>7</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, u oxetano;

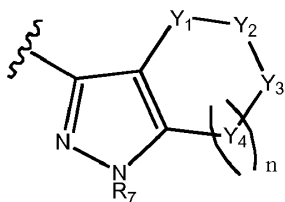
5 Y<sub>1</sub> y Y<sub>3</sub> son cada uno CH<sub>2</sub> o C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y

Y<sub>2</sub> es O, SO<sub>2</sub>, o N-R<sub>10</sub>,

en donde

10 R<sub>10</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil) -CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-OCH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-OCH<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, C(O)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub> u oxetano.

En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:



en donde

15 n es 1;

R<sub>7</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, u oxetano;

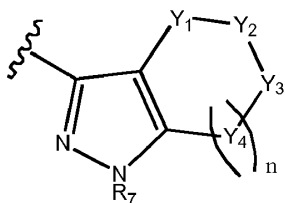
Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> y Y<sub>4</sub> son cada uno CH<sub>2</sub> o C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y

Y<sub>3</sub> es O, SO<sub>2</sub>, o N-R<sub>10</sub>,

en donde

20 R<sub>10</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-OCH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-OCH<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, C(O)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub> u oxetano.

En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:



25

en donde

n es 1;

R<sub>7</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, u oxetano;

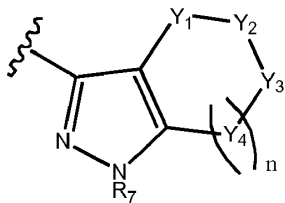
Y<sub>1</sub>, Y<sub>3</sub> y Y<sub>4</sub> son cada uno CH<sub>2</sub> o C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y

Y<sub>2</sub> es O, SO<sub>2</sub>, o N-R<sub>10</sub>,

en donde

- 5 R<sub>10</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-OCH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil) -halógeno, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-OCH<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, C(O)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub> u oxetano.

En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:



- 10 en donde

n es 2;

R<sub>7</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, u oxetano;

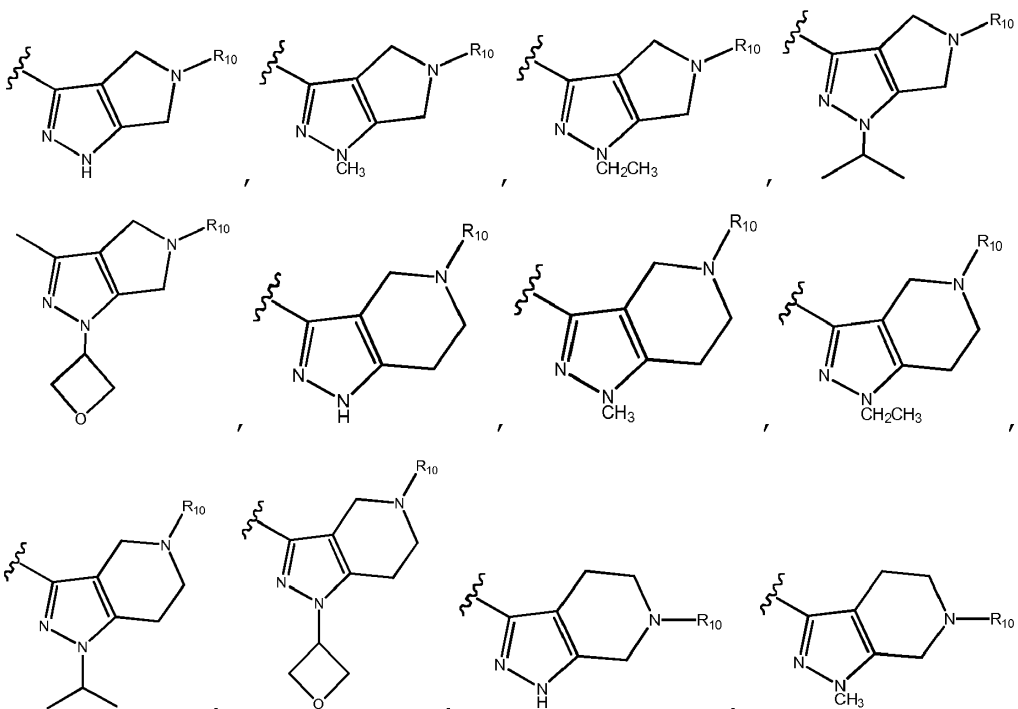
Y<sub>1</sub>, Y<sub>3</sub> y cada presencia de Y<sub>4</sub> son cada uno CH<sub>2</sub> o C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y

Y<sub>2</sub> es O, SO<sub>2</sub>, o N-R<sub>10</sub>,

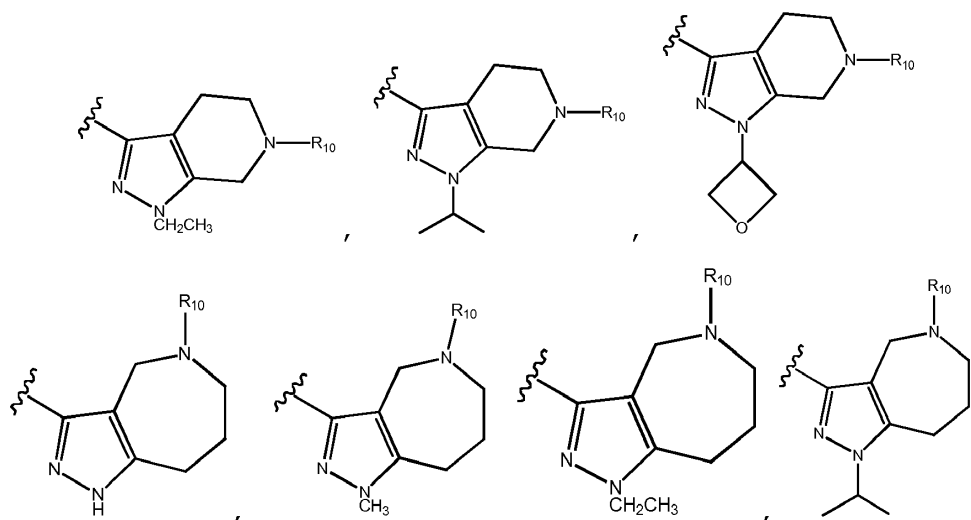
- 15 en donde

R<sub>10</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil) -CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-OCH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil) -halógeno, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-OCH<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, C(O)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub> u oxetano.

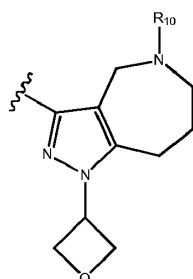
- 20 En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:



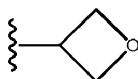




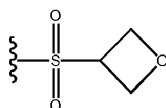
o



- 5 En algunas realizaciones, el compuesto en el que R<sub>10</sub> es H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *t*-Bu, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, o

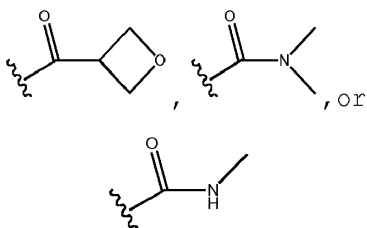


- 10 En algunas realizaciones, el compuesto en el que R<sub>10</sub> es SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-*t*-Bu, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, o

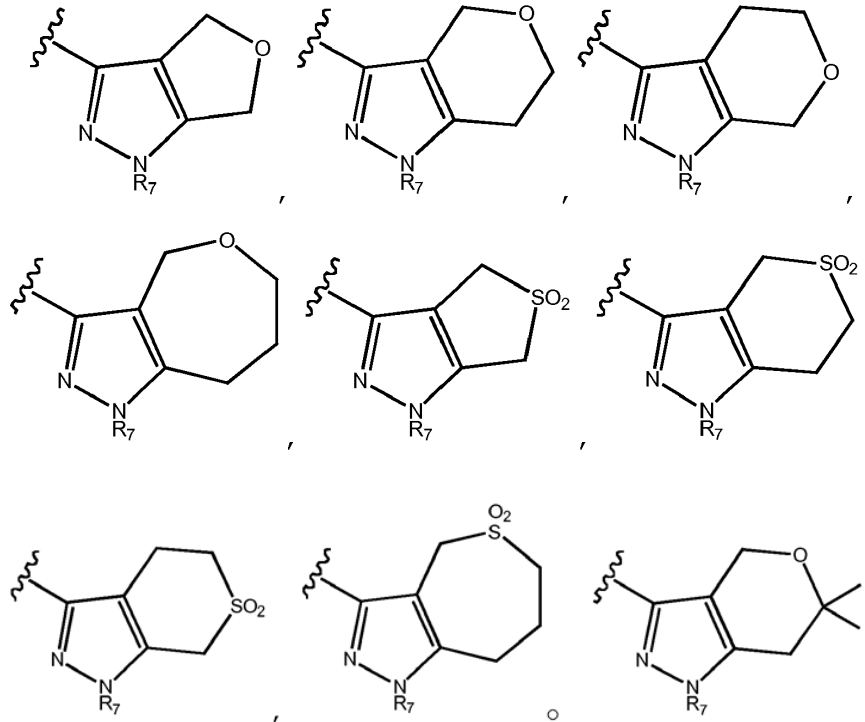


- En algunas realizaciones, el compuesto en el que R<sub>10</sub> es C(O)-CH<sub>3</sub>, C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)-*t*-Bu, C(O)-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, C(O)-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C(O)-CH<sub>2</sub>Cl, C(O)-CH<sub>2</sub>F, C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F,

15

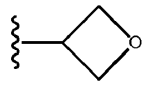


En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:

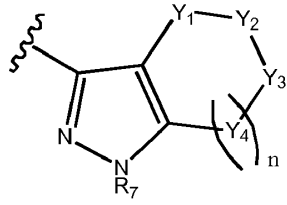


En algunas realizaciones, el compuesto en el que R<sub>7</sub> es H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, o

5



En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:



en donde

n es 1;

10 R<sub>7</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, u oxetano;

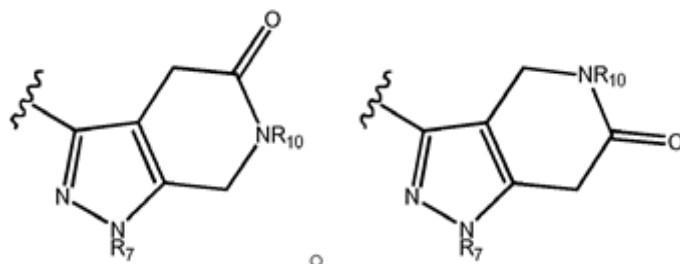
Y<sub>1</sub> y Y<sub>4</sub> son cada uno CH<sub>2</sub>; y

Y<sub>2</sub> es C=O y Y<sub>3</sub> es N-R<sub>10</sub>, o Y<sub>3</sub> es C=O y Y<sub>2</sub> es N-R<sub>10</sub>,

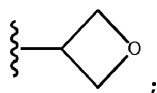
en donde

R<sub>10</sub> es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo.

15 En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:

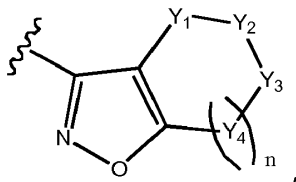


En algunas realizaciones, el compuesto en el que R<sub>7</sub> es H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, o



y cada R<sub>10</sub> es H o CH<sub>3</sub>.

- 5 En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:



en donde

n es 1;

Y<sub>1</sub> y Y<sub>4</sub> son cada uno CH<sub>2</sub>; y

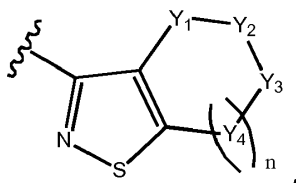
- 10 uno de Y<sub>2</sub> o Y<sub>3</sub> es CH<sub>2</sub> y el otro de Y<sub>2</sub> o Y<sub>3</sub> es O, SO<sub>2</sub>, o N-R<sub>10</sub>,

en donde

R<sub>10</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-OCH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-OCH<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, C(O)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub> u oxetano.

15

En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:



en donde

n es 1;

- 20 Y<sub>1</sub> y Y<sub>4</sub> son cada uno CH<sub>2</sub>; y

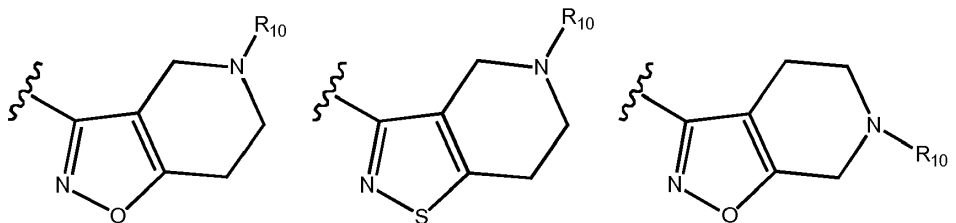
uno de Y<sub>2</sub> o Y<sub>3</sub> es CH<sub>2</sub> y el otro de Y<sub>2</sub> o Y<sub>3</sub> es O, SO<sub>2</sub>, o N-R<sub>10</sub>,

en donde

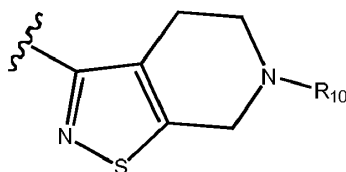
R<sub>10</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-OCH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-OCH<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, C(O)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub> u oxetano.

25

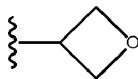
En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:



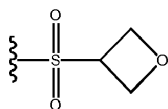
o



- 5 En algunas realizaciones, el compuesto en el que R<sub>10</sub> es H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, t-Bu, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, o

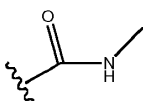
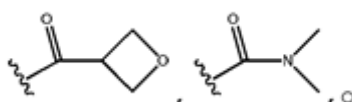


- 10 En algunas realizaciones, el compuesto en el que R<sub>10</sub> es SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-t-Bu, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, o



En algunas realizaciones, el compuesto en el que R<sub>10</sub> es C(O)-CH<sub>3</sub>, C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)-t-Bu, C(O)-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, C(O)-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C(O)-CH<sub>2</sub>Cl, C(O)-CH<sub>2</sub>F, C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F,

15



En algunas realizaciones, el compuesto en el que

β, δ, ε, y φ están presentes;

α y χ están ausentes;

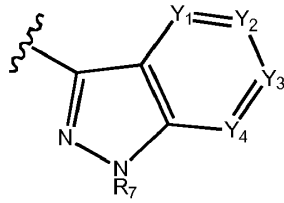
- 20 Z<sub>1</sub> es N;

Z<sub>2</sub> es O o N-R<sub>7</sub>,

en donde R<sub>7</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, u oxetano; y

X es C.

En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:



en donde

R<sub>7</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, u oxetano; y

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub> y Y<sub>4</sub> son cada uno independientemente CR<sub>8</sub> o N,

- 5 en donde cada R<sub>8</sub> es independientemente H, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cicloalquilo, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)-NHCH<sub>3</sub>, NHC(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CN, o CF<sub>3</sub>,

En algunas realizaciones, el compuesto en el que

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub> y Y<sub>4</sub> son cada uno CH;

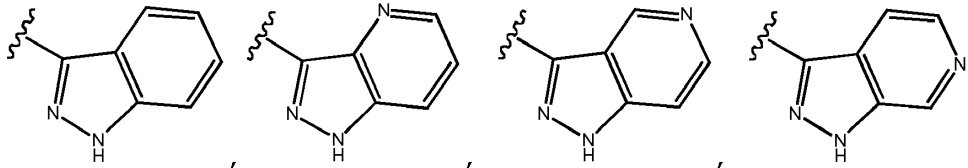
Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub> son cada uno CH y Y<sub>4</sub> es N;

- 10 Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>4</sub> son cada uno CH y Y<sub>3</sub> es N;

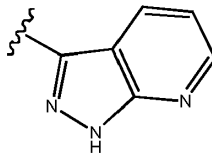
Y<sub>1</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub> son cada uno CH y Y<sub>2</sub> es N; o

Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub> son cada uno CH y Y<sub>1</sub> es N.

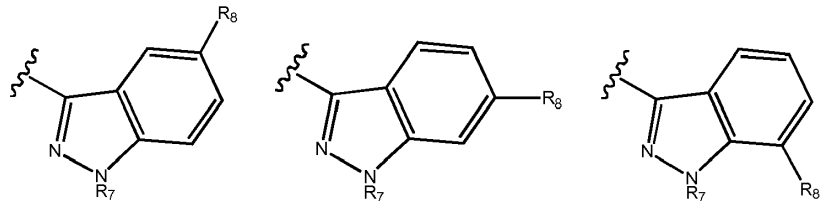
En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:



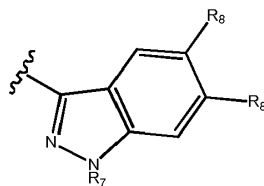
- 15 o



En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:

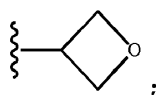


o



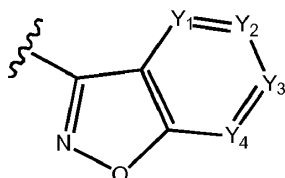
- 20

En algunas realizaciones, el compuesto en el que R<sub>7</sub> es H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, o



y cada  $R_8$  es independientemente H, Cl, Br, F,  $OCH_3$ ,  $OCH_2CH_3$ ,  $CF_3$ , CN,  $CH_3$ ,  $CH_3CH_3$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(O)-NH_2$ ,  $C(O)-N(CH_3)_2$ ,  $C(O)-NHCH_3$ , o  $NHC(O)-N(CH_3)_2$ .

En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:



5

en donde

$Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  y  $Y_4$  son cada uno independientemente  $CR_8$  o N,

en donde  $R_8$  es H, halógeno,  $C_1-C_4$  alquilo,  $C_3-C_6$  cicloalquilo,  $O-(C_1-C_4)$  alquil),  $C(O)OH$ ,  $C(O)-NH_2$ ,  $C(O)-N(CH_3)_2$ ,  $C(O)-NHCH_3$ ,  $NHC(O)-N(CH_3)_2$ , CN, o  $CF_3$ ,

10 En algunas realizaciones, el compuesto en el que

$Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  y  $Y_4$  son cada uno CH;

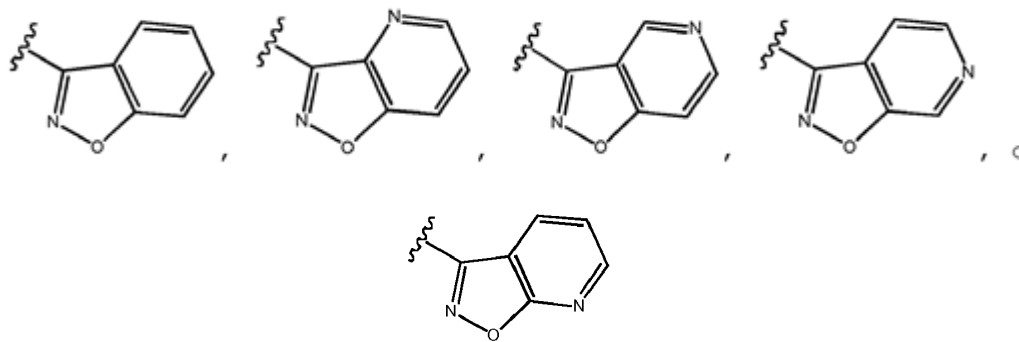
$Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  son cada uno CH y  $Y_4$  es N;

$Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_4$  son cada uno CH y  $Y_3$  es N;

$Y_1$ ,  $Y_3$ ,  $Y_4$  son cada uno CH y  $Y_2$  es N; o

15  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $Y_4$  son cada uno CH y  $Y_1$  es N.

En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:



En algunas realizaciones, el compuesto en el que

20  $\alpha$  y  $\beta$  están presentes;

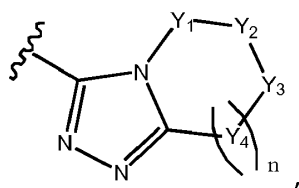
$\chi$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ , y  $\varphi$  están ausentes;

$Z_1$  es N;

$Z_2$  es N; y

X es N.

25 En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:



en donde

n es 1;

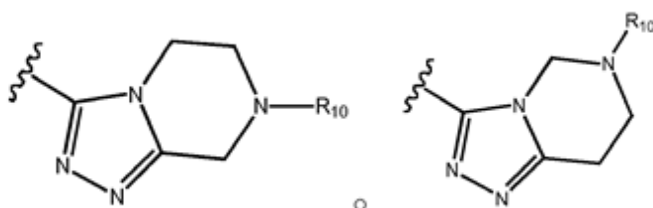
Y<sub>1</sub> y Y<sub>4</sub> son cada uno CH<sub>2</sub>; y

- 5 uno de Y<sub>2</sub> o Y<sub>3</sub> es CH<sub>2</sub> y el otro de Y<sub>2</sub> o Y<sub>3</sub> es O, SO<sub>2</sub>, o N-R<sub>10</sub>,

en donde

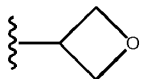
- 10 R<sub>10</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-OCH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-OCH<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, C(O)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub> u oxetano.

En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:

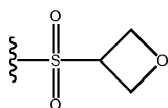


En algunas realizaciones, el compuesto en el que R<sub>10</sub> es H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *t*-Bu, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, o

15

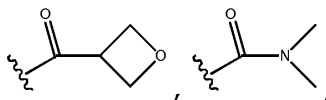


En algunas realizaciones, el compuesto en el que R<sub>10</sub> es SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-*t*-Bu, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, o

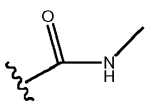


20

En algunas realizaciones, el compuesto en el que R<sub>10</sub> es C(O)-CH<sub>3</sub>, C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)-*t*-Bu, C(O)-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, C(O)-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C(O)-CH<sub>2</sub>Cl, C(O)-CH<sub>2</sub>F, C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F,

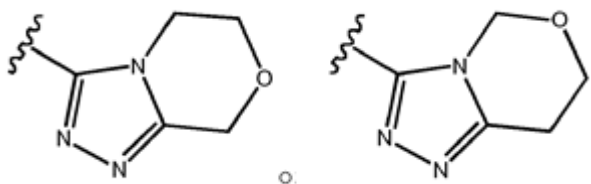


o



25

En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:



En algunas realizaciones, el compuesto en el que

$\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$ , y  $\varphi$  están presentes;

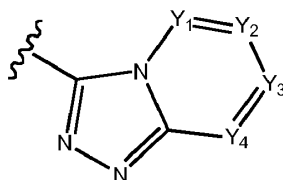
$\chi$  y  $\delta$  están ausentes;

5  $Z_1$  es N;

$Z_2$  es N; y

X es N.

En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:

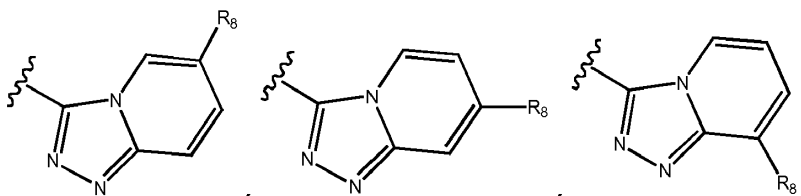


10 en donde

$Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  y  $Y_4$  son cada uno independientemente  $CR_8$  o N,

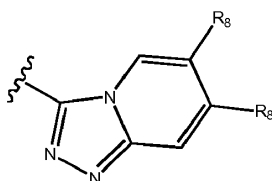
en donde cada  $R_8$  es independientemente H, halógeno,  $C_1$ - $C_4$  alquilo,  $C_3$ - $C_6$ cicloalquilo,  $O(C_1$ - $C_4$  alquil), CN,  $CF_3$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(O)-NH_2$ ,  $CO-N(CH_3)_2$ ,  $C(O)-NHCH_3$ , o NHC  $(O)-N(CH_3)_2$

En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:



15

o



20

En algunas realizaciones, el compuesto en el que cada  $R_8$  es independientemente H, Cl, Br, F,  $OCH_3$ ,  $OCH_2CH_3$ ,  $CF_3$ , CN,  $CH_3$ ,  $CH_3CH_3$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(O)-NH_2$ ,  $C(O)-N(CH_3)_2$ ,  $C(O)-NHCH_3$ , NHC(O)- $NHCH_3$ , NHC(O)- $N(CH_3)_2$ ,  $SO_2-NHCH_3$  o  $SO_2-N(CH_3)_2$ .

En algunas realizaciones, el compuesto en el que

$\alpha$ ,  $\chi$ ,  $\epsilon$ , y  $\varphi$  están presentes;

$\beta$  y  $\delta$  están ausentes;

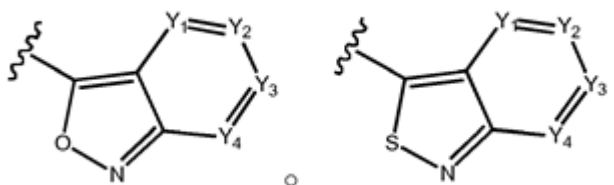
$Z_1$  es O o S;



Z<sub>2</sub> es N; y

X es C.

En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:

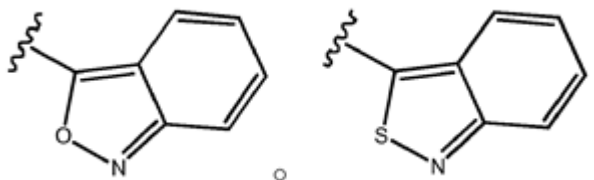


5 en donde

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub> y Y<sub>4</sub> son cada uno independientemente CR<sub>8</sub> o N,

en donde cada R<sub>8</sub> es independientemente H, halógeno, O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cicloalquilo, CN, o CF<sub>3</sub>.

En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:



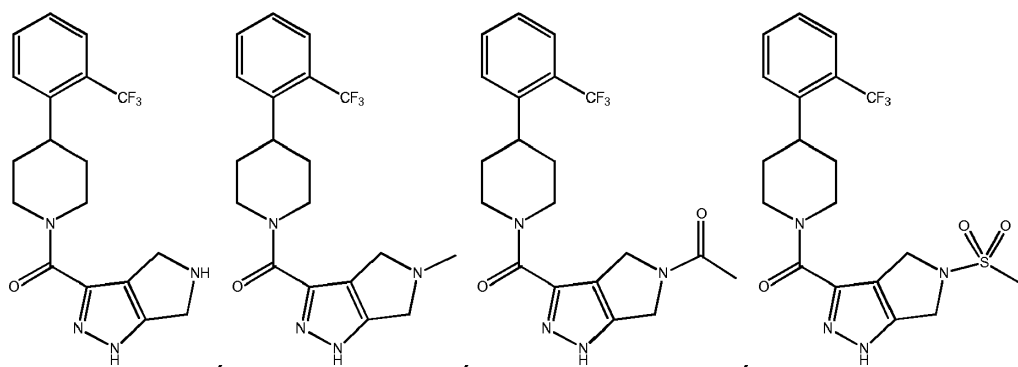
10 En algunas realizaciones, el compuesto en el que

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, y R<sub>5</sub> son cada uno H, t-Bu, Cl, F, o CF<sub>3</sub>; y

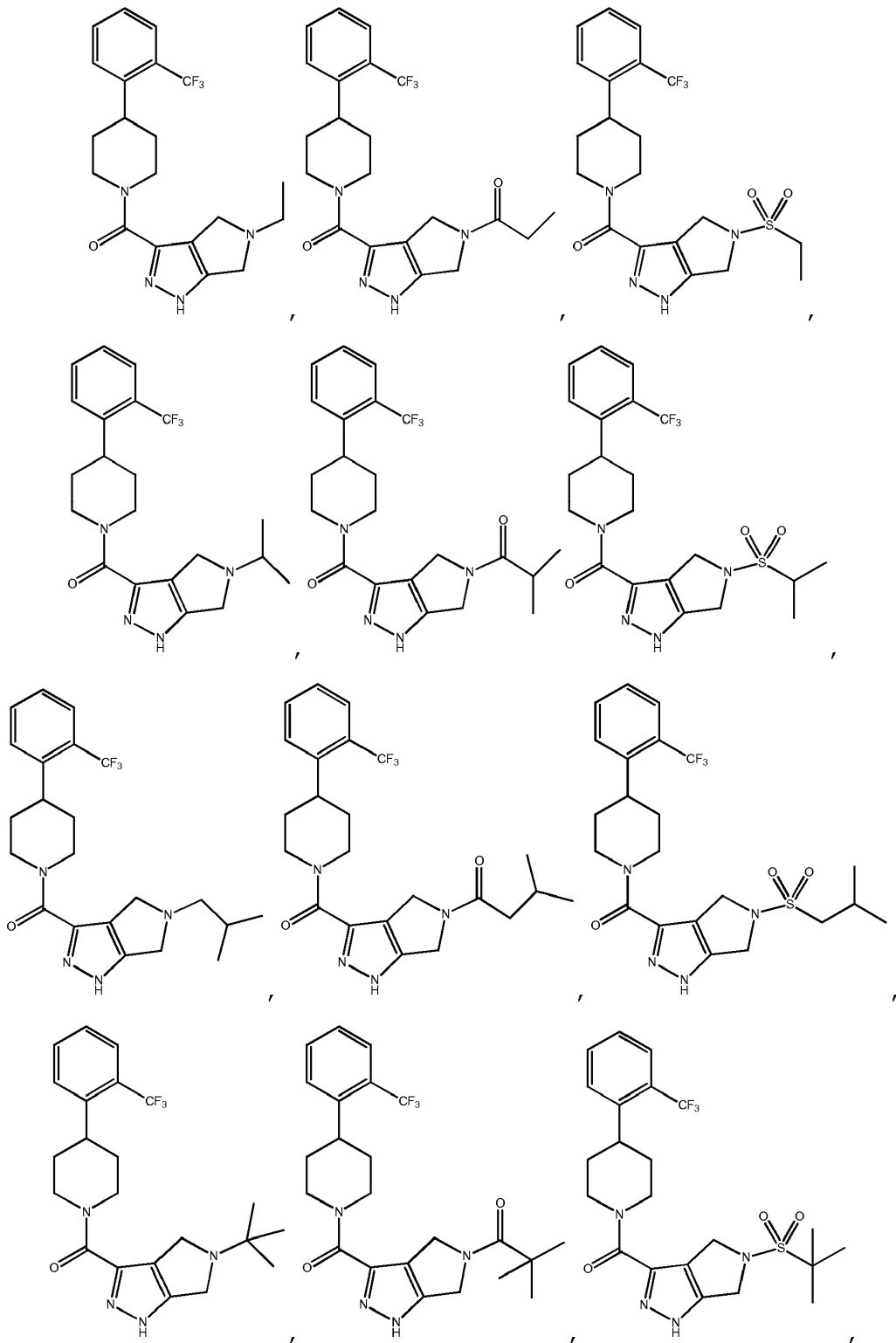
R<sub>6</sub> es H, OH o F.

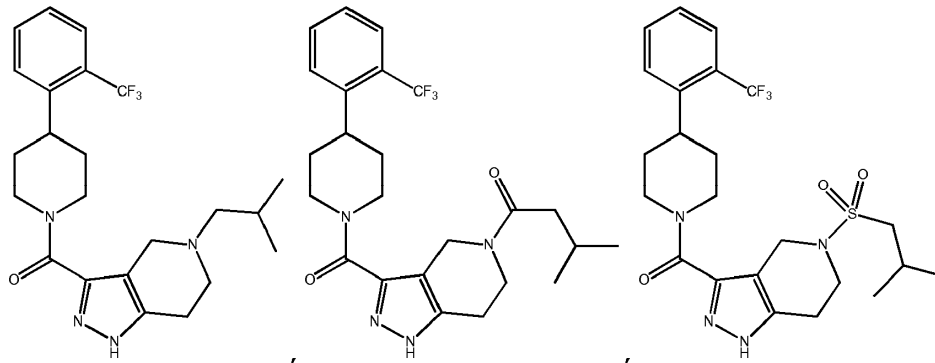
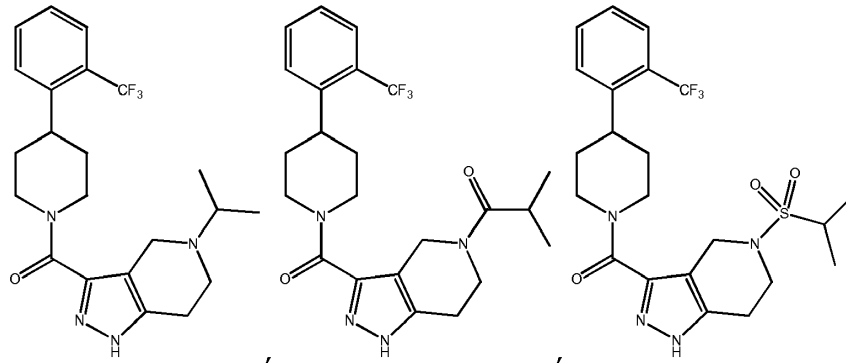
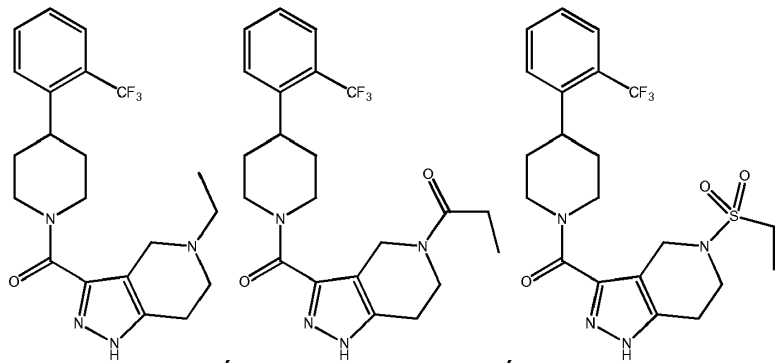
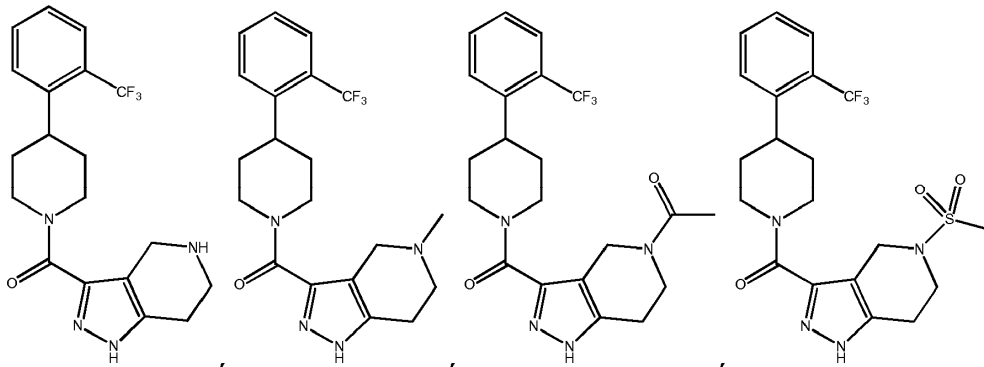
En algunas realizaciones, el compuesto en el que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub>son cada uno H, R<sub>5</sub> es CF<sub>3</sub>; y R<sub>6</sub> es H.

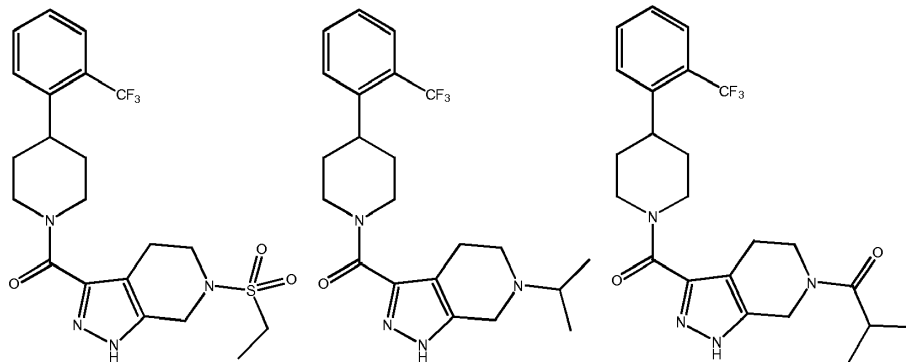
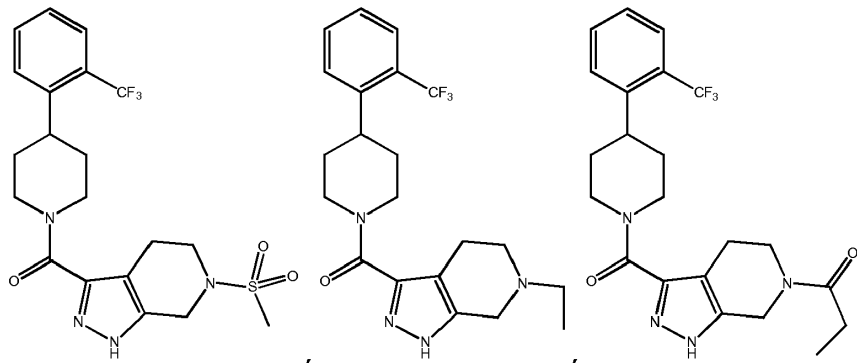
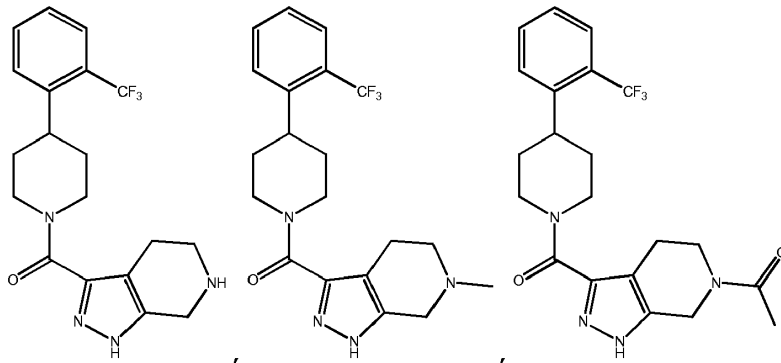
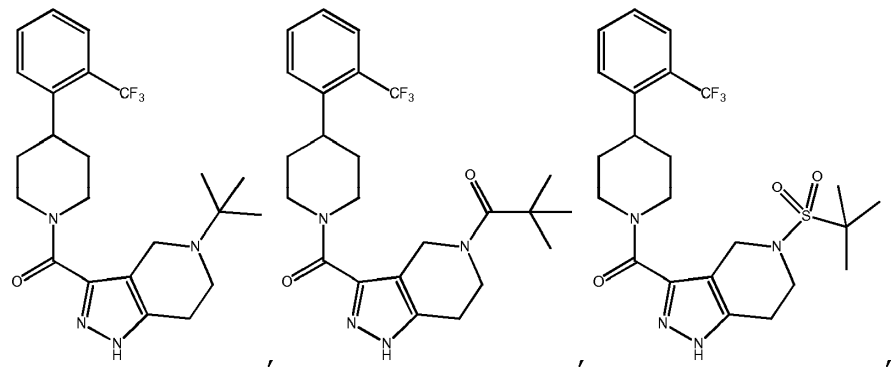
En algunas realizaciones, el compuesto que tiene la estructura:

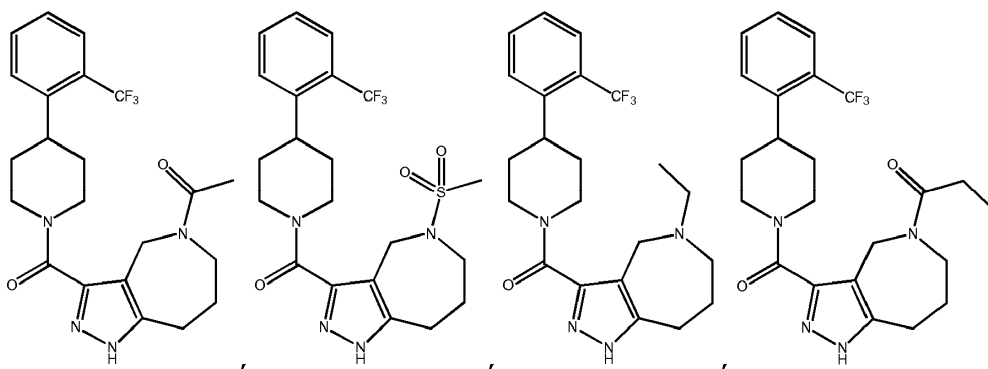
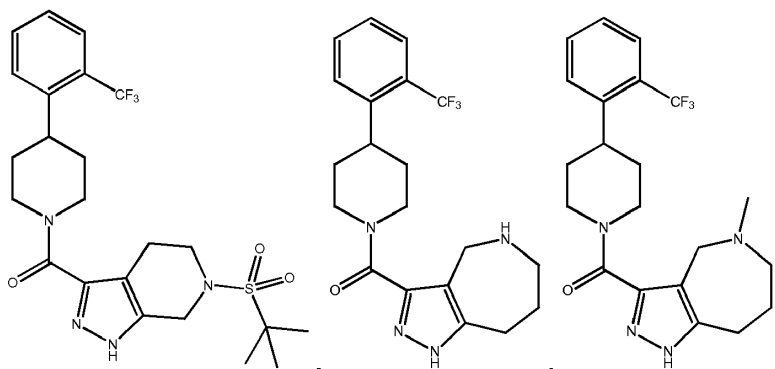
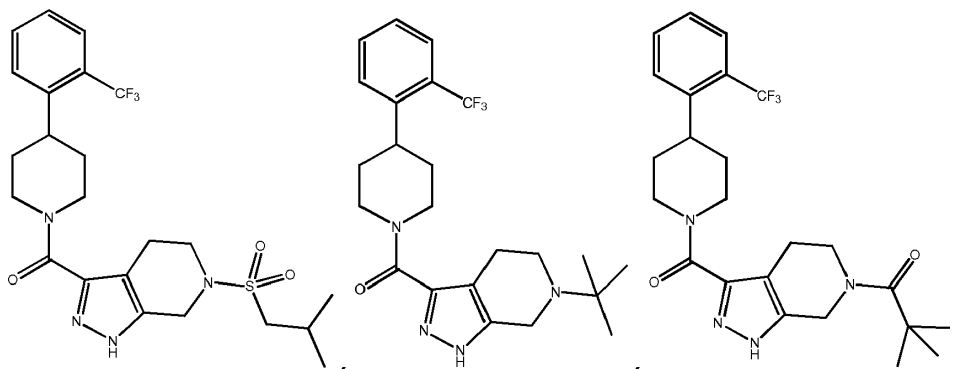
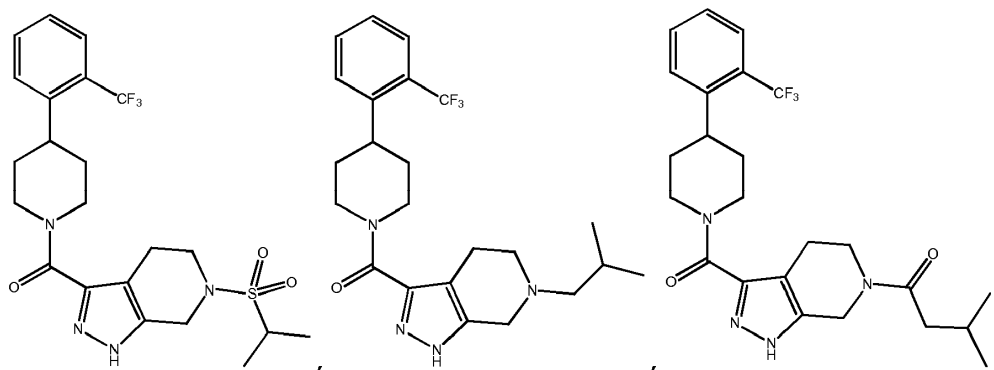


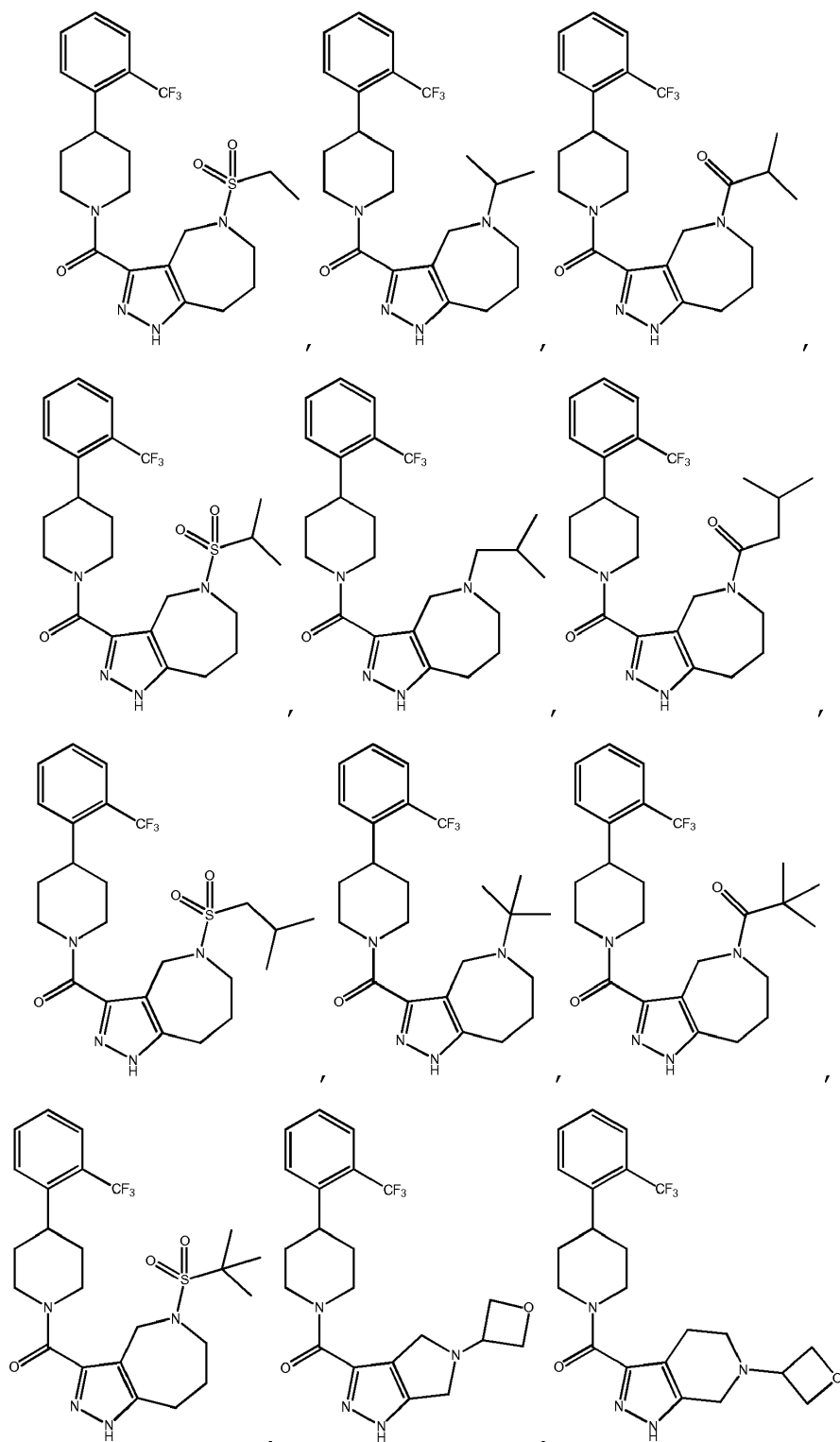
15

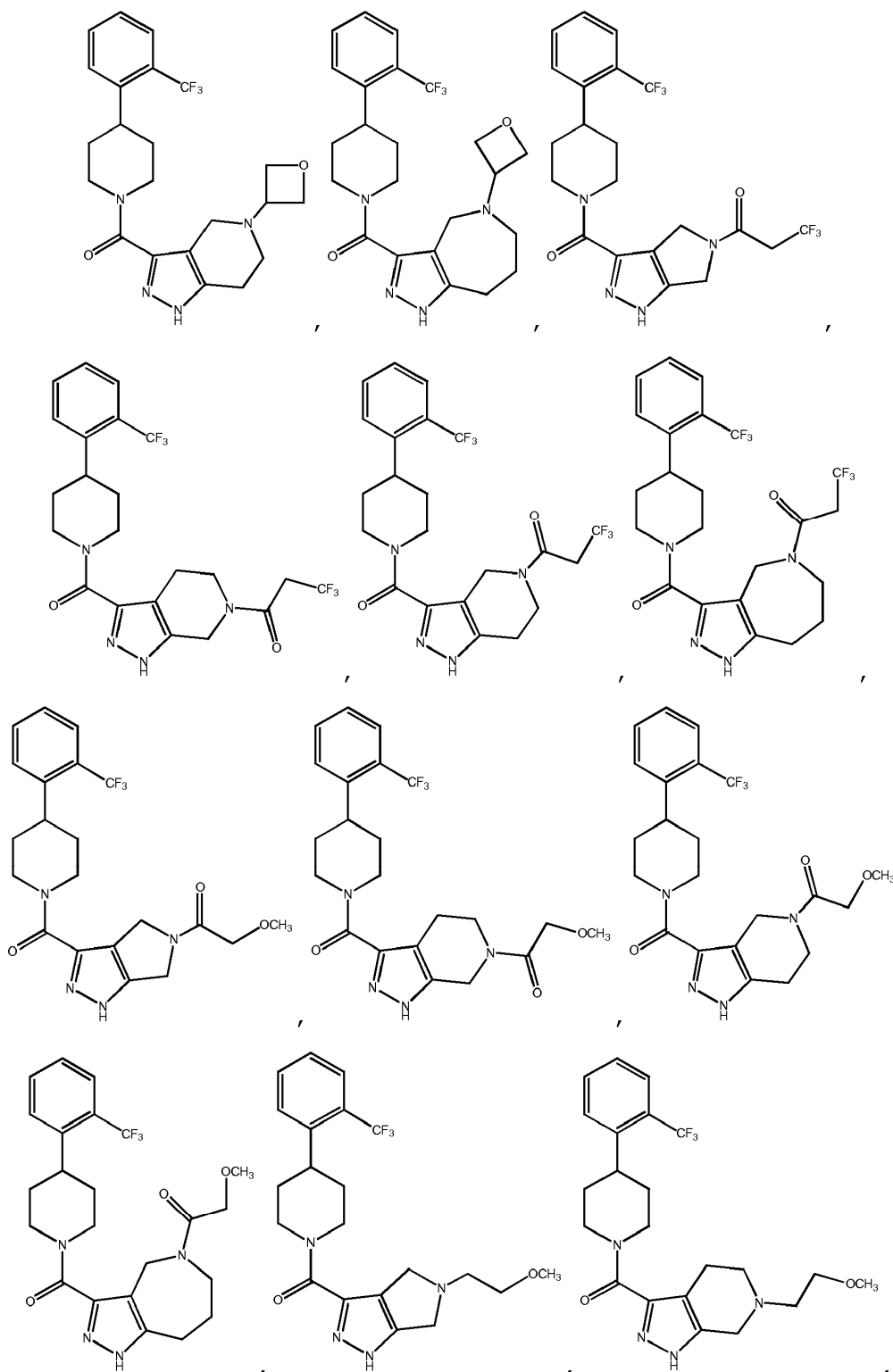


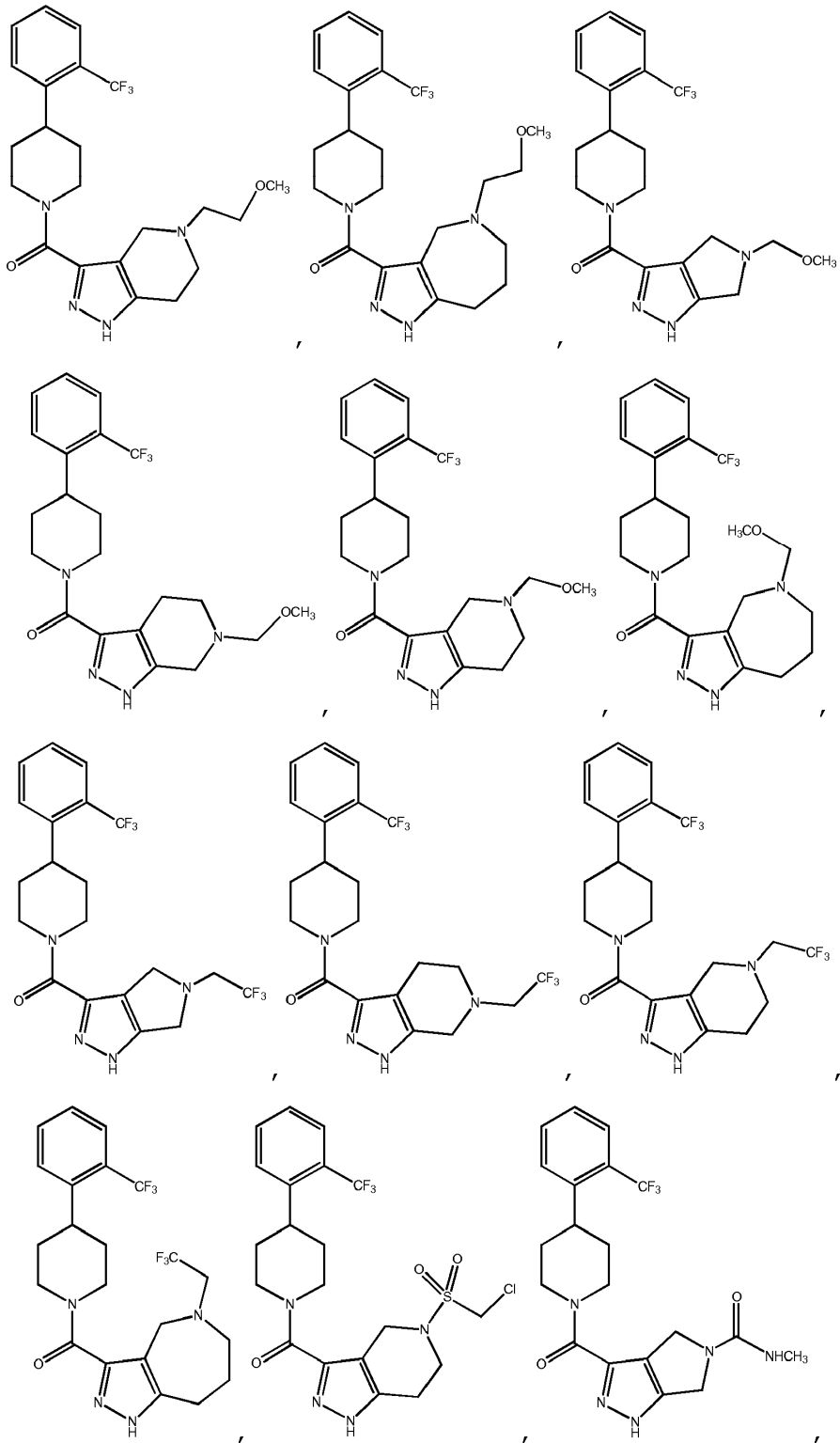




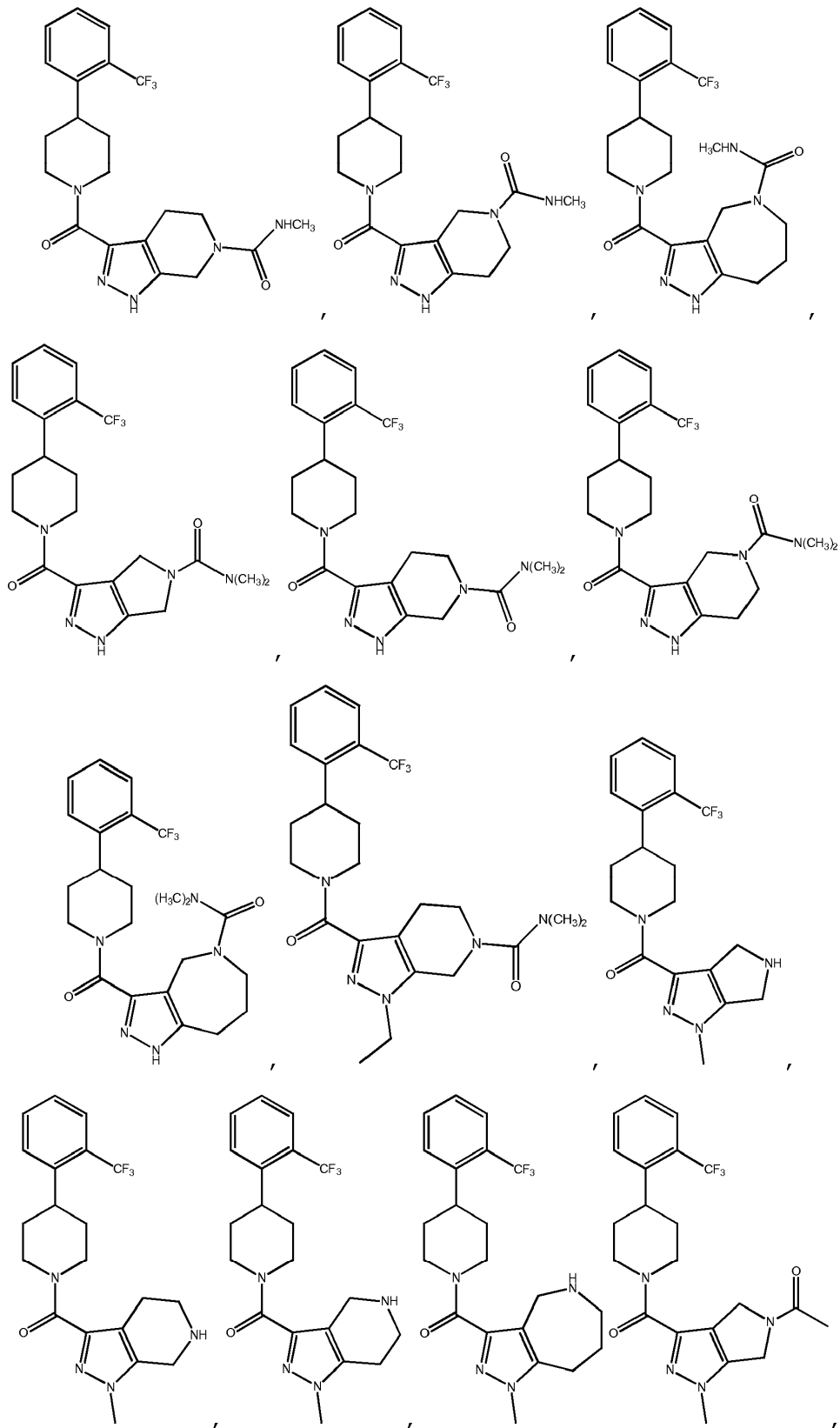


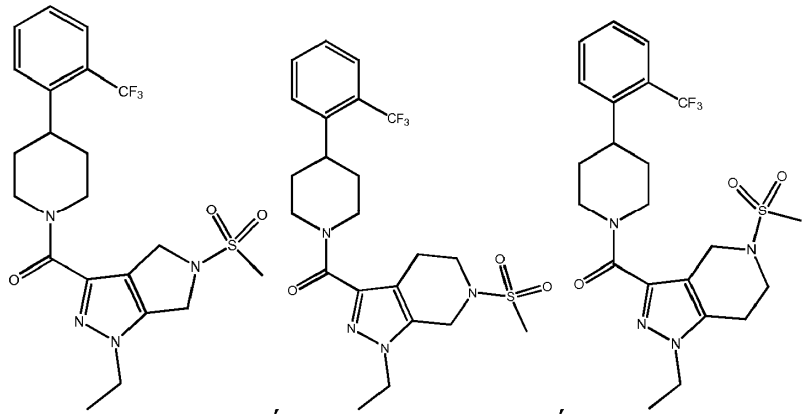
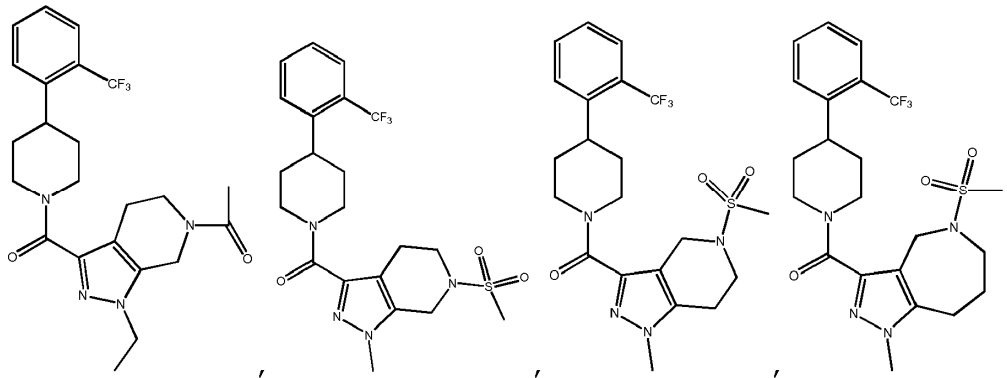
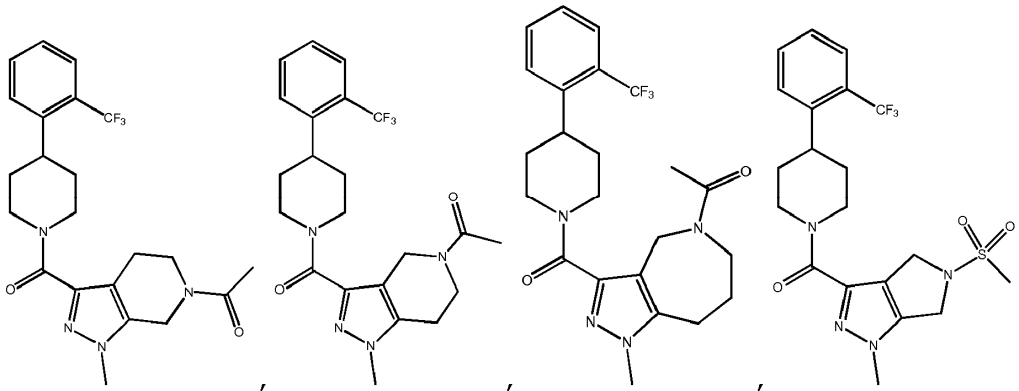




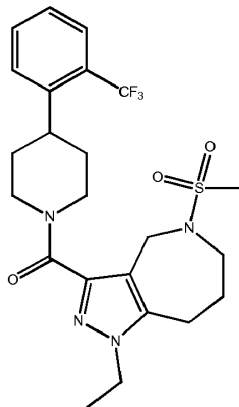






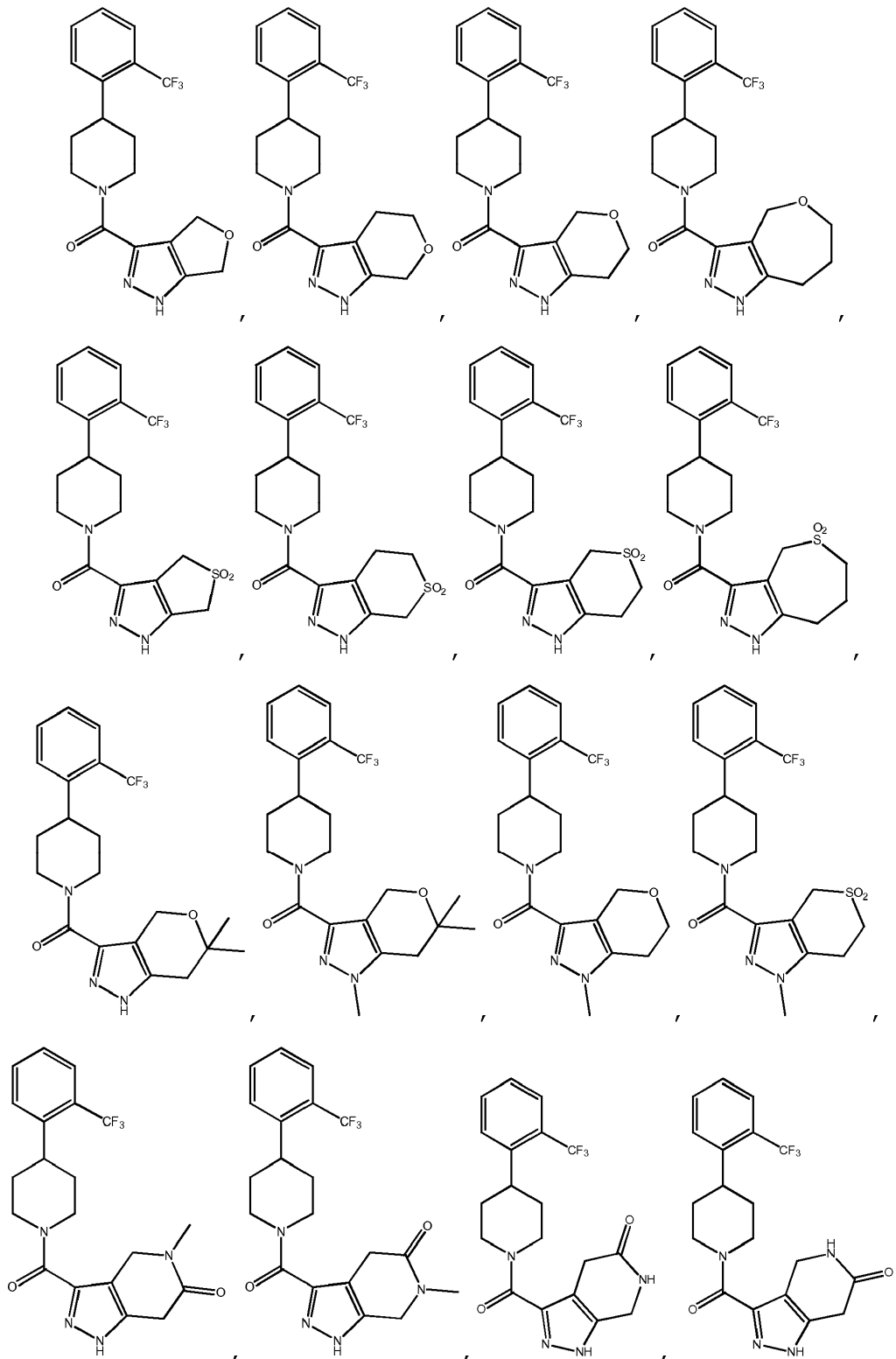


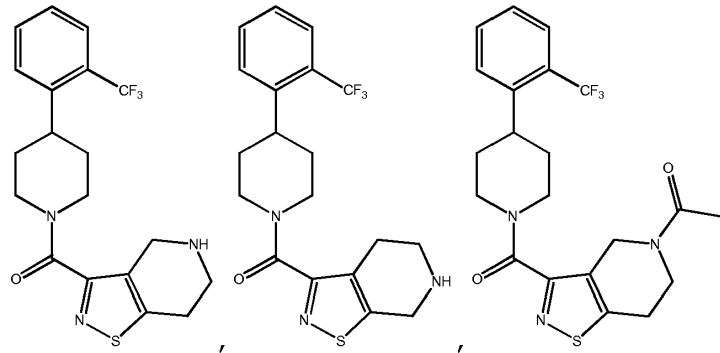
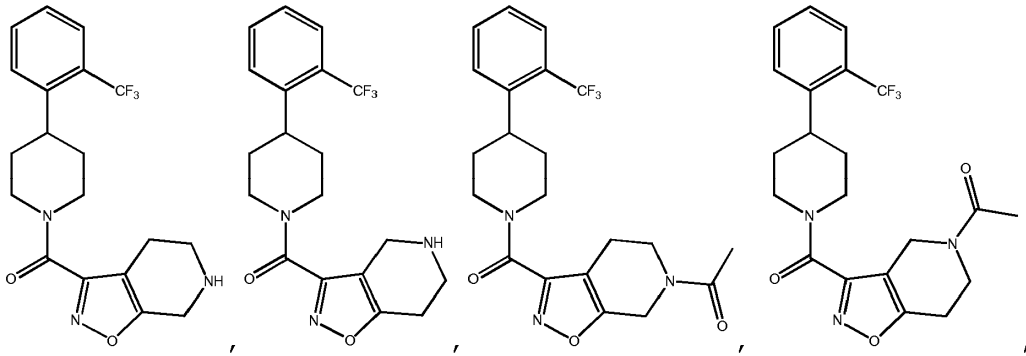
o



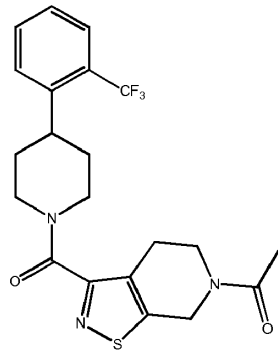
5

En algunas realizaciones, el compuesto que tiene la estructura:

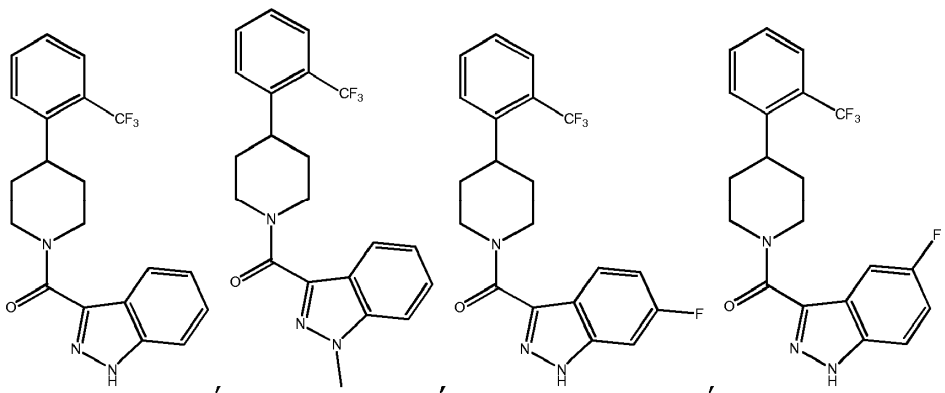


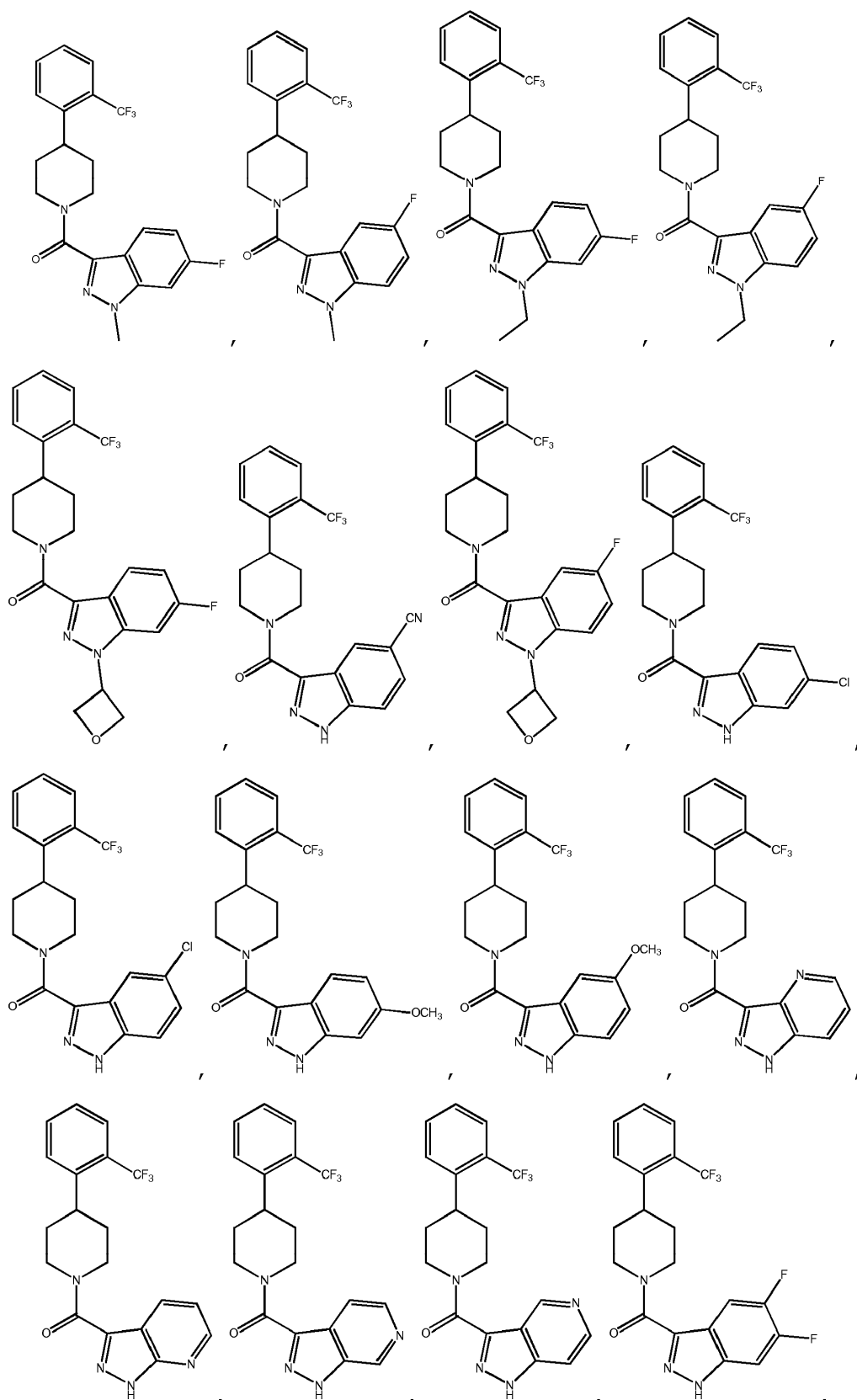


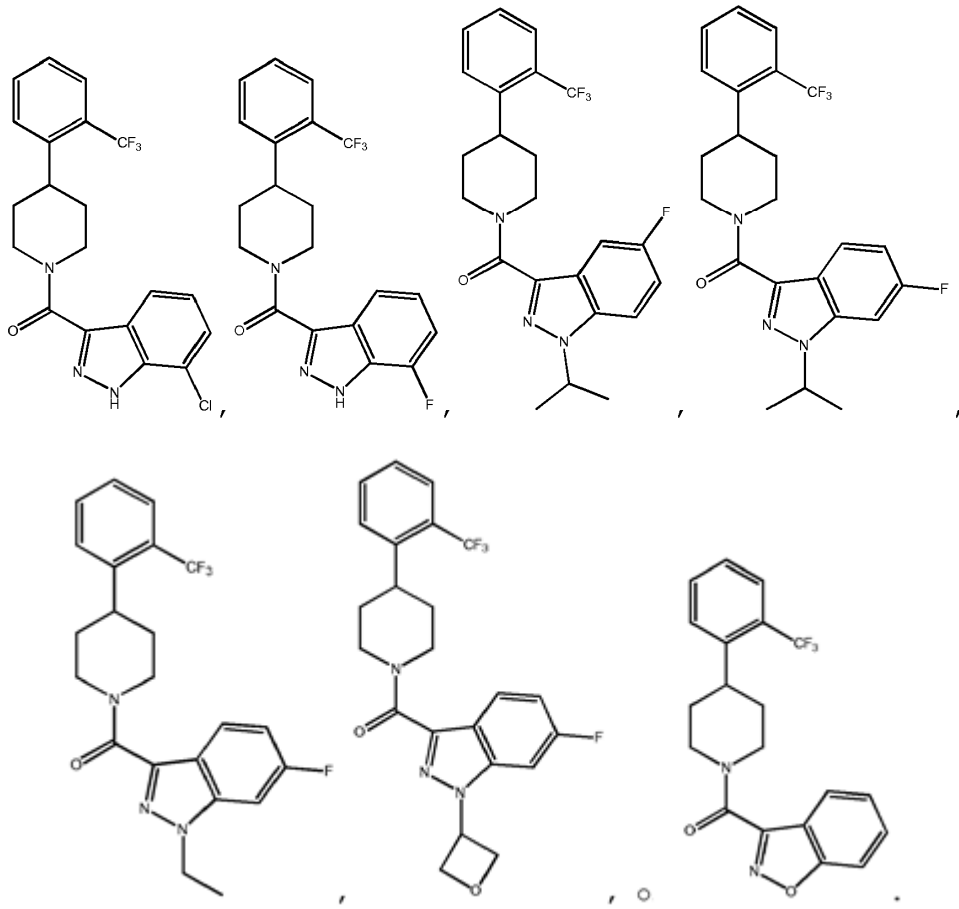
o



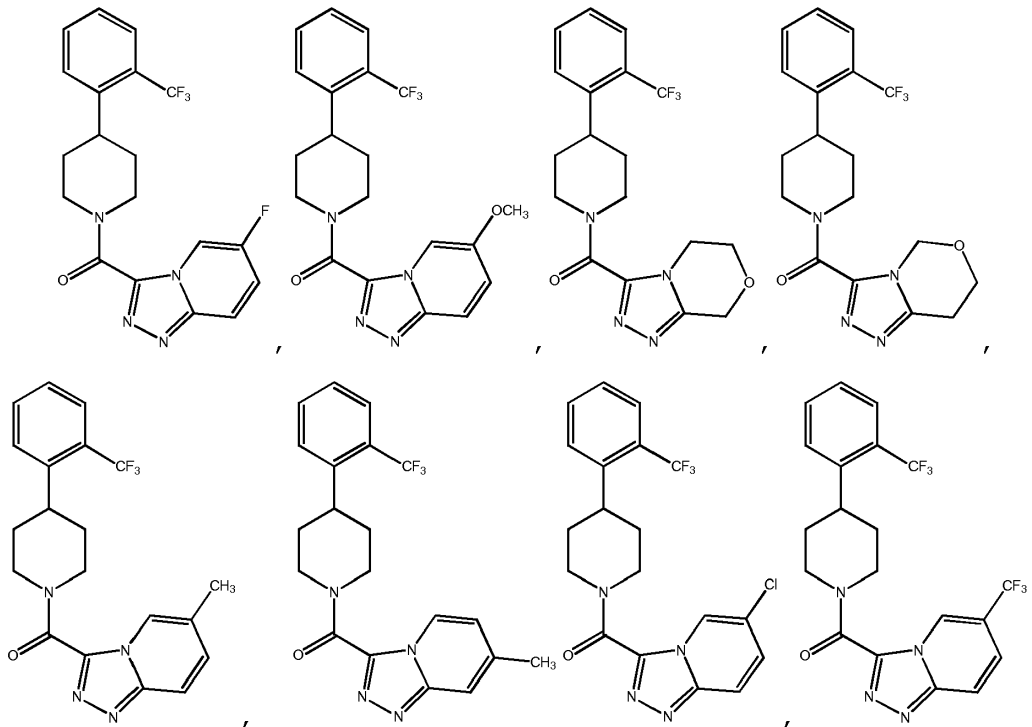
5 En algunas realizaciones, el compuesto que tiene la estructura:

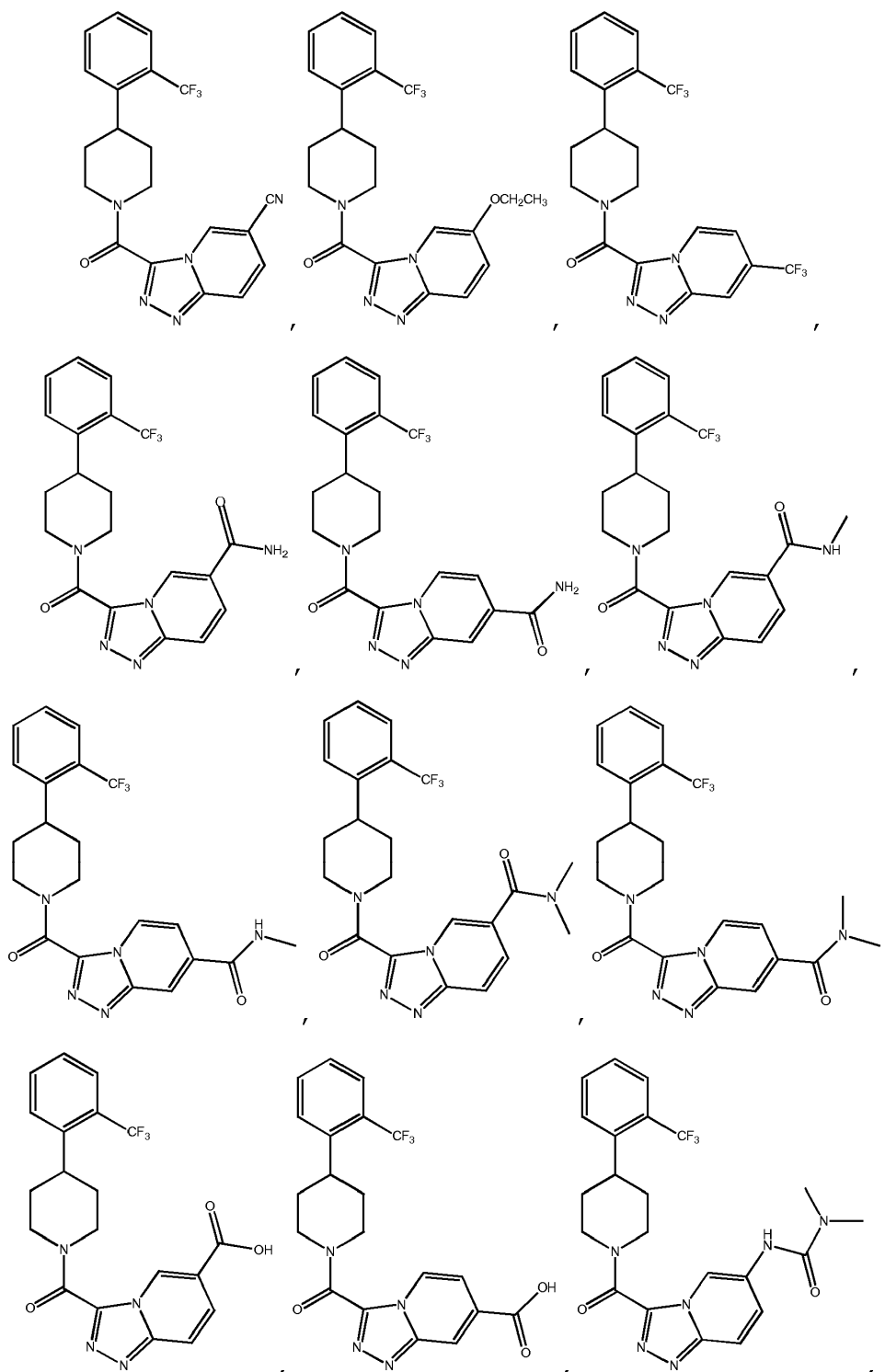


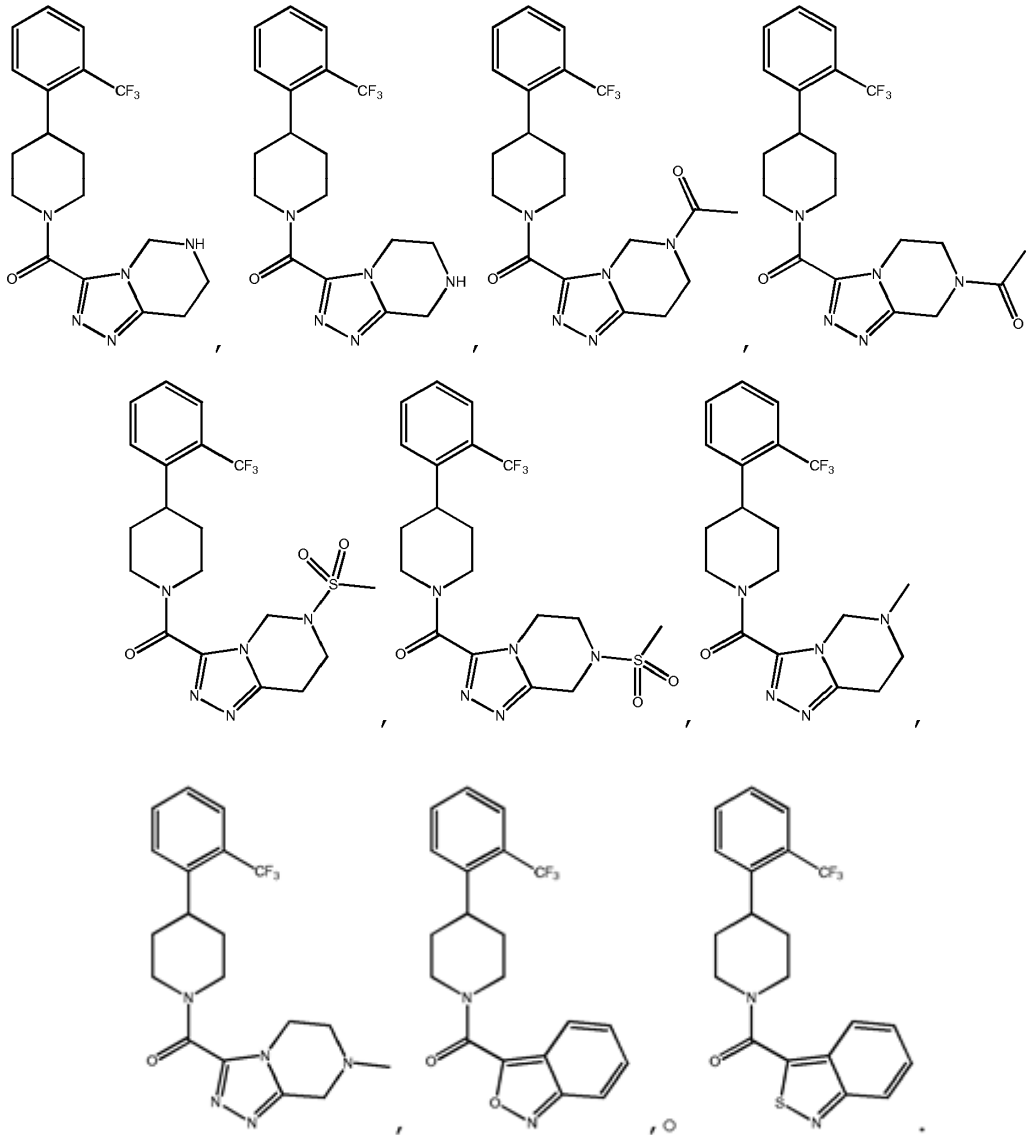




En algunas realizaciones, el compuesto que tiene la estructura:





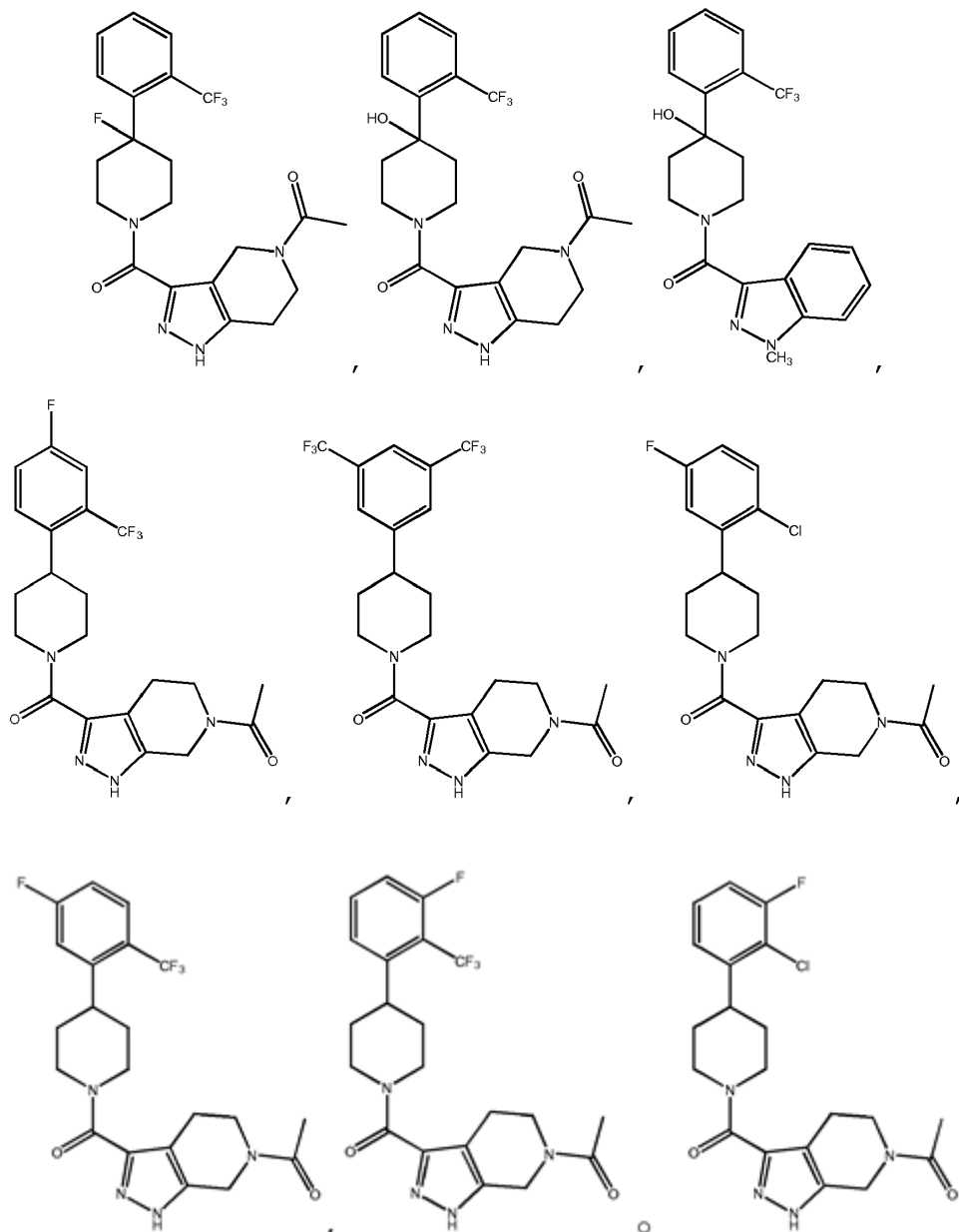


En algunas realizaciones, el compuesto en el que

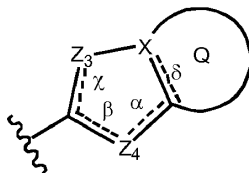
- 5 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> son cada uno H y R<sub>5</sub> es CF<sub>3</sub>, o  
 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son H, R<sub>3</sub> es F, R<sub>4</sub> es H y R<sub>5</sub> es CF<sub>3</sub>, o  
 R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno H, y R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno CF<sub>3</sub>, o  
 R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno H, R<sub>2</sub> es F, y R<sub>5</sub> es Cl, o  
 R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno H, R<sub>2</sub> es F, y R<sub>5</sub> es CF<sub>3</sub>, o
- 10 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son cada uno H, R<sub>4</sub> es F, y R<sub>5</sub> es Cl, o  
 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son cada uno H, R<sub>4</sub> es F, y R<sub>5</sub> es CF<sub>3</sub>; y  
 R<sub>6</sub> es H, OH o F.

En algunas realizaciones, el compuesto que tiene la estructura:





En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:



5

en donde

$\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , y  $\delta$  están cada uno independientemente ausentes o presentes, y cuando están presentes cada uno es un enlace;

X es C o N;

10  $Z_3$  es CH, S, O, N o  $NR_{11}$ ,

en donde  $R_{11}$  es H o  $C_1$ - $C_{10}$  alquilo;

Z<sub>4</sub> es CH, S, O, N o NR<sub>12</sub>,

en donde R<sub>12</sub> es H o C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo;

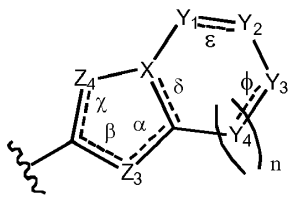
Q es una estructura de anillo de 5, 6 o 7 miembros sustituida o no sustituida.

En algunas realizaciones del compuesto anterior, el compuesto en el que

5 cuando α está presente, entonces Z<sub>3</sub> son N, Z<sub>4</sub> es CH, X es N, β y δ están ausentes, y χ está presente;

cuando α está ausente, entonces Z<sub>3</sub> es CH o N, Z<sub>4</sub> es NR<sub>7</sub>, S, o O, X es C, β y δ están presentes, y χ está ausente.

En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:



en donde

10 n es un entero de 0-2;

α, β, χ, δ, ε, y φ están cada uno independientemente ausentes o presentes, y cuando están presentes cada uno es un enlace;

X es C o N;

Z<sub>3</sub> es CH, S, O, N o NR<sub>11</sub>,

15 en donde R<sub>11</sub> es H o C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo;

Z<sub>4</sub> es CH, S, O, N o NR<sub>12</sub>,

en donde R<sub>12</sub> es H o C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo;

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, y cada presencia de Y<sub>4</sub> son cada uno independientemente CR<sub>13</sub>, C(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, N-R<sub>15</sub>, O, N, SO<sub>2</sub>, o C=O,

en donde

20 R<sub>13</sub> es H, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquil), C(O)OH, C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil), C(O)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, NHC(O)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), NHC(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), SO<sub>2</sub>-N (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquil)<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, imidazol, morfolino, o pirrolidina R<sub>14</sub> es H o C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo;

25 R<sub>15</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-OCH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-halógeno, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquil)-CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil) -OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquil)-halógeno, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-OCH<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-halógeno, C(O)-NH- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub> u oxetano.

En algunas realizaciones del compuesto anterior, el compuesto en el que en donde

cuando α está presente, entonces Z<sub>3</sub> son N, Z<sub>4</sub> es CH, X es N, β y δ están ausentes, y χ está presente;

cuando α está ausente, entonces Z<sub>3</sub> es CH o N, Z<sub>4</sub> es NR<sub>12</sub>, S, o O, X es C, β y δ están presentes, y χ está ausente;

30 cuando s y φ están cada uno presentes, entonces n = 1, y cada uno de Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, y Y<sub>4</sub> son independientemente C-R<sub>13</sub> o N;

cuando ε y φ están cada uno ausentes, entonces n = 0, 1 o 2, cada uno de Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, y cada presencia de Y<sub>4</sub> son independientemente C(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, N-R<sub>15</sub>, O, o SO<sub>2</sub>.

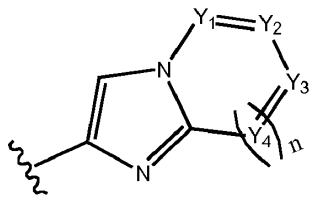
En algunas realizaciones del compuesto anterior, el compuesto en el que

35 α, χ, ε, y φ están cada uno presentes, β y δ están cada uno ausentes, Z<sub>3</sub> es CH, Z<sub>4</sub> es N; y X es N; o

χ, δ, ε, y φ están cada uno presentes, α y β están cada uno ausentes, Z<sub>3</sub> es CH, Z<sub>4</sub> es N-R<sub>12</sub>; y X es C; o

χ, δ, ε, y φ están cada uno presentes, α y β están cada uno ausentes, Z<sub>3</sub> es N, Z<sub>4</sub> es N-R<sub>12</sub>, S o O; y X es C.

En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:



en donde

n es 1; y

- 5 Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, y Y<sub>4</sub> son cada uno C-R<sub>13</sub> o N,

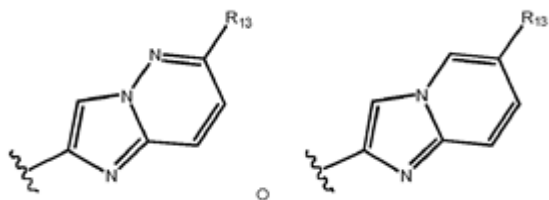
en donde R<sub>13</sub> es H, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)-NHCH<sub>3</sub>, NHC(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, imidazol, morfolino, o pirrolidina.

En algunas realizaciones, el compuesto en el que

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, y Y<sub>4</sub> son cada uno C-R<sub>13</sub>; o

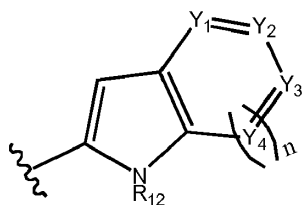
- 10 Y<sub>1</sub> es N, y Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, y Y<sub>4</sub> son cada uno C-R<sub>13</sub>.

En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:



en donde es R<sub>13</sub> es H, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> cicloalquilo, C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)-NHCH<sub>3</sub>, NHC(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, imidazol, morfolino, o pirrolidina.

- 15 En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:



en donde

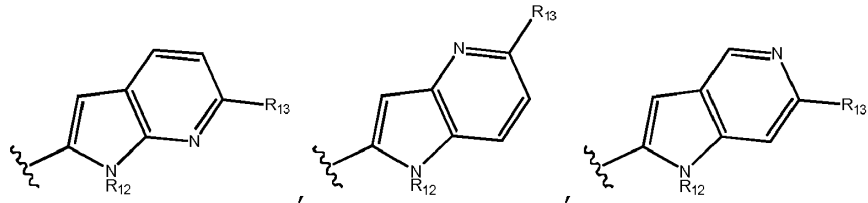
n es 1;

R<sub>12</sub> es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo;

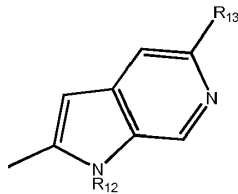
- 20 Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, y Y<sub>4</sub> son cada uno C-R<sub>13</sub> o N,

en donde R<sub>13</sub> es H, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)-NHCH<sub>3</sub>, NHC(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, imidazol, morfolino, o pirrolidina.

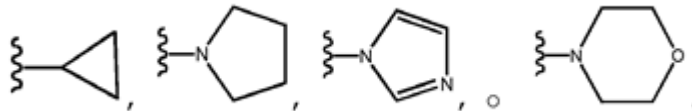
En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:



o

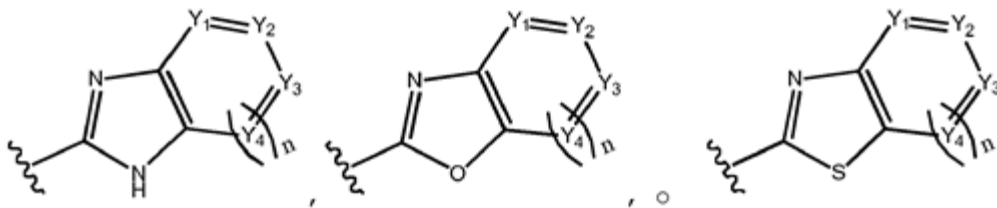


En algunas realizaciones, el compuesto en el que  $R_{13}$  es H,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ , F, Cl,



5

En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:



en donde

$n$  es 1; y

10  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ , y  $Y_4$  son cada uno C- $R_{13}$  o N,

en donde  $R_{13}$  es H, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo), C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)-NHCH<sub>3</sub>, NHC(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, imidazol, morfolino, o pirrolidina.

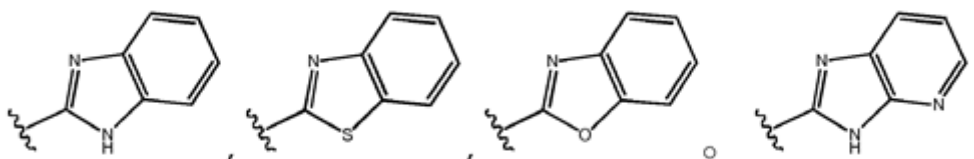
En algunas realizaciones, el compuesto en el que

$Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ , y  $Y_4$  son cada uno C- $R_{13}$ , o

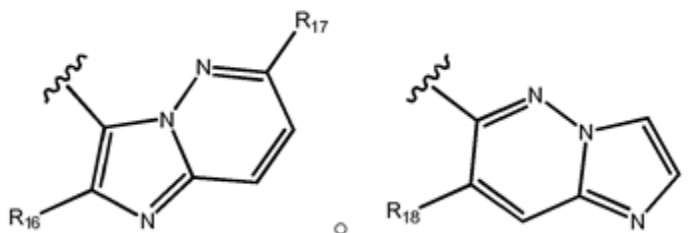
15 uno de  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ , o  $Y_4$  es N y los otros tres de  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ , o  $Y_4$  son cada uno C- $R_{13}$ ,

en donde cada  $R_{13}$  es H.

En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:

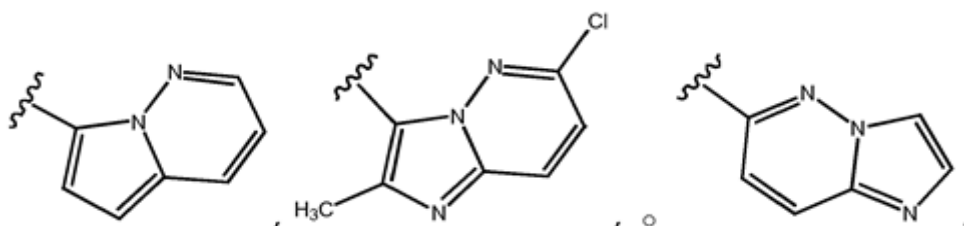


En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:



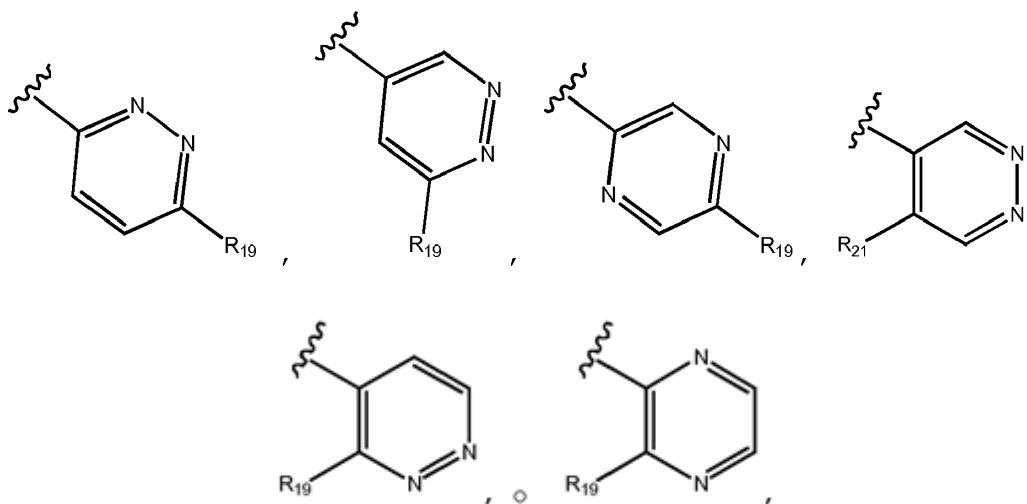
en donde R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, y R<sub>18</sub> son cada uno H, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo o C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cicloalquilo.

En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:



- 5 En algunas realizaciones, el compuesto en el que B es una piridazina, pirazol, pirazina, tiadiazol o triazol sustituido o no sustituido.

En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:

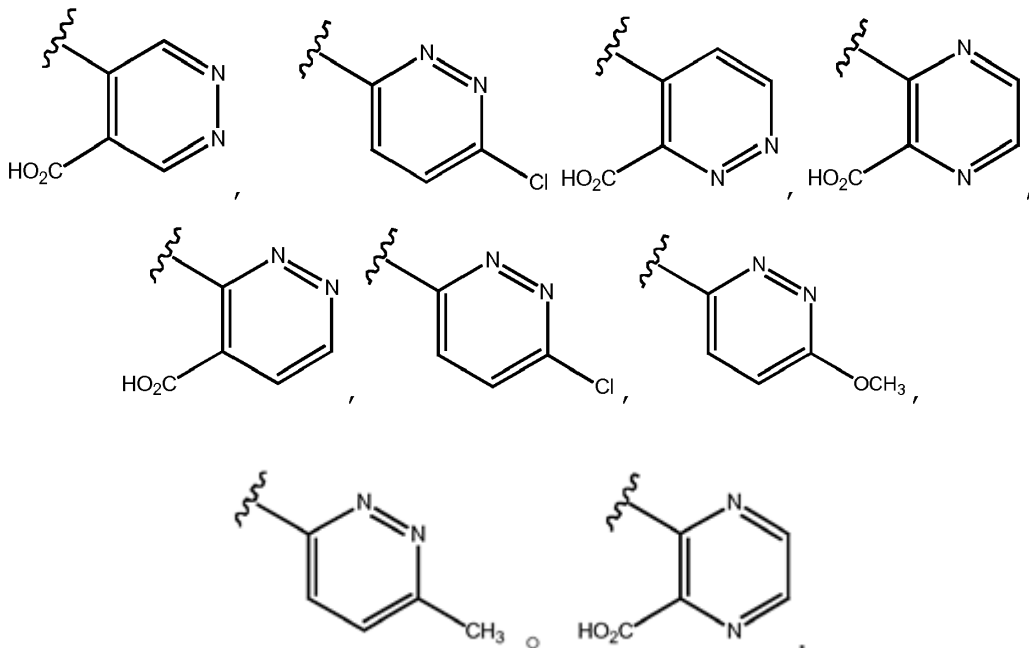


- 10 en donde R<sub>19</sub> es

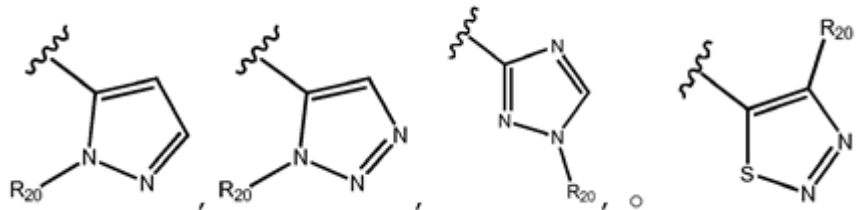
H, halógeno CN, CF<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, C(O)OH, C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(aril), O(SO<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub>, NHC(O)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), NHC(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil) o tetrazol.

- 15 En algunas realizaciones, el compuesto en el que R<sub>19</sub> es H, Cl, Br, F, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, COOH, o COOCH<sub>3</sub>.

En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:



En algunas realizaciones, el compuesto en el que B tiene la estructura:



5

en donde

R<sub>20</sub> es H, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)-NHCH<sub>3</sub>, NHC(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CN o CF<sub>3</sub>.

En algunas realizaciones, el compuesto en el que R<sub>20</sub> es es H, Cl, Br, F, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, CH<sub>3</sub>, o CH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>.

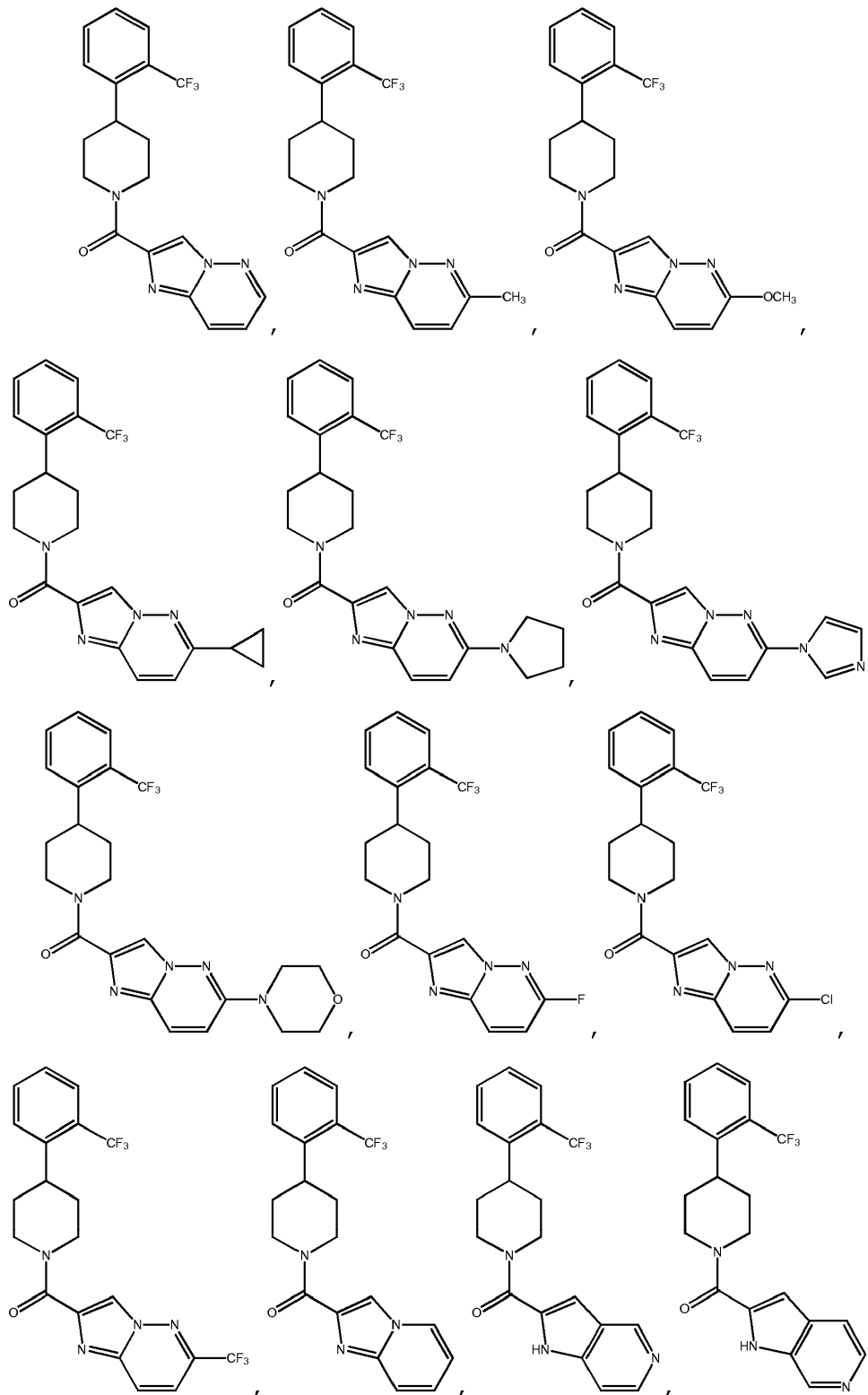
10 En algunas realizaciones, el compuesto en el que

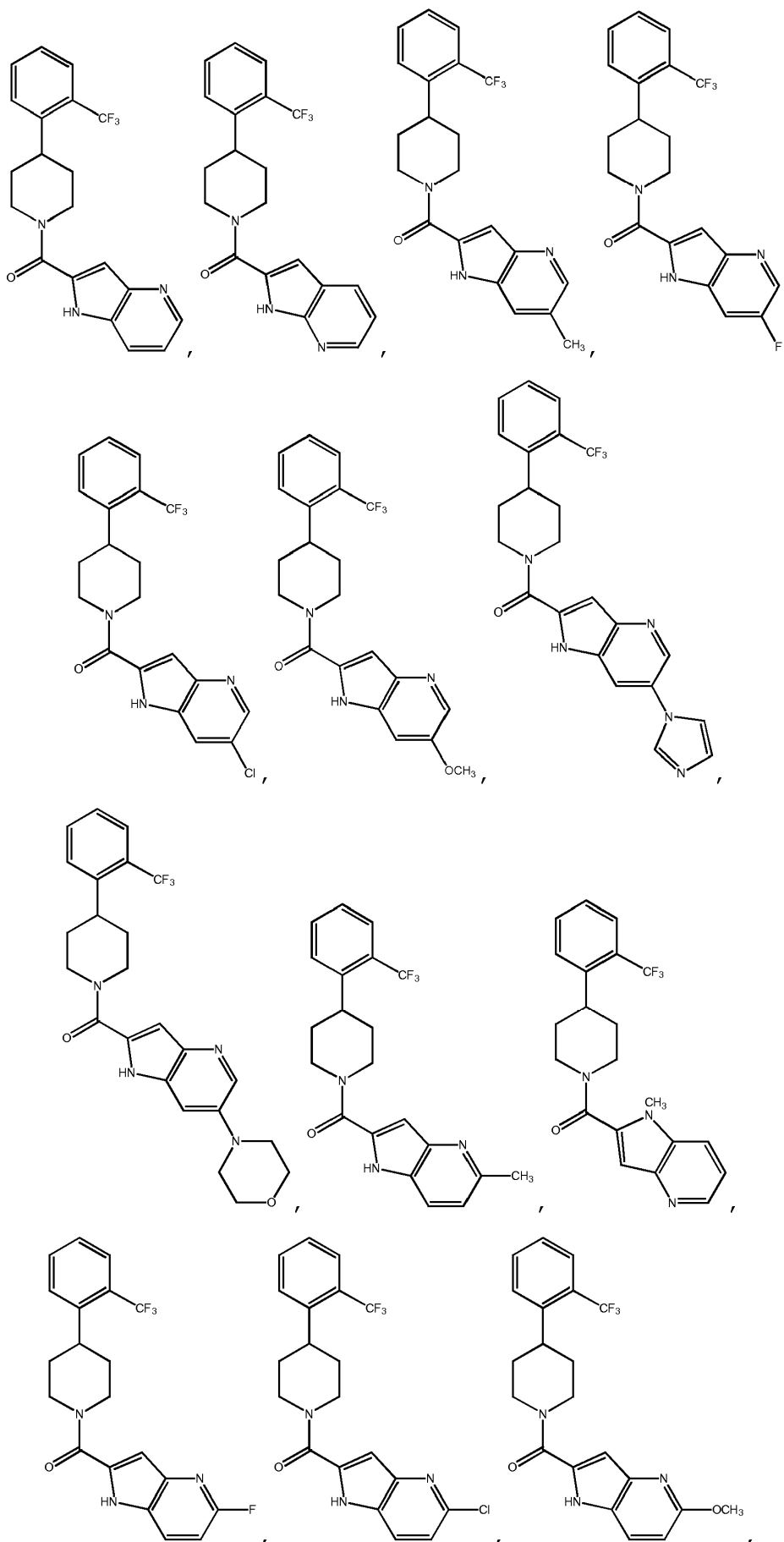
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, y R<sub>5</sub> son cada uno H, Cl, F, t-Bu o CF<sub>3</sub>; y

R<sub>6</sub> es H, OH o F.

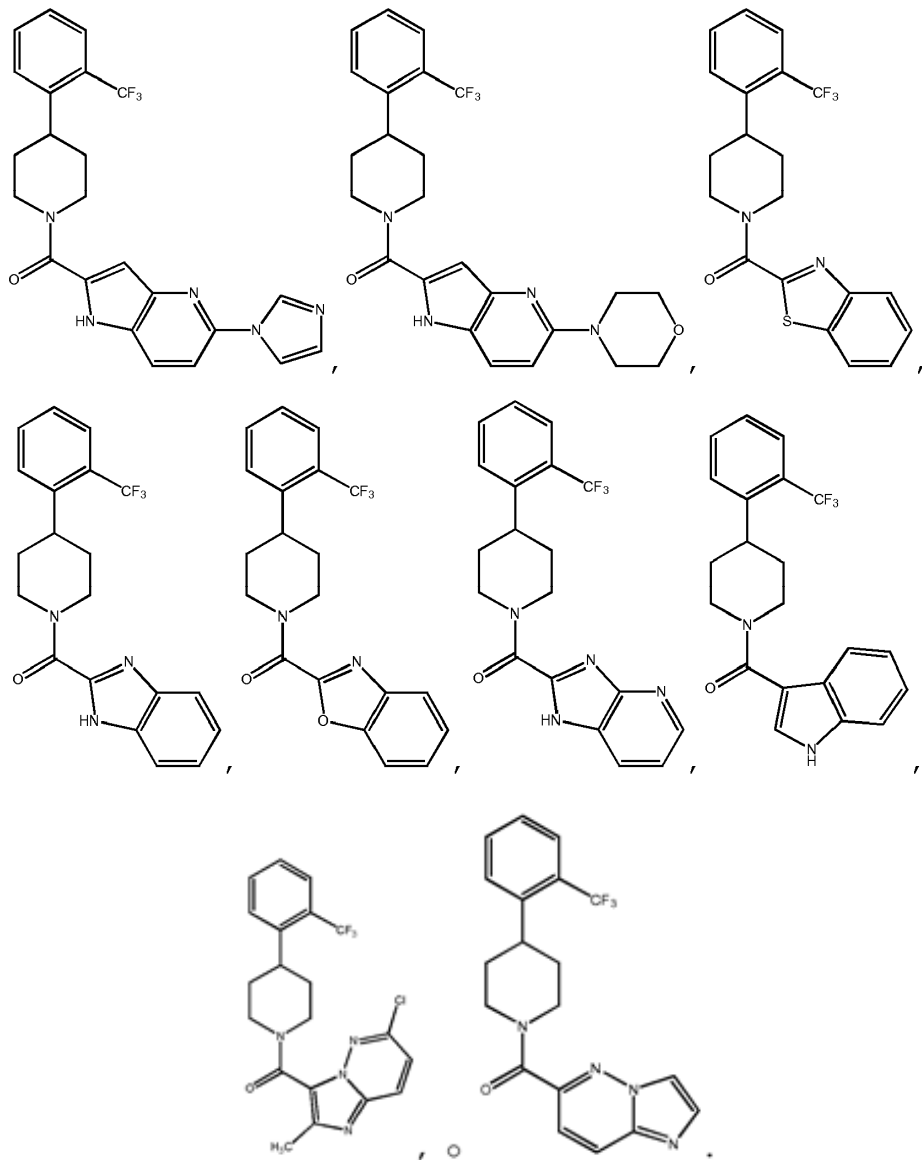
En algunas realizaciones, el compuesto en el que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub>son cada uno H; R<sub>5</sub> es CF<sub>3</sub>; y R<sub>6</sub> es H;

En algunas realizaciones, el compuesto que tiene la estructura:

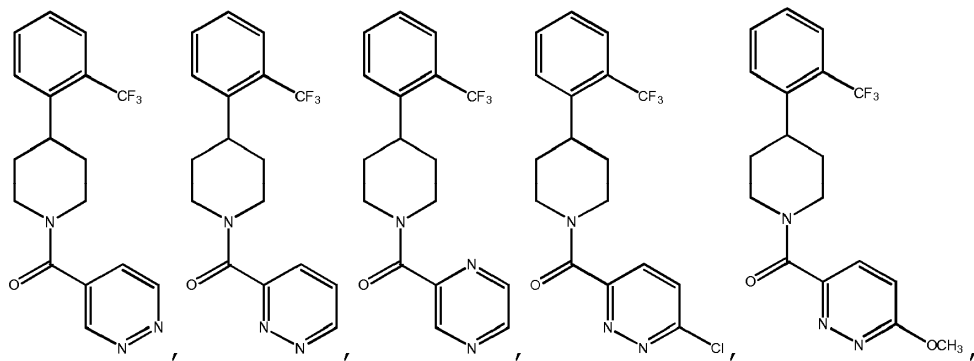


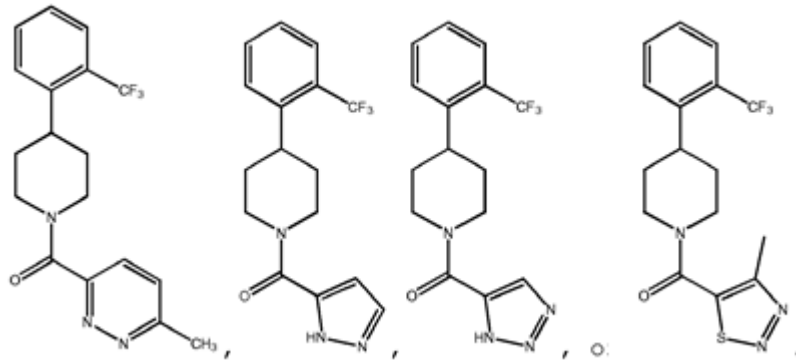




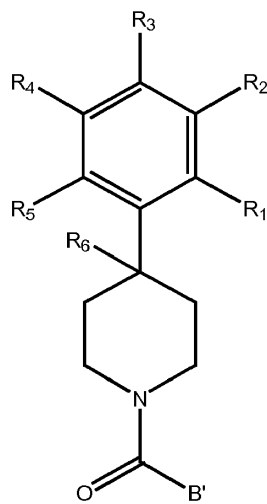


En algunas realizaciones, el compuesto que tiene la estructura:





La presente invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:



en donde

5  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , y  $R_5$  son cada uno independientemente H, halógeno,  $CF_3$  or  $C_1$ - $C_4$  alquilo;

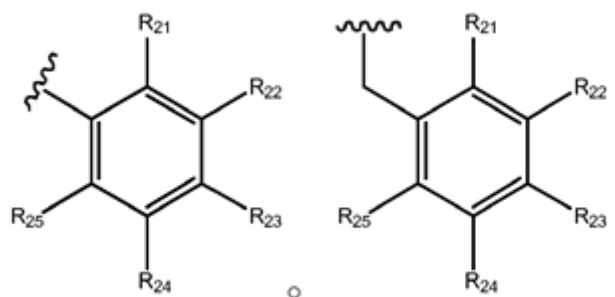
$R_6$  es H, OH, o halógeno;

$B'$  es un fenilo, piridina, pirimidina, bencilo, pirrolidina, sulfolano, oxetano,  $CO_2H$  o  $(C_1$ - $C_4$  alquil)- $CO_2H$  sustituido o no sustituido,

10 en donde el fenilo sustituido está sustituido con otro que no sea trifluorometilo o 3- (carboxilato de metilo), la piridina sustituida está sustituida por otra que no sea trifluorometilo y la pirrolidina sustituida está sustituida por otra que no sea ácido hidroxámico, y la pirrolidina sustituida o no sustituida está unida al carbonilo a través de un enlace carbono-carbono,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto en el que  $B'$  tiene la estructura:

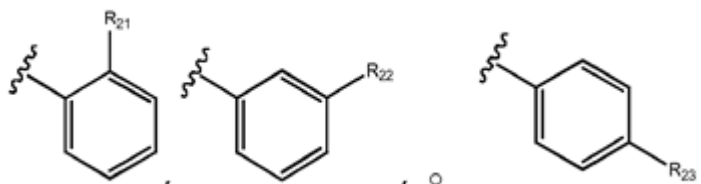


en donde R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, y R<sub>25</sub> son cada uno independientemente

H, halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, C(O)OH, C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(aril), O(SO<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub>, NHC(O)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), NHC(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil) o tetrazol.

5

En algunas realizaciones, el compuesto en el que B' tiene la estructura:

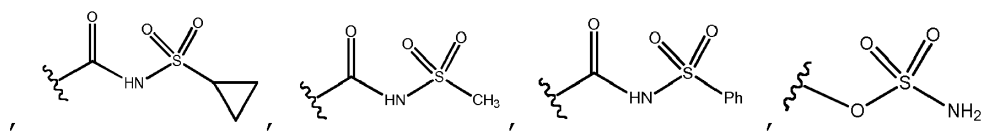


en donde R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, y R<sub>23</sub> son cada uno independientemente

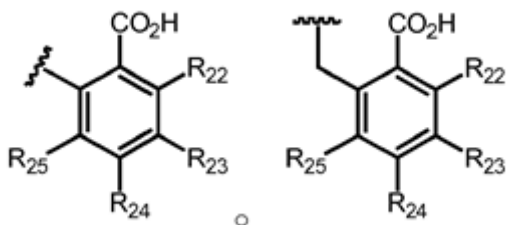
H, halógeno, OH, NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, C(O)OH, C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(aril), O(SO<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub>, o SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil) .

10

En algunas realizaciones, el compuesto en el que R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, y R<sub>23</sub> son cada uno independientemente F, Cl, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OH, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)OH, C(O)OCH<sub>3</sub>



15 En algunas realizaciones, el compuesto en el que B' tiene la estructura:

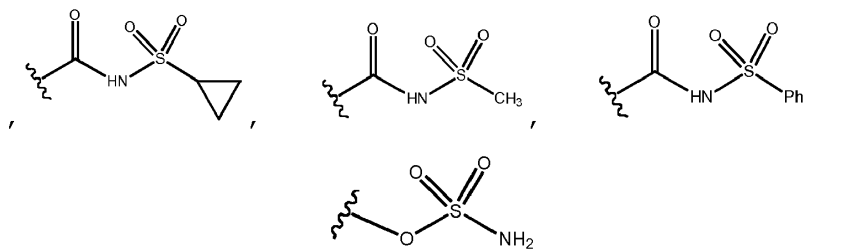


en donde R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub> y R<sub>25</sub> son cada uno independientemente

H, halógeno, OH, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, C(O)OH, C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(aril), o O(SO<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil) .

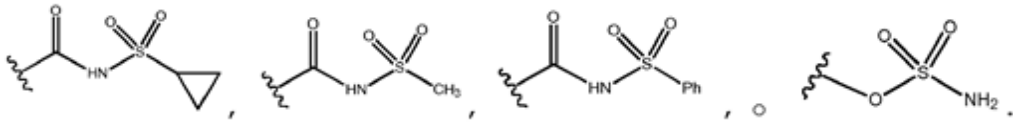
20

En algunas realizaciones, el compuesto en el que R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub> y R<sub>25</sub> son cada uno independientemente H, F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OH, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)OH, C(O)OCH<sub>3</sub>

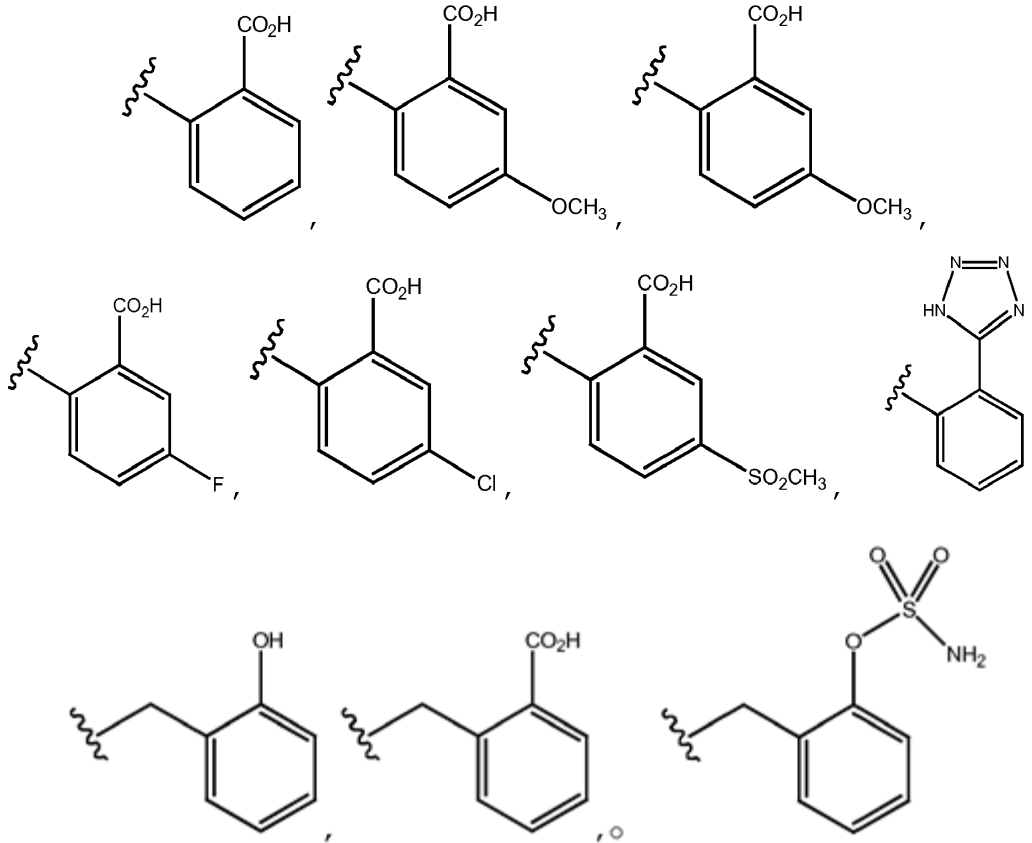


25 En algunas realizaciones, el compuesto en el que R<sub>22</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub> son cada uno H y R<sub>23</sub> es F, Cl, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OH, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)OH, C(O)OCH<sub>3</sub> ,

25

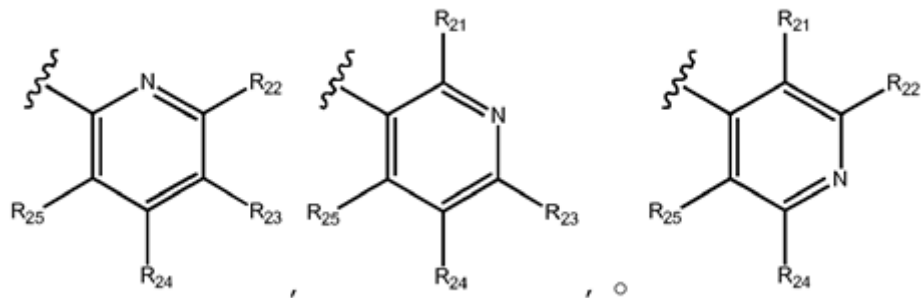


En algunas realizaciones, el compuesto en el que B' tiene la estructura:



5

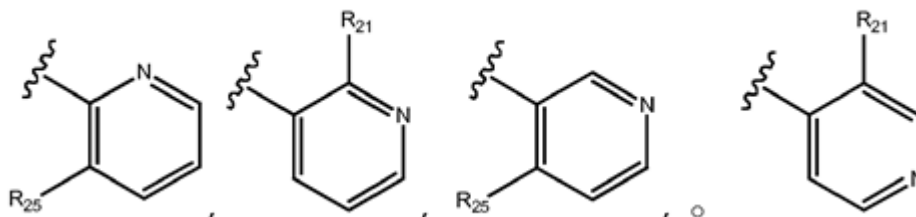
En algunas realizaciones, el compuesto en el que B' tiene la estructura:



en donde R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, y R<sub>25</sub> son cada uno independientemente

10 H, halógeno CN, OH, NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquil), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, C(O)OH, C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(aril), O(SO<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub>, NHC(O)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), NHC(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil) .

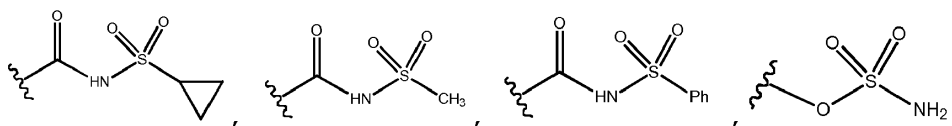
En algunas realizaciones, el compuesto en el que B' tiene la estructura:



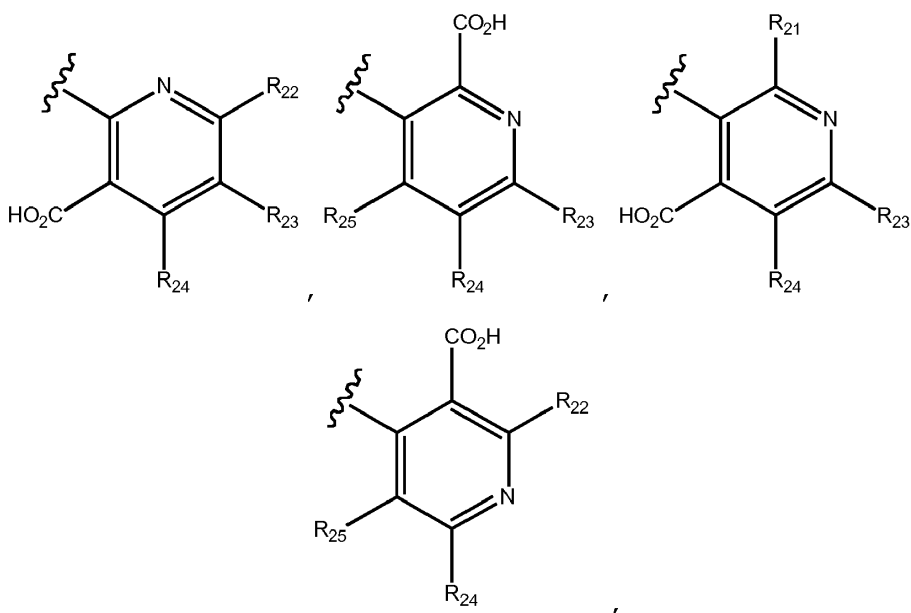
en donde  $R_{21}$  y  $R_{25}$  son cada uno independientemente

5 H, halógeno, OH,  $NH_2$ ,  $C_1$ - $C_4$  alquilo,  $C_3$ - $C_6$  cicloalquilo,  $O$ ( $C_1$ - $C_4$  alquilo),  $C$ (O) $NH_2$ ,  $C$ (O) $NH$ ( $C_1$ - $C_4$  alquilo),  $C$ (O) $N$ ( $C_1$ - $C_4$  alquilo) $_2$ ,  $C$ (O)OH,  $C$ (O) $O$ ( $C_1$ - $C_4$  alquilo),  $C$ (O)( $C_1$ - $C_4$  alquilo),  $C$ (O) $NH$ ( $SO_2$ )-( $C_1$ - $C_4$  alquilo),  $C$ (O) $NH$ ( $SO_2$ )-( $C_3$ - $C_6$  cicloalquilo),  $C$ (O) $NH$ ( $SO_2$ )-(aril), o  $O$ ( $SO_2$ )- $NH_2$ ,  $SO_2$ -( $C_1$ - $C_4$  alquilo) .

94 En algunas realizaciones, el compuesto en el que  $R_{21}$  y  $R_{25}$ son cada uno independientemente F, Cl,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ , OH,  $SO_2$ - $CH_3$ ,  $C$ (O) $NH_2$ ,  $C$ (O)OH,  $C$ (O) $OCH_3$ ,



En algunas realizaciones, el compuesto en el que B' tiene la estructura:

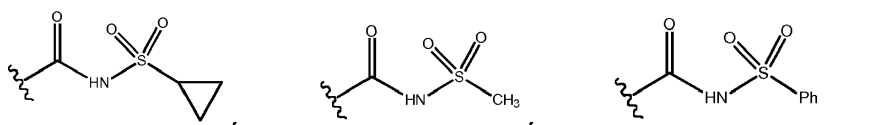


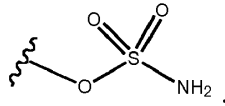
10

en donde  $R_{22}$ ,  $R_{23}$ ,  $R_{24}$  y  $R_{25}$  son cada uno independientemente

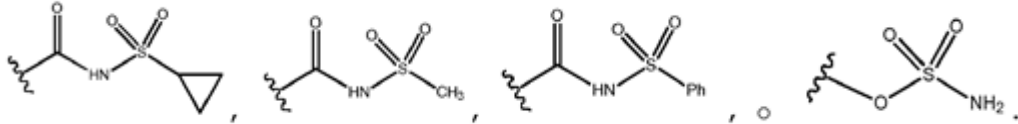
15 H, halógeno, OH,  $NH_2$ ,  $C_1$ - $C_4$  alquilo,  $C_3$ - $C_6$  cicloalquilo,  $O$ ( $C_1$ - $C_4$  alquilo),  $C$ (O) $NH_2$ ,  $C$ (O) $NH$ ( $C_1$ - $C_4$  alquilo),  $C$ (O) $N$ ( $C_1$ - $C_4$  alquilo) $_2$ ,  $C$ (O)OH,  $C$ (O) $O$ ( $C_1$ - $C_4$  alquilo),  $C$ (O)( $C_1$ - $C_4$  alquilo),  $C$ (O) $NH$ ( $SO_2$ )-( $C_1$ - $C_4$  alquilo),  $C$ (O) $NH$ ( $SO_2$ )-( $C_3$ - $C_6$  cicloalquilo),  $C$ (O) $NH$ ( $SO_2$ )-(aril), o  $O$ ( $SO_2$ )- $NH_2$ ,  $SO_2$ -( $C_1$ - $C_4$  alquilo) .

En algunas realizaciones, el compuesto en el que  $R_{21}$ ,  $R_{22}$ ,  $R_{23}$ ,  $R_{24}$ and  $R_{25}$  son cada uno independientemente H, F, Cl,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ , OH,  $SO_2$ - $CH_3$ ,  $C$ (O) $NH_2$ ,  $C$ (O)OH,  $C$ (O) $OCH_3$ ,

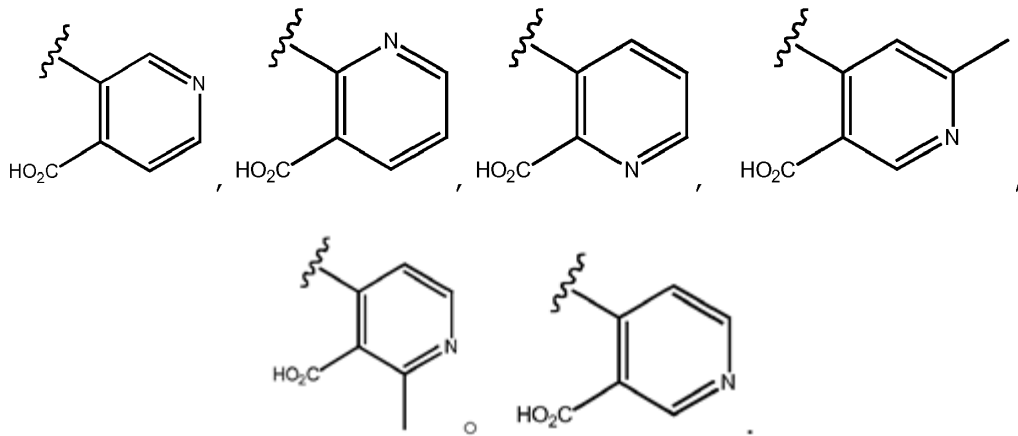




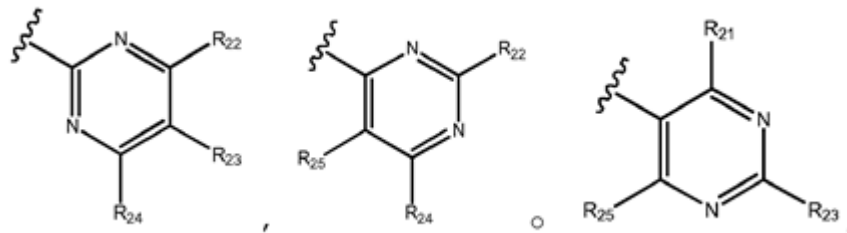
En algunas realizaciones, el compuesto en el que R<sub>22</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub> son cada uno H y R<sub>23</sub> es F, Cl, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OH, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)OH, C(O)OCH<sub>3</sub>,



5 En algunas realizaciones, el compuesto en el que B' tiene la estructura:



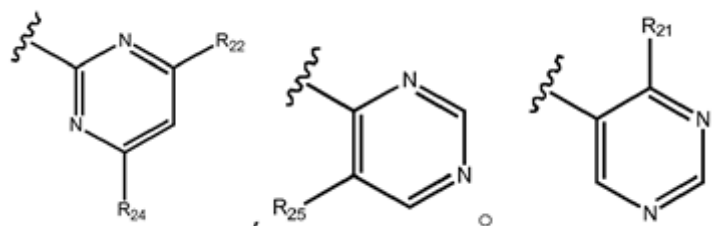
En algunas realizaciones, el compuesto en el que B' tiene la estructura:



10 en donde R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, y R<sub>25</sub> son cada uno independientemente

H, halógeno CN, CF<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquil), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, C(O)OH, C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(aril), O(SO<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub>, NHC(O)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquil), NHC(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil).

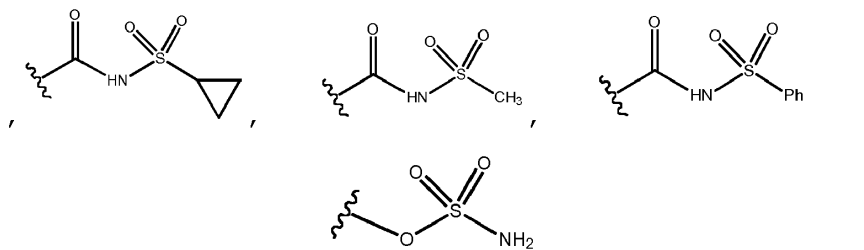
15 En algunas realizaciones, el compuesto en el que B' tiene la estructura:



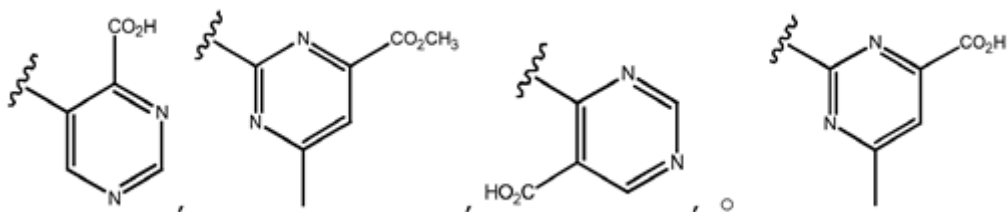
en donde  $R_{21}$ ,  $R_{22}$ ,  $R_{24}$  y  $R_{25}$  son cada uno independientemente

H, halógeno, OH,  $NH_2$ ,  $C_1$ - $C_4$  alquilo,  $C_3$ - $C_6$  cicloalquilo,  $O(C_1$ - $C_4$  alquil),  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH(C_1$ - $C_4$  alquil),  $C(O)N(C_1$ - $C_4$  alquil) $_2$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(O)O(C_1$ - $C_4$  alquil),  $C(O)(C_1$ - $C_4$  alquil),  $C(O)NH(SO_2)$ -( $C_1$ - $C_4$  alquil),  $C(O)NH(SO_2)$ -( $C_3$ - $C_6$  cicloalquil),  $C(O)NH(SO_2)$ -(aril), o  $O(SO_2)$ - $NH_2$ ,  $SO_2$ -( $C_1$ - $C_4$  alquil) .

- 5 En algunas realizaciones, el compuesto en el que  $R_{21}$ ,  $R_{22}$ ,  $R_{24}$  y  $R_{25}$  son cada uno independientemente H, F, Cl,  $CF_3$ ,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ , OH,  $SO_2$ - $CH_3$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(O)OCH_3$

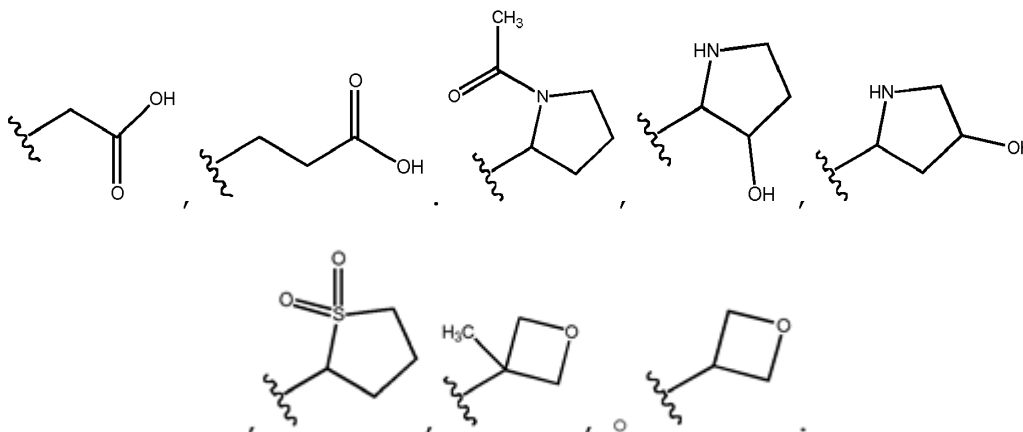


En algunas realizaciones, el compuesto en el que B' tiene la estructura



10

En algunas realizaciones, el compuesto en el que B' tiene la estructura:



En algunas realizaciones, el compuesto en el que en donde

- 15  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , y  $R_5$  son cada uno H, Cl, F, t-Bu o  $CF_3$ ; y

$R_6$  es H, OH o F.

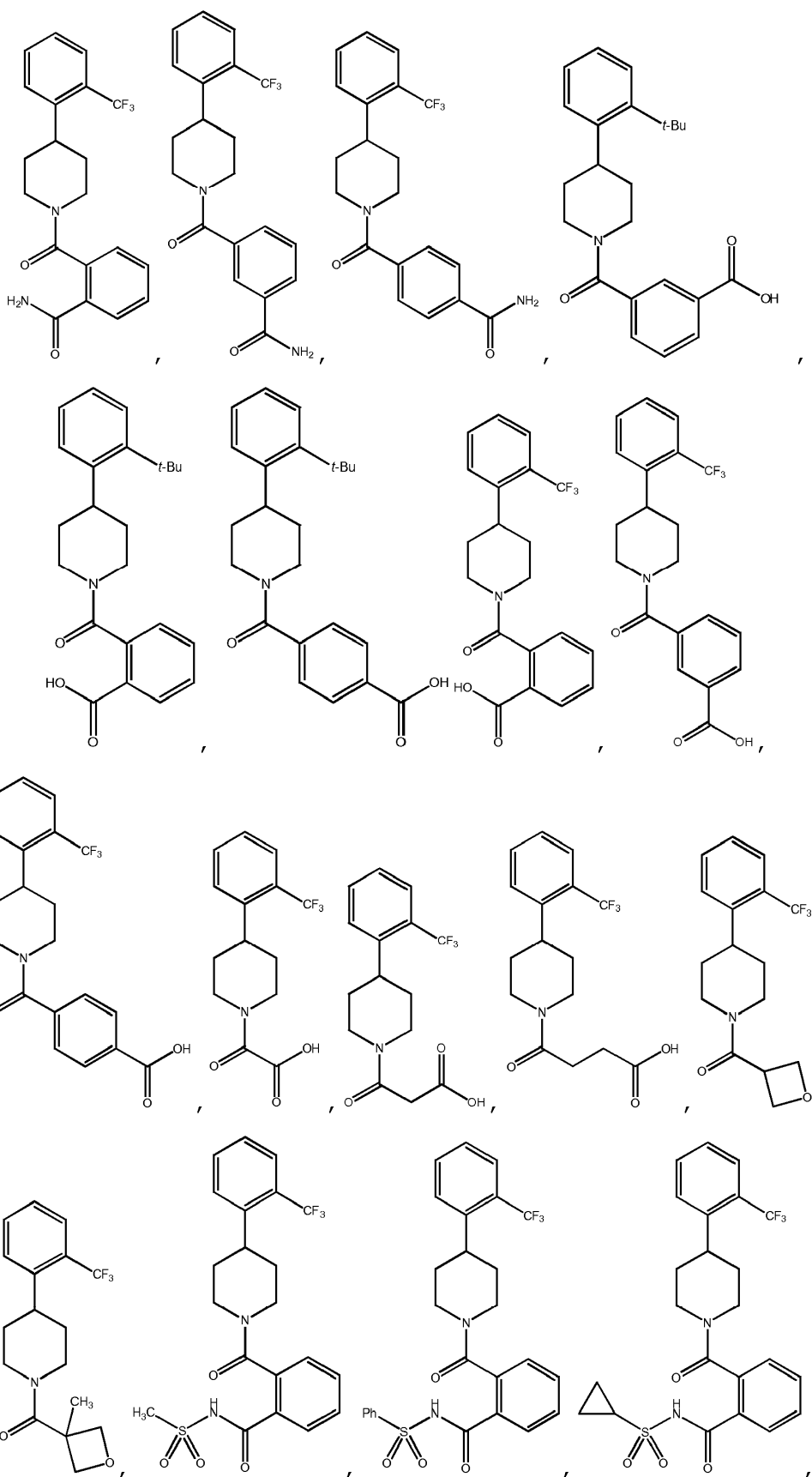
En algunas realizaciones, el compuesto en el que en donde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , y  $R_4$  son cada uno H,

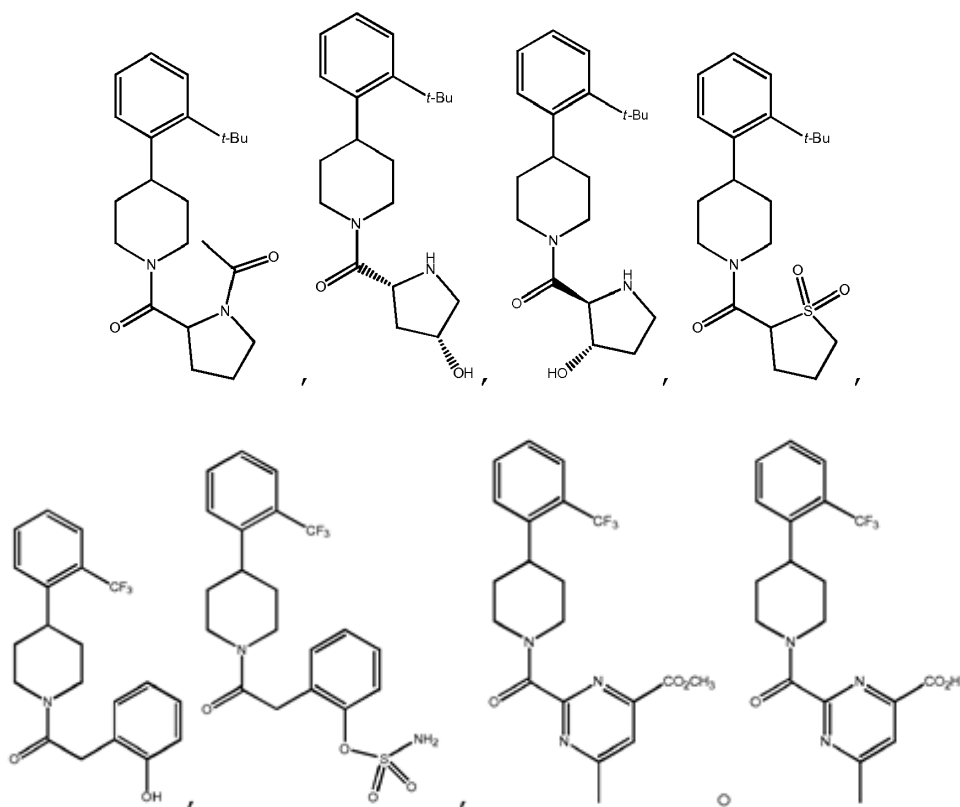
$R_5$  es t-Bu o  $CF_3$ ; y

- 20  $R_6$  es H.

En algunas realizaciones, el compuesto que tiene la estructura:





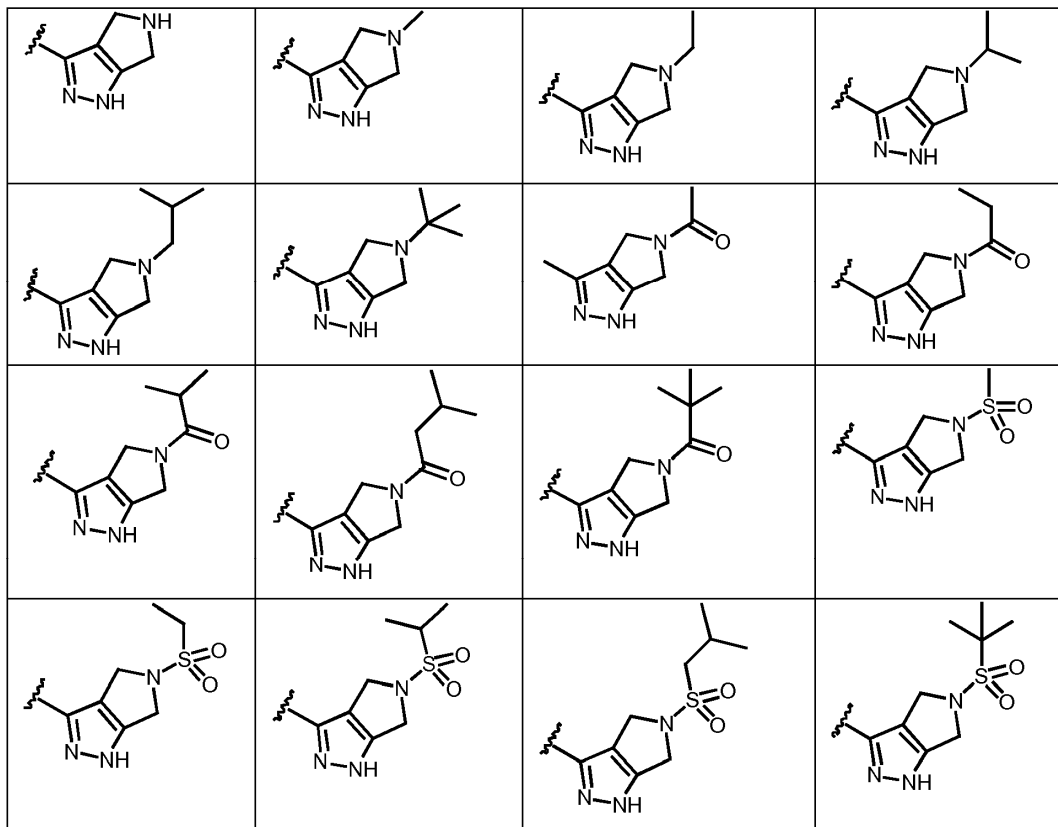


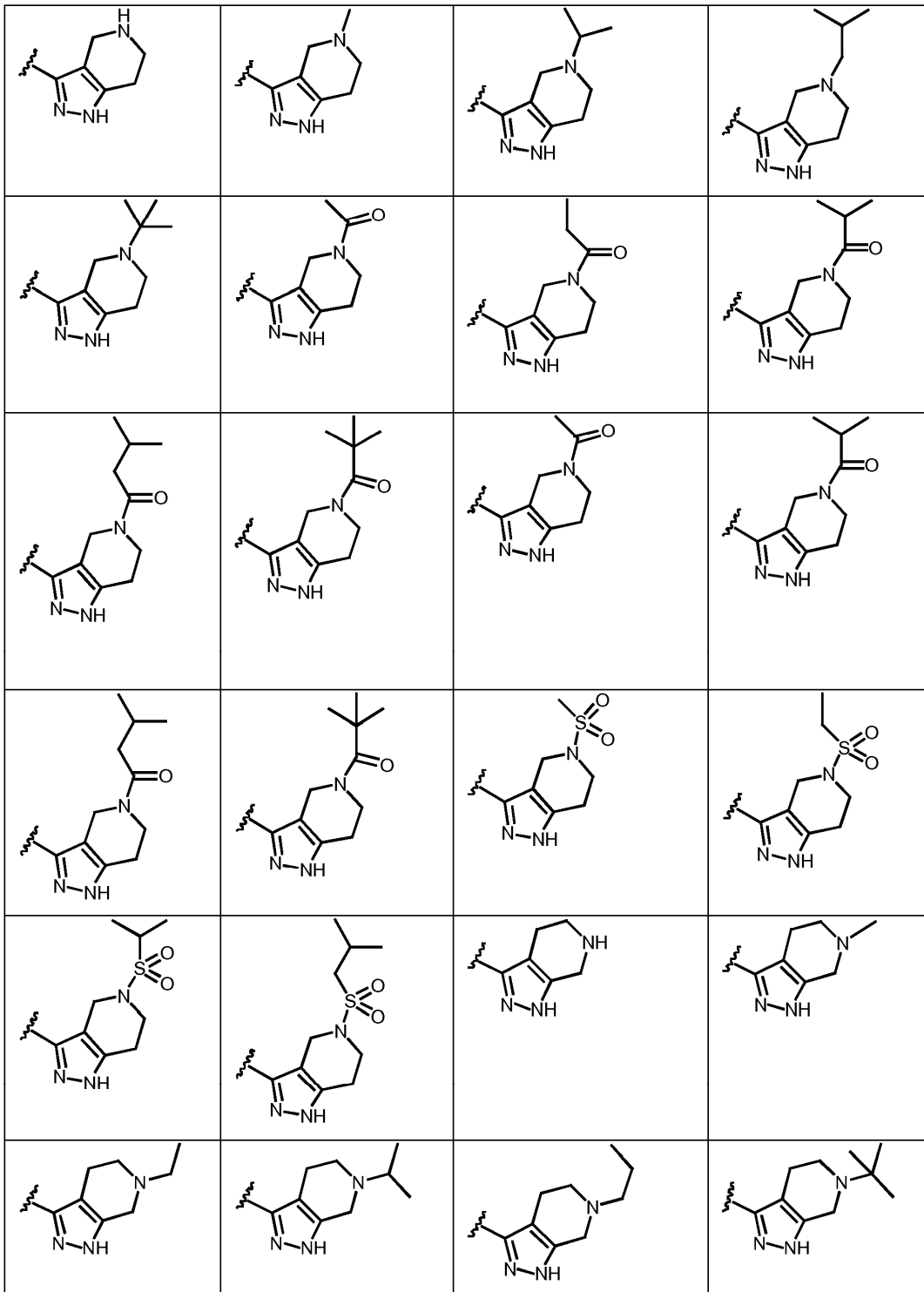
La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

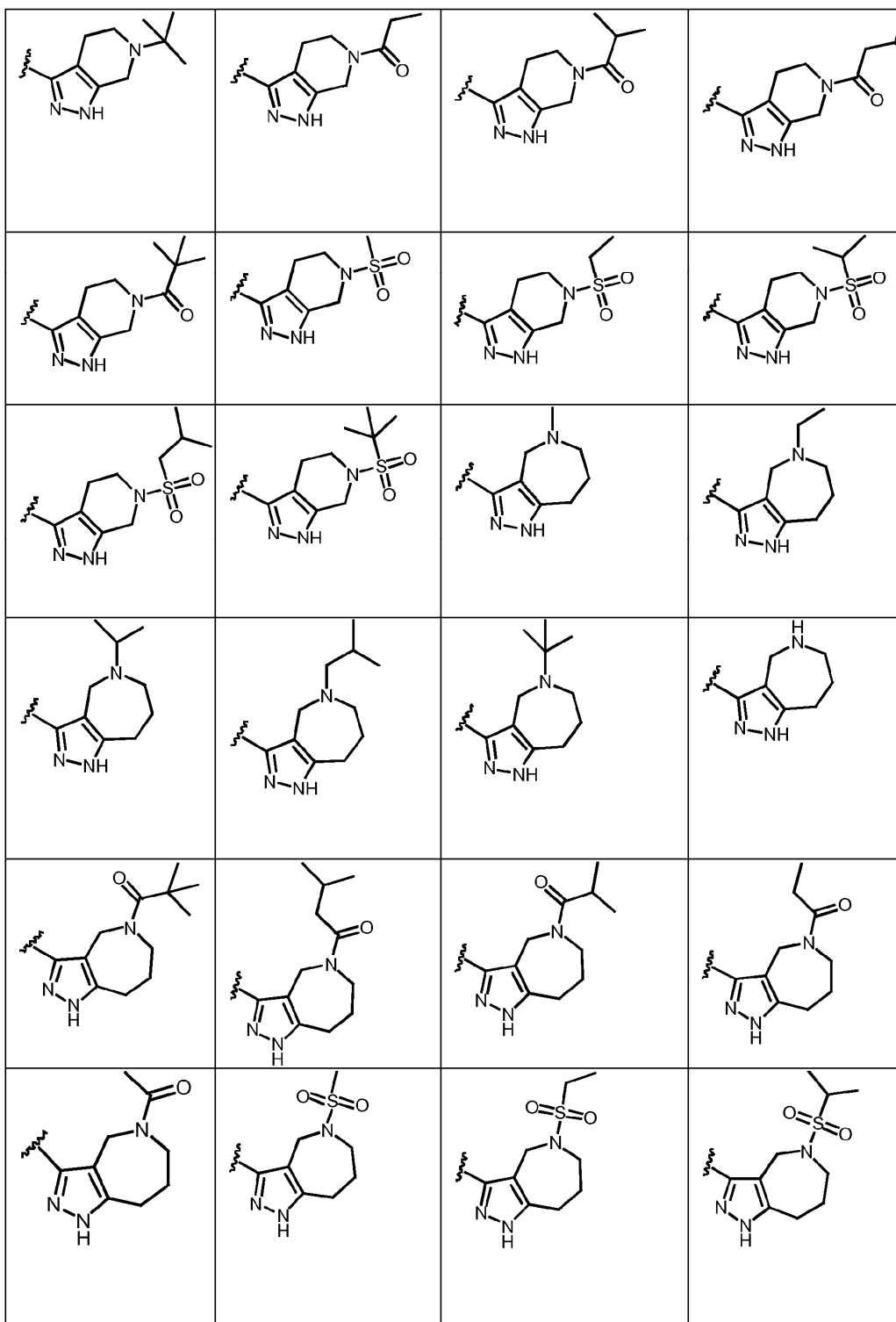
- 5 La presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar una enfermedad caracterizada por una acumulación excesiva de lipofuscina en la retina en un mamífero afectado por el mismo que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición de la presente invención.
- 10 En algunas realizaciones del uso de los compuestos de la presente invención, la enfermedad se caracteriza adicionalmente por degeneración macular mediada por bisretinoides.
- En algunas realizaciones del uso de los compuestos de la presente invención, la cantidad del compuesto es eficaz para disminuir la concentración en suero de BBP4 en el mamífero.
- En algunas realizaciones del uso de los compuestos de la presente invención, la cantidad del compuesto es eficaz para disminuir la concentración retiniana de un bisretinoide en lipofuscina en el mamífero.
- 15 En algunas realizaciones del uso de los compuestos de la presente invención, el bisretinoide es A2E. En algunas realizaciones del uso de los compuestos de la presente invención, el bisretinoide es isoA2E. En algunas realizaciones del uso de los compuestos de la presente invención, el bisretinoide es A2-DHP-PE. En algunas realizaciones del uso de los compuestos de la presente invención, el bisretinoide es un RAL di-PE.
- 20 En algunas realizaciones del uso de los compuestos de la presente invención, la enfermedad se caracteriza por una acumulación excesiva de lipofuscina en la retina que es la degeneración macular relacionada con la edad.
- En algunas realizaciones del uso de los compuestos de la presente invención, la enfermedad se caracteriza por una excesiva acumulación de lipofuscina en la retina que es la degeneración macular seca (atrófica) relacionada con la edad.
- 25 En algunas realizaciones del uso de los compuestos de la presente invención, la enfermedad caracterizada por la acumulación excesiva de lipofuscina en la retina es la enfermedad de Stargardt.
- En algunas realizaciones del uso de los compuestos de la presente invención, la enfermedad se caracteriza por una acumulación excesiva de lipofuscina en la retina que es la enfermedad de Best.
- En algunas realizaciones del uso de los compuestos de la presente invención, la enfermedad se caracteriza por una acumulación excesiva de lipofuscina en la retina que es la maculopatía viteliforme adulta.

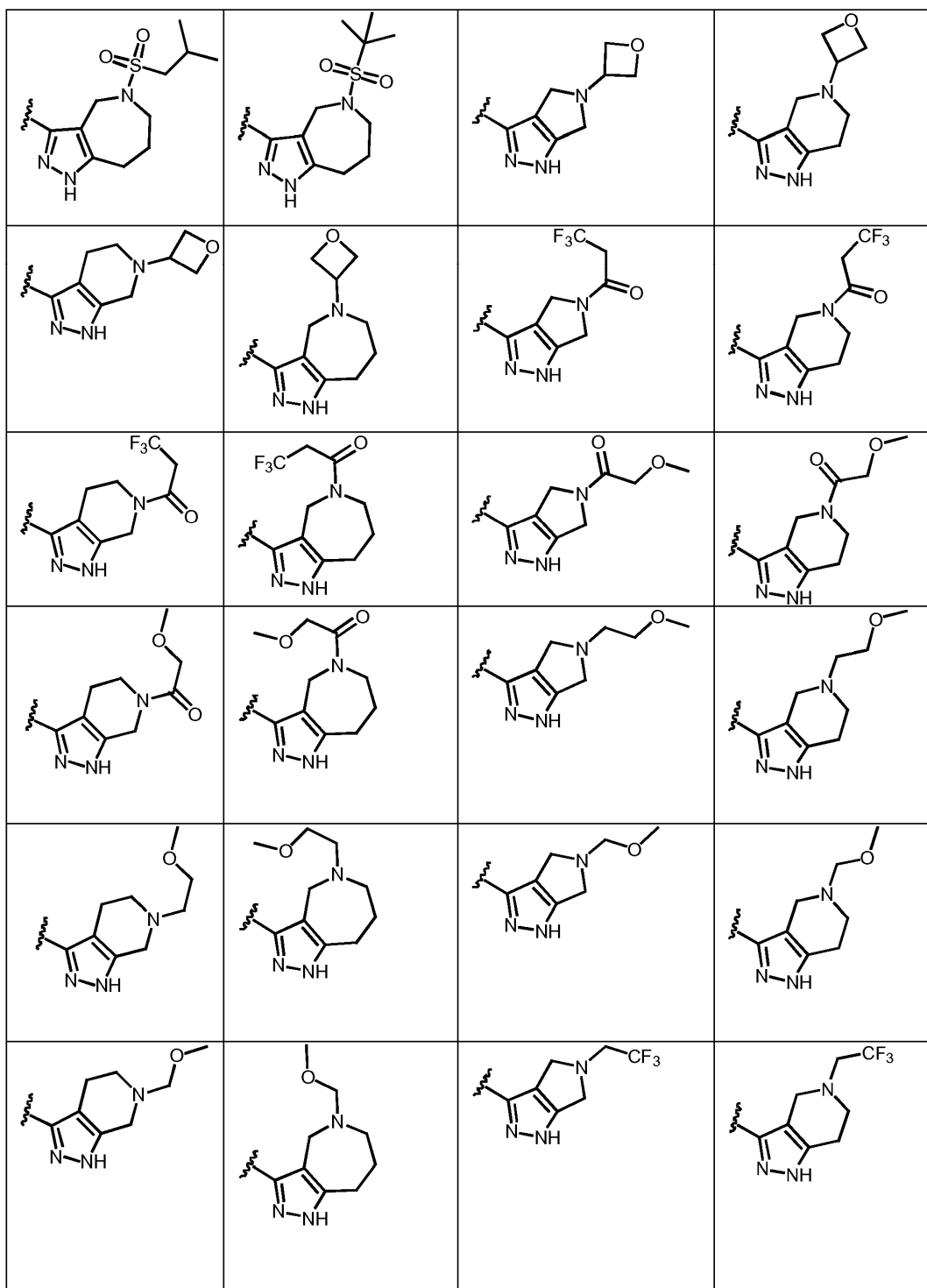
En algunas realizaciones del uso de los compuestos de la presente invención, la enfermedad caracterizada por una acumulación excesiva de lipofuscina en la retina es la distrofia macular de tipo Stargardt.

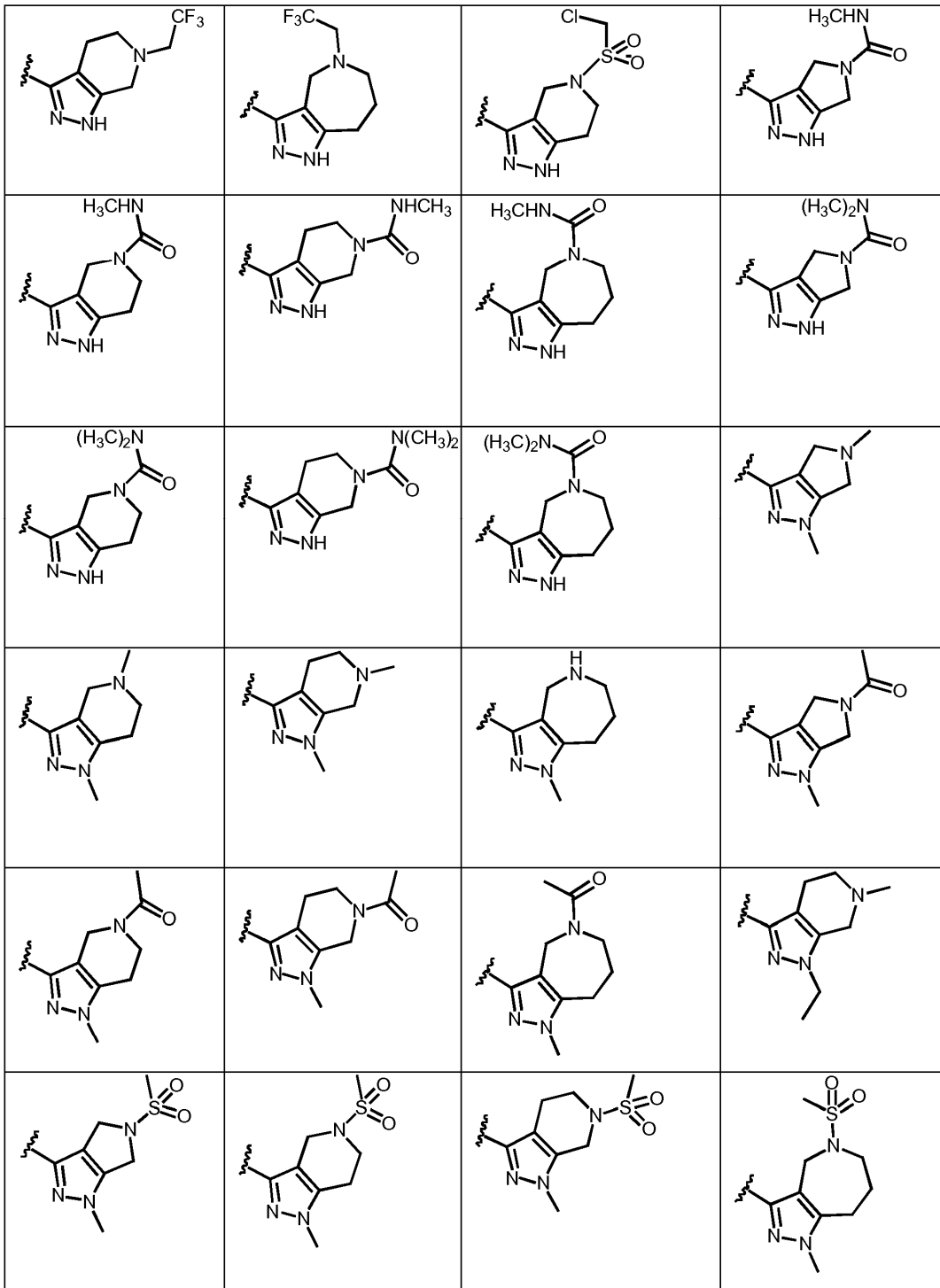
En algunas realizaciones del compuesto, B o B' tiene la estructura:

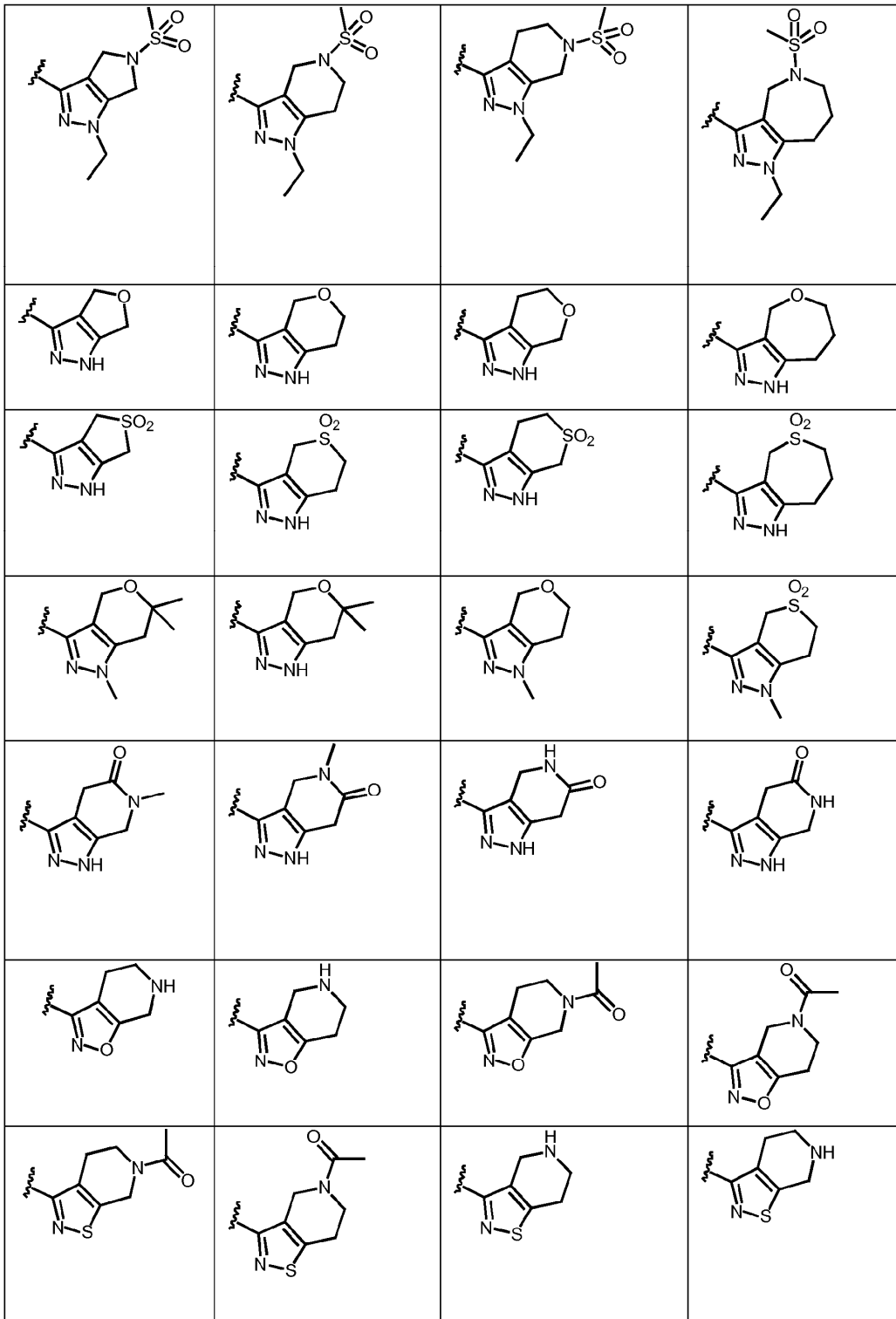


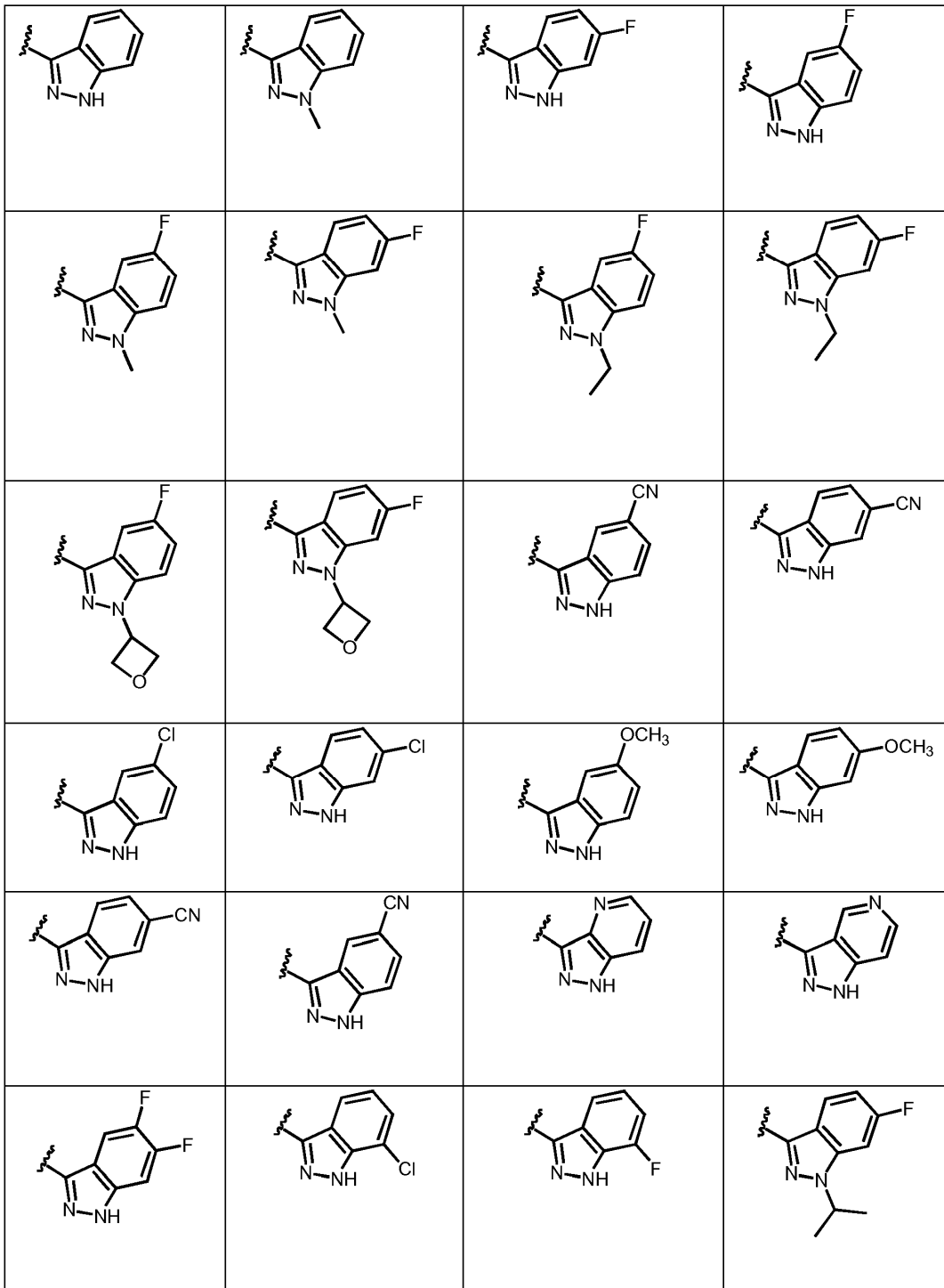




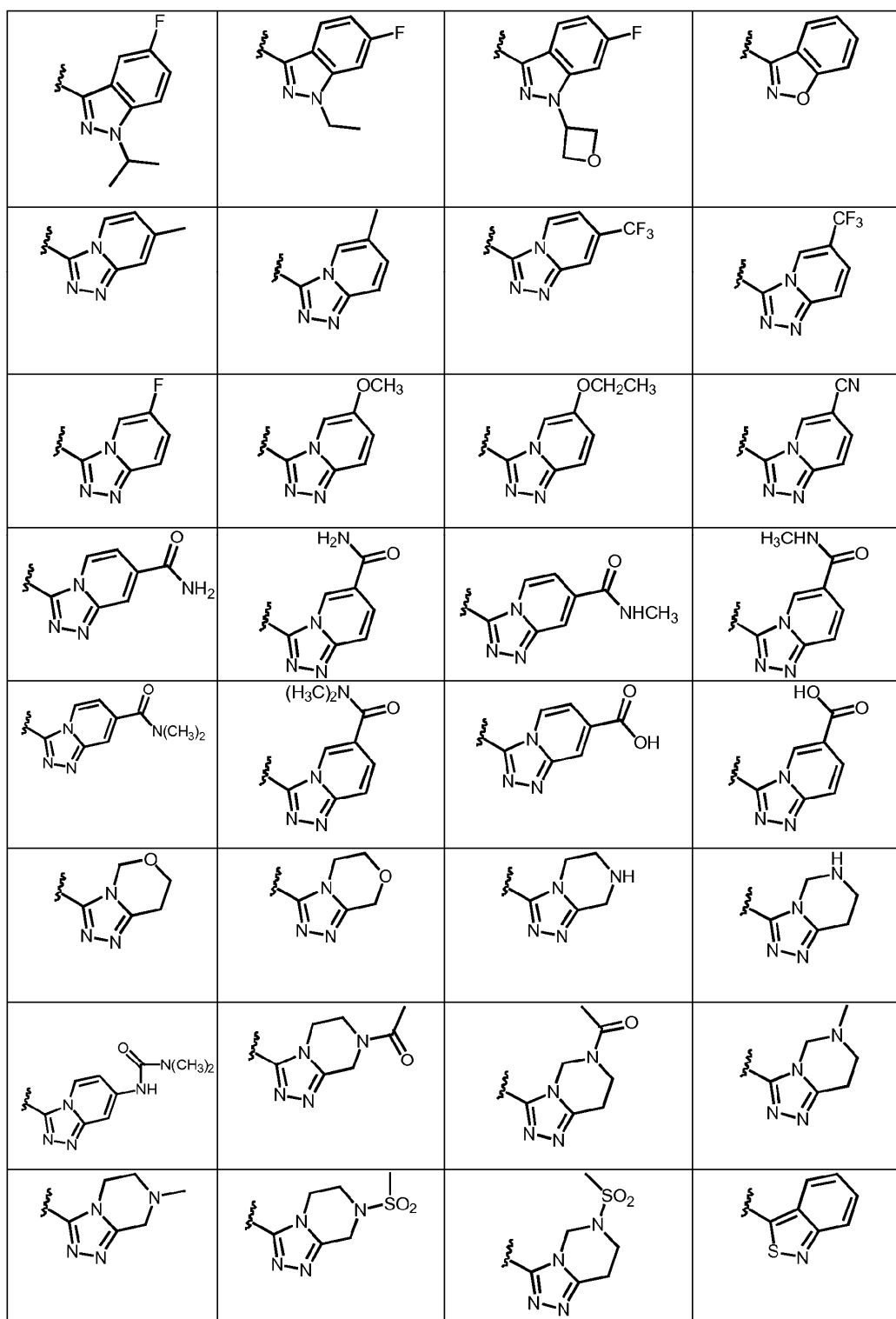


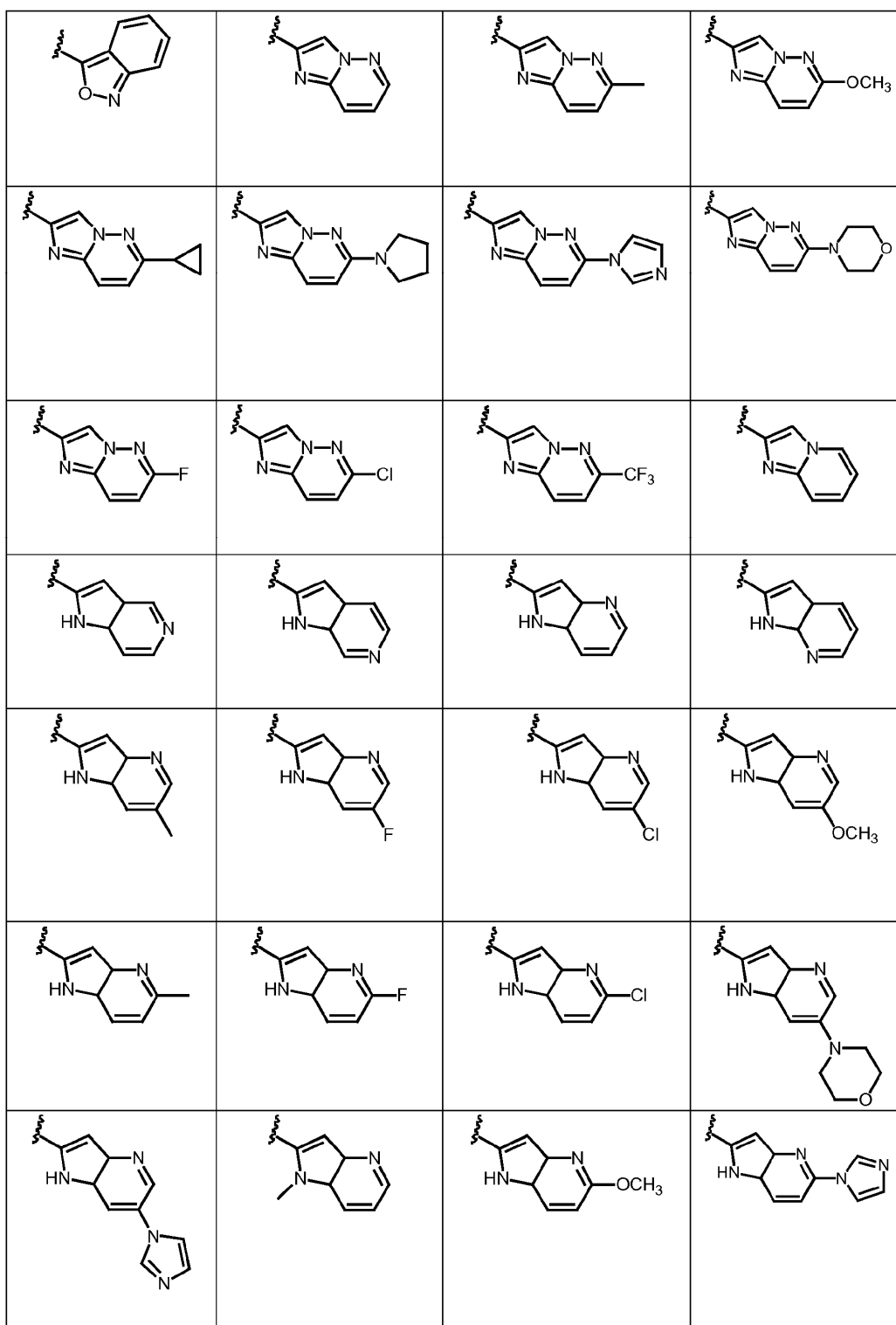


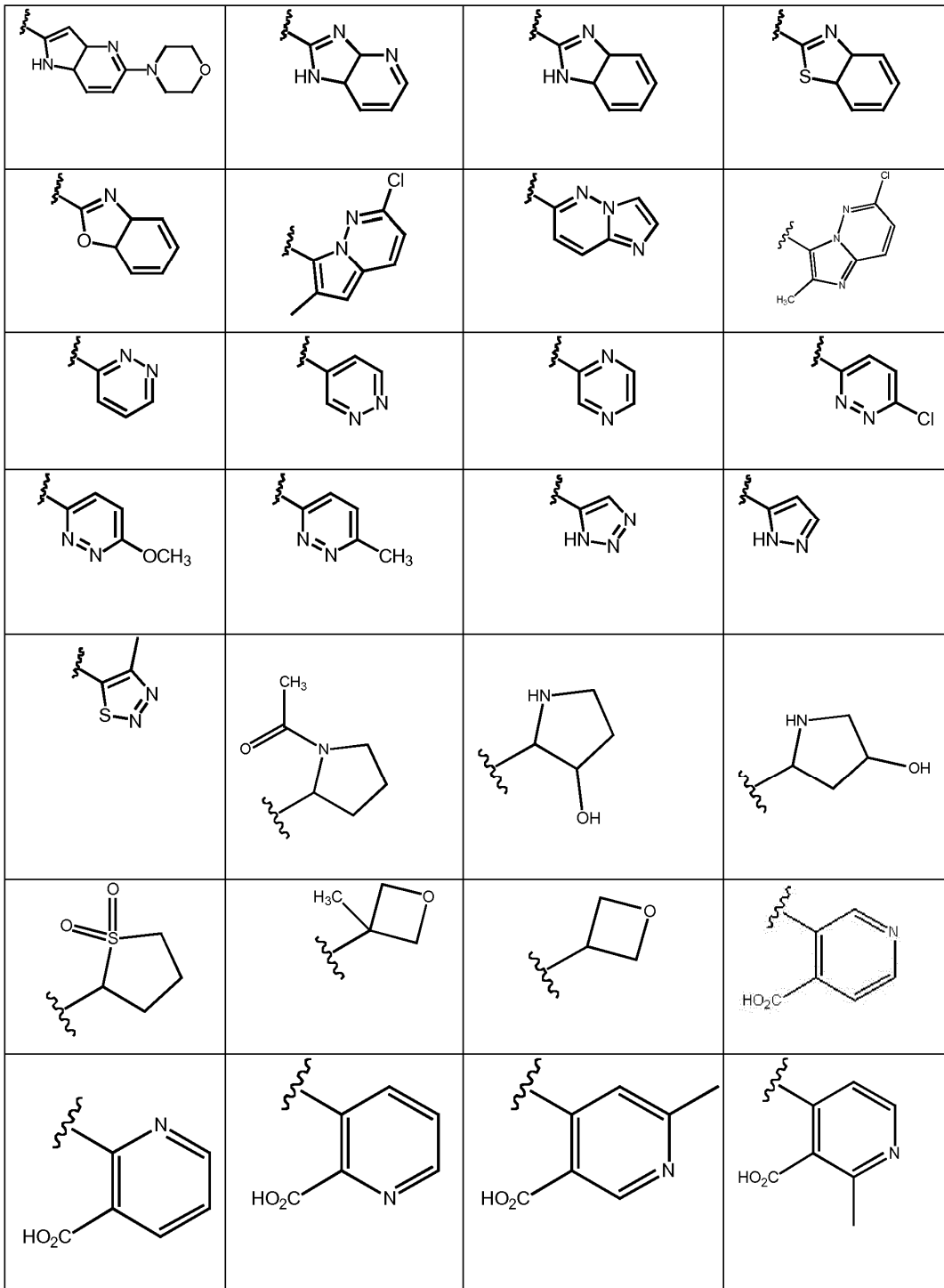


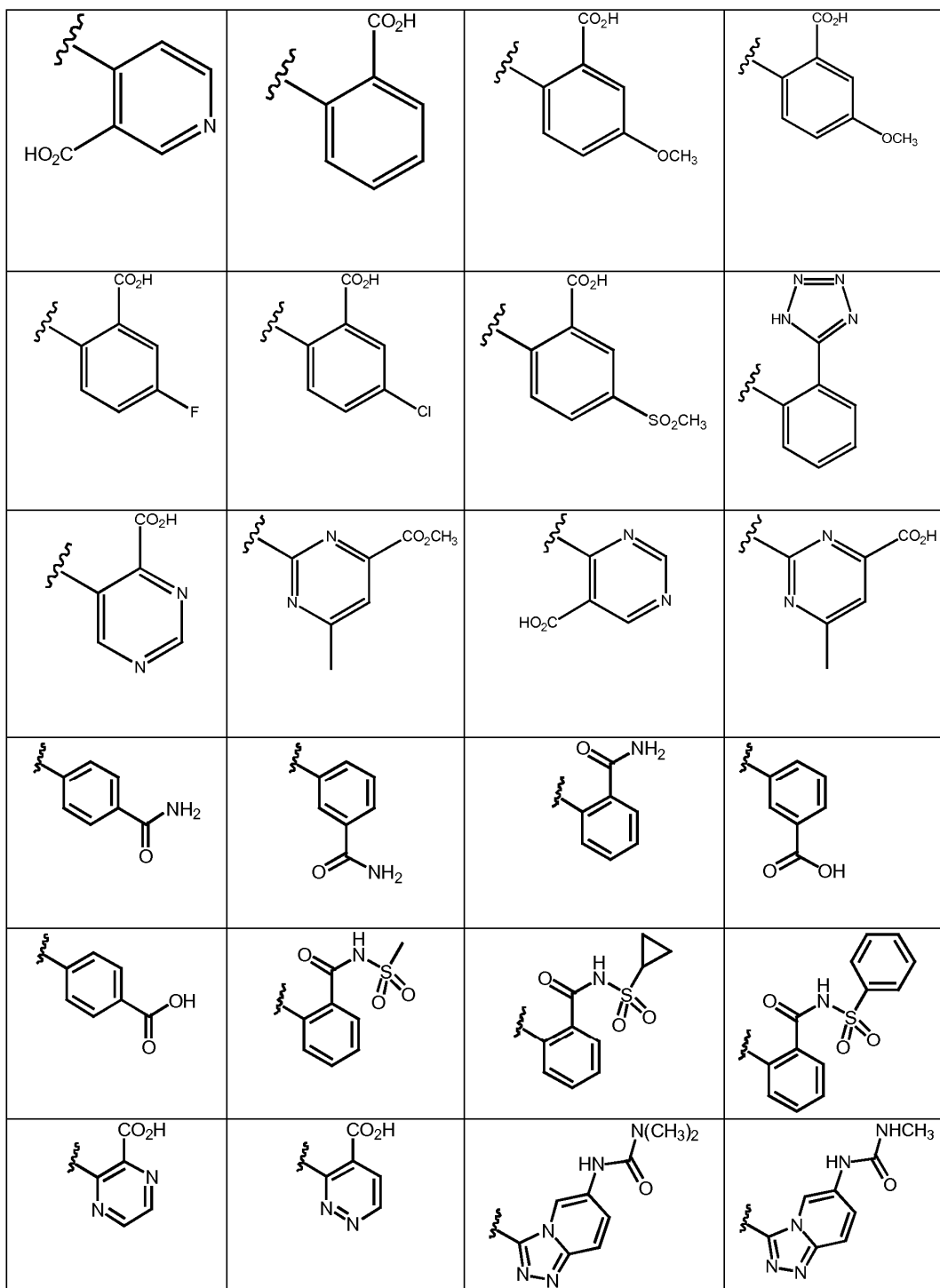


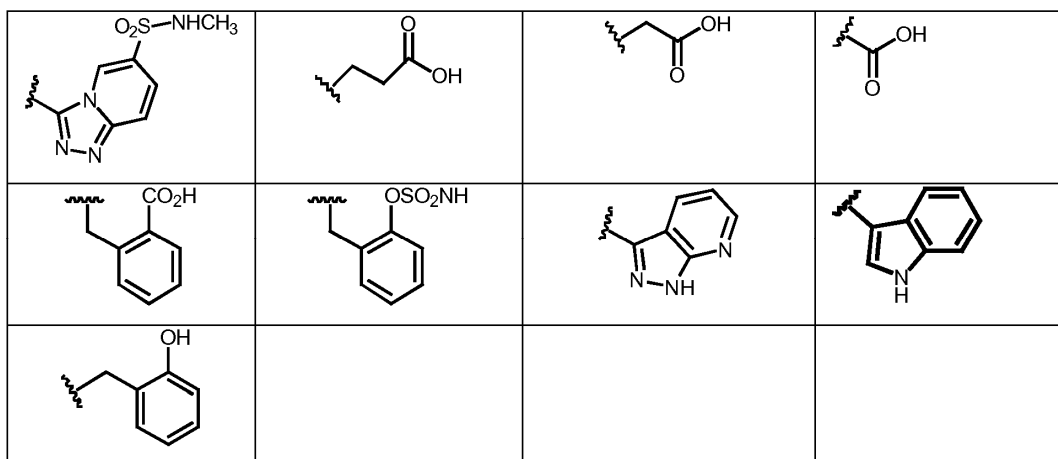












En algunas realizaciones, la degeneración macular mediada por bisretinoides es la degeneración macular relacionada con la edad o la enfermedad de Stargardt.

5 En algunas realizaciones, la degeneración macular mediada por bisretinoides es la degeneración macular relacionada con la edad.

En algunas realizaciones, la degeneración macular mediada por bisretinoides es la degeneración macular relacionada con la edad (atrófica) seca.

En algunas realizaciones, la degeneración macular mediada por bisretinoides es la enfermedad de Stargardt.

En algunas realizaciones, la degeneración macular mediada por bisretinoides es la enfermedad de Best.

10 En algunas realizaciones, la degeneración macular mediada por bisretinoides es maculopatía viteliforme adulta.

En algunas realizaciones, la degeneración macular mediada por bisretinoides es distrofia macular de tipo Stargardt.

15 La degeneración macular mediada por bisretinoides puede comprender la acumulación de depósitos de lipofuscina en el epitelio pigmentario de la retina. Como se usa en este documento, "lipofuscina bisretinoide" es lipofuscina que contiene un bisretinoide citotóxico. Los bisretinoides citotóxicos incluyen, entre otros, A2E, isoA2E, atAL di-PE y A2-DHP-PE (Figura 1, 2 y 3).

20 Excepto cuando se especifique otra cosa, cuando la estructura de un compuesto de esta invención incluye un átomo de carbono asimétrico, se entiende que el compuesto se presenta como un racemato, una mezcla racémica y un enantiómero individual aislado. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en esta invención. Excepto donde se especifique otra cosa, cada carbono estereogénico puede ser de la configuración R o S. En consecuencia, debe entenderse que los isómeros que surgen de dicha asimetría (por ejemplo, todos los enantiómeros y diastereómeros) se incluyen dentro del alcance de esta invención, a menos que se indique otra cosa. Dichos isómeros pueden obtenerse en forma sustancialmente pura mediante técnicas de separación clásicas y mediante síntesis estereoquímicamente controlada, como las descritas en "Enantiomers, Racemates and Resolutions" por J. Jacques, A. Collet and S. Wilen, Pub. John Wiley & Sons, NY, 1981. Por ejemplo, la resolución se puede llevar a cabo mediante cromatografía preparativa en una columna quiral.

25 La presente invención también pretende incluir todos los isótopos de los átomos que se producen en los compuestos divulgados en el presente documento. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A manera de ejemplo general y sin limitación, los isótopos del hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

30 Se observará que cualquier notación de un carbono en estructuras a lo largo de esta solicitud, cuando se usa sin otra anotación, pretende representar todos los isótopos de carbono, tal como  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ . Adicionalmente, cualquier compuesto que contenga  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  puede tener específicamente la estructura de cualquiera de los compuestos divulgados en este documento.

35 También se observará que cualquier notación de un hidrógeno en estructuras a lo largo de esta solicitud, cuando se usa sin otra anotación, pretende representar todos los isótopos de hidrógeno, tal como  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$ . Adicionalmente, cualquier compuesto que contenga  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$  puede tener específicamente la estructura de cualquiera de los compuestos divulgados en este documento.

40 Los compuestos marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica usando reactivos marcados con isótopos apropiados en lugar de los reactivos no marcados empleados.

El término "sustitución", "sustituido" y "sustituyente" se refiere a un grupo funcional como se describe anteriormente en el que uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno contenido en el mismo se reemplazan por un enlace a átomos que no son hidrógeno o átomos de carbono, siempre que se mantengan las valencias normales y que la sustitución de como resultado un compuesto estable. Los grupos sustituidos también incluyen grupos en los que uno o más enlaces a un átomo de carbono o hidrógeno se reemplazan por uno o más enlaces, incluidos enlaces dobles o triples, a un heteroátomo. Ejemplos de grupos sustituyentes incluyen los grupos funcionales descritos anteriormente y los halógenos (es decir, F, Cl, Br e I); grupos alquilo, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, tert-butilo y trifluorometilo; hidroxilo; grupos alcoxi, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi e isopropoxi; grupos ariloxi, tales como fenoxi; arilalquilo, tales como benciloxi (fenilmetoxi) y p-trifluorometilbenciloxi (4-trifluorometilfenilmetoxi); grupos heteroariloxi; grupos sulfonilo, tales como trifluorometanosulfonilo, metanosulfonilo y p-toluenosulfonilo; nitro, nitrosilo; mercapto grupos sulfanilo, tales como metilsulfanilo, etilsulfanilo y propilsulfanilo; ciano; grupos amino, tales como amino, metilamino, dimetilamino, etilamino y dietilamino; y carboxilo. Cuando se divulgan o reivindican múltiples unidades estructurales sustituyentes, el compuesto sustituido puede estar sustituido independientemente con uno o más de las unidades estructurales sustituyentes divulgadas o reivindicadas, de manera individual o pluralmente. Por independiente sustituido, se entiende que los (dos o más) sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En los compuestos utilizados en la presente invención, los sustituyentes pueden estar sustituidos o no sustituidos, a menos que se defina específicamente de otro modo.

En los compuestos utilizados en la presente invención, los grupos alquilo, heteroalquilo, monociclo, biciclo, arilo, heteroarilo y heterociclo pueden sustituirse adicionalmente reemplazando uno o más átomos de hidrógeno con grupos alternativos no hidrógeno. Estos incluyen, pero no se limitan a, halo, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, ciano y carbamoilo.

Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos utilizados en la presente invención pueden ser seleccionados por un experto en la técnica para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica a partir de los materiales de partida fácilmente disponibles. Si un sustituyente es en sí mismo sustituido con más de un grupo, se entiende que estos grupos múltiples pueden estar en el mismo carbono o en diferentes carbonos, siempre que resulte una estructura estable.

Al elegir los compuestos utilizados en la presente invención, un experto en la técnica reconocerá que los diversos sustituyentes, es decir, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, etc., se elegirán de conformidad con principios bien conocidos de conectividad de estructura química.

Como se usa en el presente documento, "alquilo" incluye grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y pueden estar no sustituidos o sustituidos. Por lo tanto, C<sub>1</sub>-C<sub>n</sub> como en "C<sub>1</sub>-C<sub>n</sub> alquilo" se define para incluir grupos que tienen 1, 2, ..., n-1 o n carbonos en una disposición lineal o ramificada. Por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como en "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo", se define para incluir grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos en una disposición lineal o ramificada, e incluye específicamente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, pentilo y hexilo. A menos que se especifique otra cosa, contiene de uno a diez carbonos. Los grupos alquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes, que incluyen, pero no se limitan a, halógeno, alcoxi, alquiltio, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi e hidroxilo.

Como se usa en el presente documento, "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo" incluye tanto C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo de cadena lineal como ramificada.

Como se usa en el presente documento, "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo no aromático, lineal o ramificado, que contiene al menos 1 enlace doble carbono a carbono, y hasta el número máximo posible de enlaces dobles carbono-carbono no aromáticos pueden estar presentes, y puede estar sin sustituir o sustituido. Por ejemplo, "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno" significa un radical alqueno que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, y hasta 1, 2, 3, 4 o 5 dobles enlaces carbono-carbono respectivamente. Los grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, butenilo y ciclohexenilo.

Como se usa en el presente documento, "heteroalquilo" incluye grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada que tienen al menos 1 heteroátomo dentro de la cadena o rama.

Como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" incluye anillos cíclicos de alcanos de tres a ocho átomos de carbono totales, o cualquier número dentro de este rango (es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo).

Tal como se usa en el presente documento, "heterocicloalquilo" pretende significar un anillo no aromático de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, e incluye grupos bicíclicos. "Heterociclilo" por lo tanto incluye, pero no se limita a lo siguiente: imidazolilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiperidinilo, tetrahidrotiofenilo y similares. Si el heterociclo contiene nitrógeno, se entiende que los N-óxidos correspondientes de los mismos también están incluidos en esta definición.

Como se usa en este documento, "arilo" pretende significar cualquier anillo de carbono monocíclico, bicíclico o policíclico estable de hasta 10 átomos en cada anillo, en donde al menos un anillo es aromático, y puede estar sin sustituir o sustituido. Ejemplos de tales elementos arilo incluyen, pero no se limitan a: fenilo, p-toluenilo (4-metilfenilo),

naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, fenantrilo, antrilo o acenaftilo. En los casos en que el sustituyente arilo es bicíclico y un anillo no es aromático, se entiende que la unión se realiza a través del anillo aromático.

5 El término "alquilarilo" se refiere a grupos alquilo como se describió anteriormente, en donde uno o más enlaces a hidrógeno contenidos en ellos se reemplazan por un enlace a un grupo arilo como se describió anteriormente. Se entiende que un grupo "alquilarilo" está conectado a una molécula central a través de un enlace del grupo alquilo y que el grupo arilo actúa como un sustituyente en el grupo alquilo. Ejemplos de unidades estructurales arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo (fenilmetilo), p-trifluorometilbencilo (4-trifluorometilfenilmetilo), 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo y similares.

10 El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, representa un anillo monocíclico, bicíclico o policíclico estable de hasta 10 átomos en cada anillo, en donde al menos un anillo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Los grupos heteroarilo aromáticos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a anillos de fenilo, piridina, pirimidina o piridizina que están (a) fusionados a un anillo heterocíclico aromático (insaturado) de 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno; (b) fusionado a un anillo heterocíclico aromático (insaturado) de 5 o 6 miembros que tiene dos átomos de nitrógeno; (c) fusionado a un anillo heterocíclico aromático (insaturado) de 5 miembros que tiene un átomo de nitrógeno junto con un átomo de oxígeno o uno de azufre; o (d) fusionado con un anillo heterocíclico aromático (insaturado) de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado de O, N o S. Los grupos heteroarilo dentro del alcance de esta definición incluyen, pero no se limitan a: benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, furanilo, indolinilo, indolilo, indolazínilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftpiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolina, isoxazolina, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidínilo, aziridinilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepínilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidínilo, metilendioxibenzoílo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, acridínilo, carbazolilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, pirrazolilo, indolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidínilo, pirolilo, tetra-hidroquinolina. En los casos en que el sustituyente heteroarilo es bicíclico y un anillo no es aromático o no contiene heteroátomos, se entiende que la unión es a través del anillo aromático o del anillo que contiene el heteroátomo, respectivamente. Si el heteroarilo contiene átomos de nitrógeno, se entiende que los correspondientes N-óxidos de los mismos también están incluidos en esta definición.

35 Como se usa en este documento, "monociclo" incluye cualquier anillo de carbono policíclico estable de hasta 10 átomos y puede estar sin sustituir o sustituido. Los ejemplos de dichos elementos monociclo no aromáticos incluyen, entre otros, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los ejemplos de tales elementos monociclos aromáticos incluyen, pero no se limitan a: fenilo. Como se usa en el presente documento, "heteromonociclo" incluye cualquier monociclo que contiene al menos un heteroátomo.

40 Como se usa en el presente documento, "biciclo" incluye cualquier anillo de carbono policíclico estable de hasta 10 átomos que se fusiona a un anillo de carbono policíclico de hasta 10 átomos con cada anillo que está independientemente sustituido o no sustituido. Ejemplos de tales elementos biciclo no aromáticos incluyen, entre otros, decahidronaftaleno. Ejemplos de tales elementos biciclo aromáticos incluyen, entre otros, naftaleno. Como se usa en este documento, "heterociclo" incluye cualquier biciclo que contenga al menos un heteroátomo.

45 El término "fenilo" pretende significar un anillo aromático de seis miembros que contiene seis carbonos y cualquier derivado sustituido del mismo.

El término "bencilo" pretende significar un metileno unido directamente a un anillo de benceno. Un grupo bencilo es un grupo metilo en el que un hidrógeno se reemplaza con un grupo fenilo, y cualquier derivado sustituido del mismo.

El término "piridina" pretende significar un heteroarilo que tiene un anillo de seis miembros que contiene 5 átomos de carbono y 1 átomo de nitrógeno, y cualquier derivado sustituido del mismo.

50 El término "pirimidina" pretende significar un heteroarilo que tiene un anillo de seis miembros que contiene 4 átomos de carbono y 2 átomos de nitrógeno en el que los dos átomos de nitrógeno están separados por un átomo de carbono, y cualquier derivado sustituido de los mismos.

55 El término "piridazina" pretende significar un heteroarilo que tiene un anillo de seis miembros que contiene 4 átomos de carbono y 2 átomos de nitrógeno en el que los dos átomos de nitrógeno son adyacentes entre sí, y cualquier derivado sustituido de los mismos.

El término "pirazina" pretende significar un heteroarilo que tiene un anillo de seis miembros que contiene 4 átomos de carbono y 2 átomos de nitrógeno en el que los dos átomos de nitrógeno están separados por dos átomos de carbono, y cualquier derivado sustituido de los mismos.

- El término "pirrolidina" pretende significar un anillo no aromático de cinco miembros que contiene cuatro átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, y cualquier derivado sustituido del mismo.
- El término "triazol" pretende significar un heteroarilo que tiene un anillo de cinco miembros que contiene dos átomos de carbono y tres átomos de nitrógeno, y cualquier derivado sustituido del mismo.
- 5 El término "imidazol" pretende significar un heteroarilo que tiene un anillo de cinco miembros que contiene tres átomos de carbono y dos átomos de nitrógeno, y cualquier derivado sustituido del mismo.
- El término "tiadiazol" pretende significar un heteroarilo que tiene un anillo de cinco miembros que contiene dos átomos de carbono, dos átomos de nitrógeno y un átomo de azufre y cualquier derivado sustituido del mismo.
- 10 El término "pirazol" pretende significar un heteroarilo que tiene un anillo de cinco miembros que contiene tres átomos de carbono y dos átomos de nitrógeno en el que los átomos de nitrógeno son adyacentes entre sí, y cualquier derivado sustituido del mismo.
- El término "triazina" pretende significar un heteroarilo que tiene un anillo de seis miembros que contiene 3 átomos de carbono y 3 átomos de nitrógeno, y cualquier derivado sustituido del mismo.
- 15 El término "indol" pretende significar un heteroarilo que tiene un anillo de cinco miembros fusionado a un anillo de fenilo con el anillo de cinco miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno directamente unido al anillo de fenilo.
- El término "bencimidazol" pretende significar un heteroarilo que tiene un anillo de cinco miembros fusionado a un anillo de fenilo con el anillo de cinco miembros que contiene 2 átomos de nitrógeno directamente unidos al anillo de fenilo.
- El término "oxatano" pretende significar un anillo de cuatro miembros no aromático que contiene tres átomos de carbono y un átomo de oxígeno, y cualquier derivado sustituido del mismo.
- 20 El término "sulfolano" pretende significar un anillo no aromático de cinco miembros que contiene cuatro átomos de carbono y un átomo de azufre en el que el átomo de azufre está doblemente unido a dos átomos de oxígeno y cualquier derivado sustituido del mismo.
- Los compuestos utilizados en la presente invención pueden prepararse mediante técnicas bien conocidas en síntesis orgánica y familiares para un experto en la técnica. Sin embargo, estos pueden no ser los únicos medios por los cuales sintetizar u obtener los compuestos deseados.
- 25 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante las técnicas descritas en Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, A.I. Vogel, A.R. Tatchell, B.S. Furnis, A.J. Hannaford, P.W.G. Smith, (Prentice Hall) 5ª edición (1996), March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Estructura, Michael B. Smith, Jerry March, (Wiley-Interscience), 5ª edición (2007), y sus referencias. Sin embargo, estos pueden no ser los únicos medios por los cuales sintetizar u obtener los compuestos deseados.
- 30 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante técnicas descritas en el presente documento. Los métodos sintéticos utilizados para preparar los Ejemplos 1-103 se usan para preparar compuestos de piperidina adicionales que se describen en las realizaciones de este documento.
- Los diversos grupos R unidos a los anillos aromáticos de los compuestos divulgados en el presente documento pueden agregarse a los anillos mediante procedimientos estándar, por ejemplo, los descritos en Advanced Organic Chemistry: Part B: Reaction and Synthesis, Francis Carey and Richard Sundberg, (Springer) 5ª ed. Edición. (2007).
- 35 Otro aspecto de la invención comprende un compuesto de la presente invención como una composición farmacéutica.
- Como se usa en este documento, el término "agente farmacéuticamente activo" significa cualquier sustancia o compuesto adecuado para la administración a un sujeto y proporciona actividad biológica u otro efecto directo en el tratamiento, cura, mitigación, diagnóstico o prevención de enfermedades, o afecta la estructura o cualquier función del sujeto. Los agentes farmacéuticamente activos incluyen, pero no se limitan a, sustancias y compuestos descritos en la Physicians' Desk Reference (PDR Network, LLC; 64th edition; November 15, 2009) y "Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations" (U.S. Department Of Health And Human Services, 30th edition, 2010). Los agentes farmacéuticamente activos que tienen grupos ácido carboxílico pendientes pueden modificarse de acuerdo con la presente invención usando reacciones de esterificación estándar y métodos fácilmente disponibles y conocidos por los expertos en la técnica de la síntesis química. Cuando un agente farmacéuticamente activo no posee un grupo ácido carboxílico, el experto en la materia será capaz de diseñar e incorporar un grupo ácido carboxílico en el agente farmacéuticamente activo, donde la esterificación se puede llevar a cabo subsecuentemente siempre que la modificación no interfiera con la actividad o efecto biológico del agente farmacéuticamente activo.
- 40 Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de sal. Como se usa en el presente documento, una "sal" es una sal de los presentes compuestos que se ha modificado haciendo sales ácidas o básicas de los compuestos. En el caso de los compuestos utilizados para tratar una enfermedad, la sal es farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales
- 45
- 50



u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tal como los fenoles. Las sales se pueden hacer usando un ácido orgánico o inorgánico. Tales sales ácidas son cloruros, bromuros, sulfatos, nitratos, fosfatos, sulfonatos, formiatos, tartrato, maleatos, malatos, citratos, benzoatos, salicilatos, ascorbato y similares. Las sales de fenolato son las sales de metales alcalinotérreos, sodio, potasio o litio. El término "sal farmacéuticamente aceptable" a este respecto, se refiere a las sales de adición de ácidos o bases relativamente no tóxicas, inorgánicas y orgánicas de los compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de la invención, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado de la invención en su forma de base libre o ácido libre con un ácido o base orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada. Las sales representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato y similares. (Véase, por ejemplo, Berge ety al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19).

Se contempla una sal o una sal farmacéuticamente aceptable para todos los compuestos divulgados en el presente documento.

Como se usa en este documento, "tratar" significa prevenir, ralentizar, detener o revertir la progresión de una enfermedad o infección. Tratar también puede significar mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o infección.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en diversas formas, incluidas las detalladas en este documento. El tratamiento con el compuesto puede ser un componente de una terapia de combinación o una terapia complementaria, es decir, el sujeto o paciente que necesita el fármaco se trata o recibe otro fármaco para la enfermedad junto con uno o más de los presentes compuestos. Esta terapia de combinación puede ser una terapia secuencial donde el paciente se trata primero con un medicamento y luego el otro o los dos medicamentos se administran simultáneamente. Estos pueden administrarse independientemente por la misma ruta o por dos o más rutas diferentes de administración, dependiendo de las formas de dosificación empleadas.

Como se usa en el presente documento, un "portador farmacéuticamente aceptable" es un disolvente, agente de suspensión o vehículo farmacéuticamente aceptable, para administrar los presentes compuestos al animal o humano. El portador puede ser líquido o sólido y se selecciona teniendo en cuenta la forma planificada de administración. Los liposomas son también un portador farmacéuticamente aceptable.

La dosificación de los compuestos administrados en el tratamiento variará dependiendo de factores tales como las características farmacodinámicas de un agente quimioterapéutico específico y su modo y vía de administración; la edad, el sexo, la tasa metabólica, la eficiencia de absorción, la salud y el peso del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente que se administra; la frecuencia de tratamiento con; y el efecto terapéutico deseado.

Una unidad de dosificación de los compuestos usados en la presente invención puede comprender un solo compuesto o mezclas de los mismos con agentes adicionales. Los compuestos pueden administrarse en formas de dosificación oral como tabletas, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. Los compuestos también se pueden administrar en forma intravenosa (bolos o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, o se pueden introducir directamente, por ejemplo por inyección, aplicación tópica u otros métodos, en o sobre un sitio de infección, utilizando formas de dosificación bien conocidas por los expertos en la técnica farmacéutica.

Los compuestos utilizados en la presente invención pueden administrarse en mezcla con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados (a los que se hace referencia colectivamente en este documento como un vehículo farmacéuticamente aceptable) adecuadamente seleccionados con respecto a la forma de administración pretendida y como consistentes con las prácticas farmacéuticas convencionales. La unidad estará en una forma adecuada para administración oral, rectal, tópica, intravenosa o inyección directa o parenteral. Los compuestos se pueden administrar solos o mezclados con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Este portador puede ser un sólido o líquido, y el tipo de portador generalmente se elige en función del tipo de administración que se utiliza. El agente activo puede administrarse conjuntamente en forma de tableta o cápsula, liposoma, como un polvo aglomerado o en forma líquida. Ejemplos de vehículos sólidos adecuados incluyen lactosa, sacarosa, gelatina y agar. Las cápsulas o tabletas se pueden formular fácilmente y se pueden hacer fáciles de tragar o masticar; Otras formas sólidas incluyen gránulos y polvos a granel. Las tabletas pueden contener aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes inductores de flujo y agentes de fusión adecuados. Ejemplos de formas de dosificación líquidas adecuadas incluyen soluciones o suspensiones en agua, grasas y aceites farmacéuticamente aceptables, alcoholes u otros disolventes orgánicos, incluidos ésteres, emulsiones, jarabes o elixires, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de preparaciones de gránulos no efervescentes y efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes. Tales formas de dosificación líquida pueden contener, por ejemplo, disolventes, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, espesantes y agentes de fusión adecuados. Las formas de dosificación oral contienen opcionalmente aromatizantes y agentes colorantes. Las formas parenterales e intravenosas también pueden incluir minerales y otros materiales para hacerlos compatibles con el tipo de inyección o sistema de administración elegido.

Las técnicas y composiciones para hacer formas de dosificación útiles en la presente invención se describen en las siguientes referencias: 7 Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981); Ansel, Introduction a Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances en Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances en Pharmaceutical Sciences Vol. 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug Delivery a the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books en the Biological Sciences. Series en Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.).

Las tabletas pueden contener aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes inductores de flujo y agentes de fusión adecuados. Por ejemplo, para la administración oral en la forma de dosis unitaria de una tableta o cápsula, el componente activo del fármaco se puede combinar con un vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, gelatina, agar, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Los compuestos utilizados en la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. Los compuestos pueden administrarse como componentes de emulsiones dirigidas a tejidos.

Los compuestos usados en la presente invención también pueden acoplarse a polímeros solubles como vehículos de fármacos dirigibles o como un profármaco. Tales polímeros incluyen polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártico-midefenol o polietilenoóxido-polilisina sustituida con residuos de palmitoilo. Adicionalmente, los compuestos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, polepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliésteres, poliacetales, polihidropropanos, policianoacilatos y copolímeros de bloques de hidrogeles entrecruzados o anfipáticos.

Las cápsulas de gelatina pueden contener los componentes del ingrediente activo y los vehículos en polvo, tal como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Se pueden usar diluyentes similares para hacer tabletas comprimidas. Tanto las tabletas como las cápsulas pueden fabricarse como productos de liberación inmediata o como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de medicamentos durante un período de horas. Las tabletas comprimidas pueden estar recubiertas de azúcar o recubiertas con película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger la tableta de la atmósfera, o recubiertos entéricos para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

Para la administración oral en forma de dosificación líquida, los componentes orales del fármaco se combinan con cualquier vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, como etanol, glicerol, agua y similares. Ejemplos de formas de dosificación líquidas adecuadas incluyen soluciones o suspensiones en agua, grasas y aceites farmacéuticamente aceptables, alcoholes u otros disolventes orgánicos, incluidos ésteres, emulsiones, jarabes o elixires, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de preparaciones de gránulos no efervescentes y efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes. Tales formas de dosificación líquidas pueden contener, por ejemplo, disolventes, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, espesantes y agentes de fusión adecuados.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden contener colorantes y saborizantes para aumentar la aceptación del paciente. En general, agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcar relacionadas y glicoles tal como el propilenglicol o los polietilenglicoles son vehículos adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral contienen preferiblemente una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias reguladoras. Los agentes antioxidantes como el bisulfito de sodio, el sulfito de sodio o el ácido ascórbico, ya sea solos o combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se utilizan ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, como el cloruro de benzalconio, el metilpropilparabeno y el clorobutanol. Los portadores farmacéuticos adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un texto de referencia estándar en este campo.

Los compuestos usados en la presente invención también pueden administrarse en forma intranasal mediante el uso de vehículos intranasales adecuados, o por vía transdérmica, usando aquellas formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Para administrarse en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosis generalmente será continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

Las formas parenterales e intravenosas también pueden incluir minerales y otros materiales para hacerlos compatibles con el tipo de inyección o sistema de administración elegido.

Cada realización divulgada en el presente documento se contempla como aplicable a cada una de las otras realizaciones divulgadas. Por lo tanto, todas las combinaciones de los diversos elementos descritos en este documento están dentro del alcance de la invención.

Detalles experimentales

Materiales y métodos

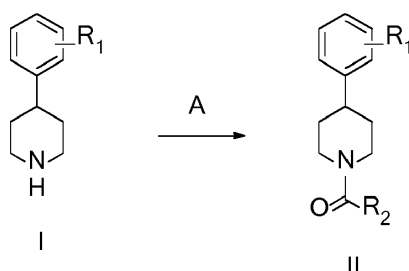
Ensayo TR-FRET para la interacción RBP4-TTR inducida por retinol

La unión de un antagonista de RBP4 deseado desplaza el retinol e induce impedimentos para la interacción RBP4-TTR, lo que da como resultado la disminución de la señal de FRET (Figura 7). En este ensayo se usaron MBP-RBP4 expresados de forma bacteriana y TTR sin etiquetar. Para el uso en el ensayo TR-FRET, el fragmento RBP4 humano marcado con proteína de unión a maltosa (MBP) (aminoácidos 19-201) se expresó en la cepa de E. coli pLysS Gold(DE3) (Stratagene) utilizando el vector pMAL-c4x. Después de la lisis celular, se purificó RBP4 recombinante a partir de la fracción soluble utilizando el sistema ACTA FPLC (GE Healthcare) equipado con los 5 ml de la columna MBP Trap HP. La TTR sin etiquetar humana se adquirió de Calbiochem. La TTR sin etiquetar se marcó directamente con  $\text{Eu}^{3+}$  Cryptate-NHS utilizando el kit de etiquetado de criptato HTRF de CisBio siguiendo las recomendaciones del fabricante. El ensayo HTRF se realizó en placas blancas de bajo volumen de 384 pocillos (Greiner-Bio) en un volumen final de ensayo de 16  $\mu\text{l}$  por pocillo. El regulador de reacción contenía Tris-HCl 10 mM, pH 7,5, DTT 1 mM, NP-40 al 0,05%, Prionex al 0,05%, glicerol al 6% y KF 400 mM. Cada reacción contenía MBP-RBP4 60 nM y TTR-Eu 2 nM junto con 26,7 nM de anticuerpo anti-MBP conjugado con d2 (Cisbio). La titulación de los compuestos de ensayo en este ensayo se realizó en presencia de retinol 1  $\mu\text{M}$ . Todas las reacciones se ensamblaron en la oscuridad bajo luz roja tenue y se incubaron durante la noche a +4  $^{\circ}\text{C}$  envueltos en lámina de aluminio. La señal TR-FRET se midió en el lector de placas multimodo SpectraMax M5e (Dispositivo Molecular). La fluorescencia se excitó a 337 nm y se tomaron dos lecturas por pocillo: Lectura 1 para la transferencia de energía regulada por el tiempo de Eu (K) a d2 (excitación de 337 nm, emisión de 668 nm, retraso de conteo de 75 microsegundos, ventana de conteo de 100 microsegundos) y Lectura 2 para la fluorescencia regulada por el tiempo Eu (K) (excitación de 337 nm, emisión de 620 nm, retardo de conteo 400 microsegundos, ventana de conteo 400 microsegundos). La señal TR-FRET se expresó como la relación de intensidad de fluorescencia:  $\text{Flu}_{665}/\text{Flu}_{620} \times 10,000$ .

Ensayo de unión de proximidad de centelleo RBP4

La RBP4 humana sin etiqueta purificada a partir de orina de pacientes con proteinuria tubular se adquirió de Fitzgerald Industries International. Se biotiniló usando el kit de biotinilación EZ-Link Sulfo-NHS-LC de Pierce siguiendo las recomendaciones del fabricante. Los experimentos de unión se realizaron en placas de 96 pocillos (OptiPlate, PerkinElmer) en un volumen de ensayo final de 100  $\mu\text{l}$  por pocillo en regulador SPA (IX PBS, pH 7,4, EDTA 1 mM, BSA al 0,1%, CHAPS al 0,5%). La mezcla de reacción contenía 3H-retinol 10 nM (48,7 Ci/mmol; PerkinElmer), 0,3 mg / pocillo de perlas de estreptavidina-PVT, RBP4 biotinilado 50 nM y un compuesto de prueba. La unión no específica se determinó en presencia de 20  $\mu\text{M}$  de retinol sin marcar. La mezcla de reacción se ensambló en la oscuridad bajo luz roja tenue. Las placas se sellaron con cinta transparente (TopSeal-A: microplaca de 96 pocillos, PerkinElmer), se envolvieron en una lámina de aluminio y se dejaron equilibrar 6 horas a temperatura ambiente, seguido de una incubación durante toda la noche a +4  $^{\circ}\text{C}$ . Los radioconteos se midieron utilizando un contador TopCount NXT (Packard Instrument Company).

Procedimiento general (GP) para preparar intermedios para la síntesis de compuestos de piperidina



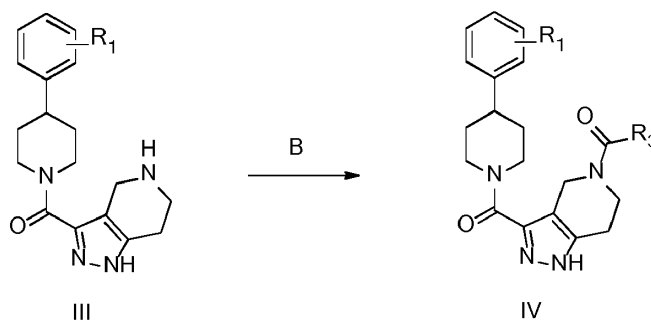
Condiciones: A1) ácido carboxílico, HBTU, Et<sub>3</sub>N, DMF; A2) ácido carboxílico, EDCI, HOBt, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, DMF; A3) cloruro de ácido, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

5 Procedimiento general (GP-A1) para la formación de carboxamida: Una mezcla de amina I (1 equiv), ácido carboxílico deseado (1 equiv), trietilamina (Et<sub>3</sub>N) (3 equiv), y hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU) (1.5 equiv) en DMF (0.25 M) se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó mediante LC-MS. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílica gel (los eluyentes típicos incluían bien sea una mezcla de o hexanos y EtOAc o una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y una mezcla 90:9:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH concentrado) para producir la carboxamida II deseada. La estructura del producto fue verificada por <sup>1</sup>H RMN y por análisis de masas.

15 Procedimiento general (GP-A2) para la formación de carboxamida: Una mezcla de amina I (1 equiv), ácido carboxílico deseado (1 equiv), *N,N*-diisopropiletilamina (*i*-Pr<sub>2</sub>NEt) (3 equiv), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) (1.5 equiv) e hidroxibenzotriazol (HOBt) (1.5 equiv) en DMF (0.25 M) se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó mediante LC-MS. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílica gel (los eluyentes típicos incluían bien sea una mezcla de o hexanos y EtOAc o una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y una mezcla 90:9:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH concentrado) para producir la carboxamida II deseada. La estructura del producto fue verificada por <sup>1</sup>H RMN y por análisis de masas.

20 Procedimiento general (GP-A3) para la formación de carboxamida: Una mezcla de amina I (1 equiv), Et<sub>3</sub>N (3 equiv), y cloruro de ácido (1 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.25 M) se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó por LC-MS. La mezcla se lavó con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílica gel (los eluyentes típicos incluían bien sea una mezcla de o hexanos y EtOAc o una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y una mezcla 90:9:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH concentrado) para producir las carboxamidas II deseadas. La estructura del producto fue verificada por <sup>1</sup>H RMN y por análisis de masas.

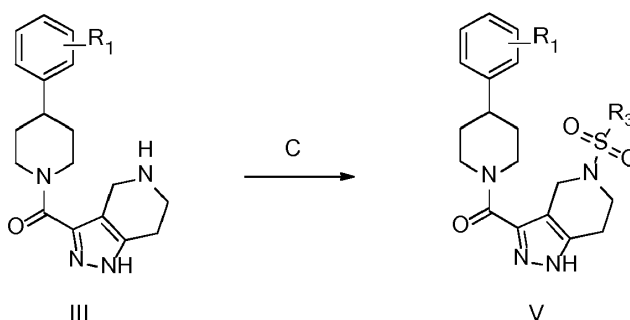
25 Procedimientos generales para preparar (4-fenilpiperidin-1-il)(4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)metanona carboxamidas IV



Condiciones: B) cloruro de ácido, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

30 Procedimiento general (GP-B) para la formación de carboxamida: Una mezcla de amina III (1 equiv), cloruro de ácido deseado (1 equiv) y trietilamina (Et<sub>3</sub>N) (3 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.25 M) se agitó desde 0 °C hasta temperatura ambiente hasta que la reacción se completó por LC-MS. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílica gel (los eluyentes típicos incluían bien sea una mezcla de o hexanos y EtOAc o una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y una mezcla 90:9:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH concentrado) para producir las carboxamidas IV deseadas. La estructura del producto fue verificada por <sup>1</sup>H RMN y por análisis de masas.

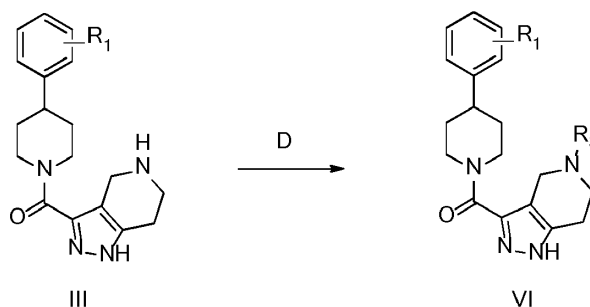
35 Procedimientos generales para preparar (4-fenilpiperidin-1-il)(4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)metanona sulfonamidas V



Condiciones: C) cloruro de sulfonilo, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

5 Procedimiento general (GP-C) para la formación de sulfonamida: Una mezcla de amina III (1 equiv), cloruro de sulfonilo deseado (1 equiv) y *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (3 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.25 M) se agitó desde 0 °C hasta temperatura ambiente hasta que la reacción se completó por LC-MS. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílica gel (los eluyentes típicos incluían bien sea una mezcla de o hexanos y EtOAc o una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y una mezcla 90:9:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH concentrado) para producir las sulfonamidas V deseadas. La estructura del producto fue verificada por <sup>1</sup>H RMN y por análisis de masas.

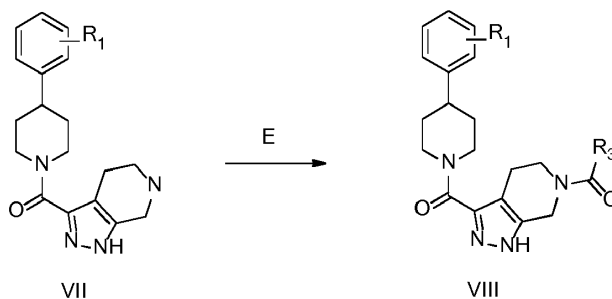
10 Procedimientos generales para preparar (4-fenilpiperidin-1-il)(4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)metanonas VI alquiladas



Condiciones: D) aldehído o cetona, NABH(OAc)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

15 Procedimiento general (GP-D) para la formación de sulfonamida: Una mezcla de amina III (1 equiv), aldehído o cetona deseada (1.5 equiv) y HOAc (6 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.25 M) se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. A esto se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (NaBH(OAc)<sub>3</sub>) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó por LC-MS. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílica gel (los eluyentes típicos incluían bien sea una mezcla de o hexanos y EtOAc o una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y una mezcla 90:9:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH concentrado) para producir las aminas VI deseadas. La estructura del producto fue verificada por <sup>1</sup>H RMN y por análisis de masas.

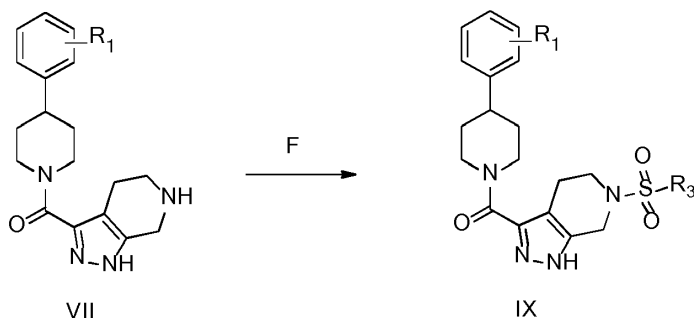
25 Procedimiento general para preparar (4-fenilpiperidin-1-il)(4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)metanona carboxamidas VIII



Condiciones: E) cloruro de ácido, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Procedimiento general (GP-E) para la formación de carboxamida: Una mezcla de amina VII (1 equiv), cloruro de ácido deseado (1 equiv) y trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) (3 equiv) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.25 M) se agitó desde 0 °C hasta temperatura ambiente hasta que la reacción se completó por LC-MS. La mezcla se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$ , salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílica gel (los eluyentes típicos incluían bien sea una mezcla de o hexanos y  $\text{EtOAc}$  o una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y una mezcla 90:9:1 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado) para producir las carboxamidas VIII deseadas. La estructura del producto fue verificada por  $^1\text{H}$  RMN y por análisis de masas.

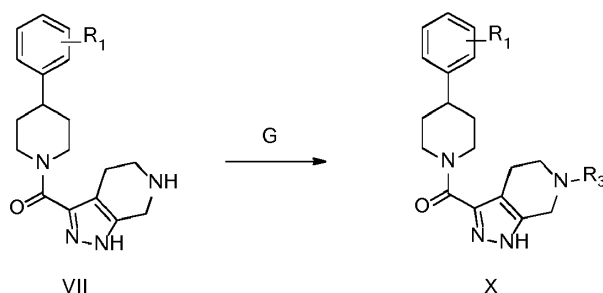
5  
10 Procedimientos generales para preparar (4-fenilpiperidin-1-il)(4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)metanona sulfonamidas IX



Condiciones: F) cloruro de sulfonilo,  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

15  
20 Procedimiento general (GP-F) para la formación de sulfonamida: Una mezcla de amina VII (1 equiv), cloruro de sulfonilo deseado (1 equiv) y  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (3 equiv) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.25 M) se agitó desde 0 °C hasta temperatura ambiente hasta que la reacción se completó por LC-MS. La mezcla se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$ , salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílica gel (los eluyentes típicos incluían bien sea una mezcla de o hexanos y  $\text{EtOAc}$  o una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y una mezcla 90:9:1 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado) para producir las sulfonamidas IX deseadas. La estructura del producto fue verificada por  $^1\text{H}$  RMN y por análisis de masas.

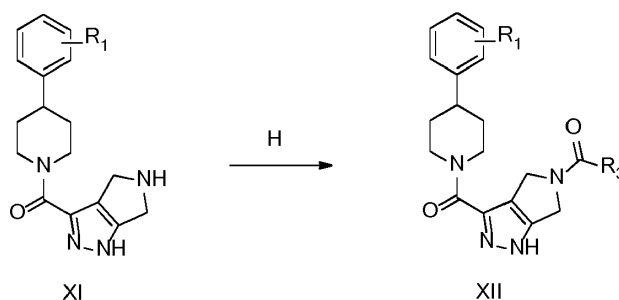
Procedimientos generales para preparar (4-fenilpiperidin-1-il)(9,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,9-c]piridin-3-il)metanonas X alquiladas



Condiciones: G) aldehído o cetona,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

25  
30 Procedimiento general (GP-G) para la formación de sulfonamida: Una mezcla de amina VII (1 equiv), aldehído o cetona deseada (1.5 equiv) y  $\text{HOAc}$  (6 equiv) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.25 M) se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. A esto se agregó triacetoxiborohidruro de sodio ( $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó por LC-MS. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$ , salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílica gel (los eluyentes típicos incluían bien sea una mezcla de o hexanos y  $\text{EtOAc}$  o una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y una mezcla 90:9:1 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado) para producir las aminas X deseadas. La estructura del producto fue verificada por  $^1\text{H}$  RMN y por análisis de masas.

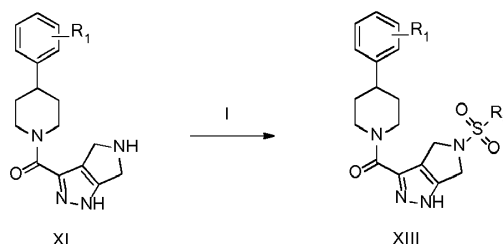
35 Procedimientos generales para preparar (4-fenilpiperidin-1-il)(1,4,5,6-tetrahidropirrol-3-il)pirazol-3-il)metanona carboxamidas XII



Condiciones: H) cloruro de ácido, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

5 Procedimiento general (GP-H) para la formación de carboxamida: Una mezcla de amina XI (1 equiv), cloruro de ácido deseado (1 equiv) y trietilamina (Et<sub>3</sub>N) (3 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.25 M) se agitó desde 0 °C hasta temperatura ambiente hasta que la reacción se completó por LC-MS. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílica gel (los eluyentes típicos incluían bien sea una mezcla de o hexanos y EtOAc o una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y una mezcla 90:9:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH concentrado) para producir las carboxamidas XII deseadas. La estructura del producto fue verificada por <sup>1</sup>H RMN y por análisis de masas.

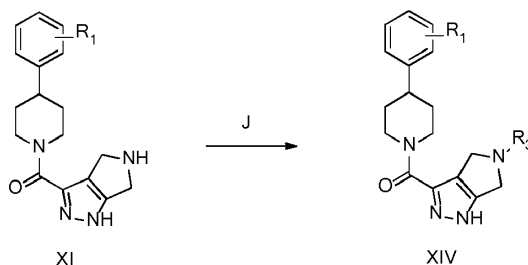
Procedimientos generales para preparar (4-fenilpiperidin-1-il)(1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)metanona sulfonamidas XIII



Condiciones: I) cloruro de sulfonilo, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

15 Procedimiento general (GP-I) para la formación de sulfonamida: Una mezcla de amina XI (1 equiv), cloruro de sulfonilo deseado (1 equiv) y *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (3 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.25 M) se agitó desde 0 °C hasta temperatura ambiente hasta que la reacción se completó por LC-MS. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílica gel (los eluyentes típicos incluían bien sea una mezcla de o hexanos y EtOAc o una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y una mezcla 90:9:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH concentrado) para producir las sulfonamidas XIII deseadas. La estructura del producto fue verificada por <sup>1</sup>H RMN y por análisis de masas.

Procedimientos generales para preparar (4-fenilpiperidin-1-il)(1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)metanona XIV alquilada



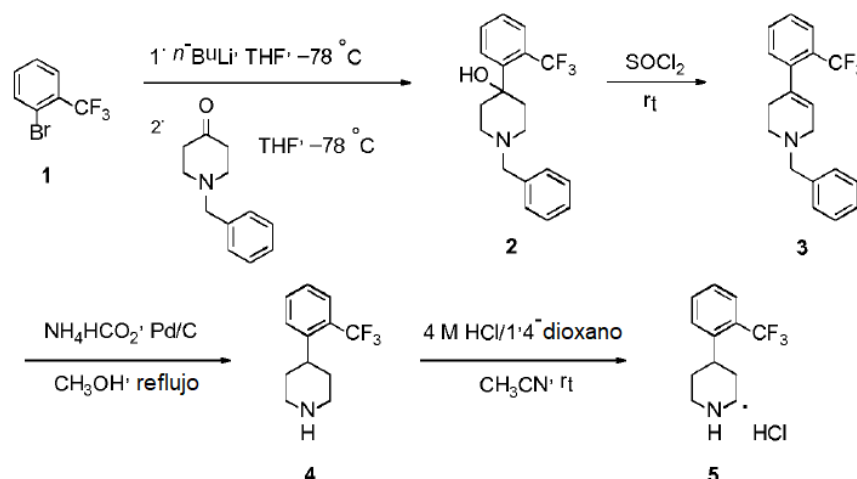
25

Condiciones: J) aldehído o cetona, NaBH(OAc)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

30 Procedimiento general (GP-J) para la formación de sulfonamida: Una mezcla de amina XI (1 equiv), aldehído o cetona deseada (1.5 equiv) y HOAc (6 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.25 M) se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. A esto se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (NaBH(OAc)<sub>3</sub>) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó por LC-MS. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílica gel (los eluyentes

típicos incluían bien sea una mezcla de o hexanos y EtOAc o una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y una mezcla 90:9:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH concentrado) para producir las aminas XIV deseadas. La estructura del producto fue verificada por <sup>1</sup>H RMN y por análisis de masas.

Preparación de clorhidrato de 4-(2-(Trifluorometil)fenil)piperidina (5)



5

Etapa A: A una solución de 1-bromo-2-(trifluorometil)benceno (1, 35.0 g, 156 mmol) en THF (350 mL) se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$  bajo una atmósfera de gas  $\text{N}_2$  lentamente se añadió una solución de n-BuLi (70.4 mL, 2.5 M en THF, 176 mmol) durante un período de 15 minutos. La mezcla agitada a  $-78^\circ\text{C}$  durante 40 minutos, se dejó calentar hasta  $0^\circ\text{C}$  y luego se enfrió de nuevo hasta  $-78^\circ\text{C}$ . A esto se agregó una solución de 1-bencilpiperidin-4-ona (22.1 g, 117 mmol) en THF (80 mL) durante un período de 10 minutos. La mezcla resultante se continuó agitando a  $-78^\circ\text{C}$  durante 2 horas. La reacción se detuvo cuidadosamente con solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (500 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (300 mL). El extracto orgánico se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (Unidad Isco CombiFlash Companion, columna Rediseq 330 g, 0-30% EtOAc en hexanos) para dar 1-bencil-4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ol (2) como un aceite de color amarillo claro (29.2 g, 74%): <sup>1</sup>H RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (d,  $J = 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.36 (m, 5H), 7.31 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.88 (m, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  336 [M + H]<sup>+</sup>.

10

15

Etapa B: Una solución enfriada a  $0^\circ\text{C}$  de 1-bencil-4-(2-(trifluorometil) fenil)piperidin-4-ol (2, 29.2 g, 87.1 mmol) en cloruro de tionilo (60 mL) se agitó durante 2 horas y luego se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 mL). La mezcla se vertió cuidadosamente en una solución de solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (200 mL). La mezcla bifásica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y concentraron. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (unidad Isco CombiFlash Companion, columna Rediseq 330 g, 0-30% EtOAc en hexanos) para dar 1-bencil-4-(2-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (3) como un aceite de color amarillo claro (13.5 g, 49%): <sup>1</sup>H RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63 (d,  $J = 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (m, 1H), 7.39 (m, 5H), 7.28 (m, 2H), 5.56 (s, 1H), .68 (s, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.39 (m, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  318 [M + H]<sup>+</sup>.

20

25

Etapa C: Una mezcla de 1-bencil-4-(2-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (3, 13.6 g, 42.5 mmol), 10% Pd/C (3.0 g), y formiato de amonio (26.8 g, 425 mmol) en  $\text{CH}_3\text{OH}$  (800 mL) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró sobre Celite. El filtrado se concentró y el residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (unidad Isco CombiFlash Companion, columna Rediseq 330 g, 0-10%  $\text{CH}_3\text{OH}$  con 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina (4) como un aceite incoloro (2.0 g, 21%): <sup>1</sup>H RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 (d,  $J = 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.33 (bs, 1H), 1.77 (m, 4H); MS (ESI+)  $m/z$  230 [M + H]<sup>+</sup>.

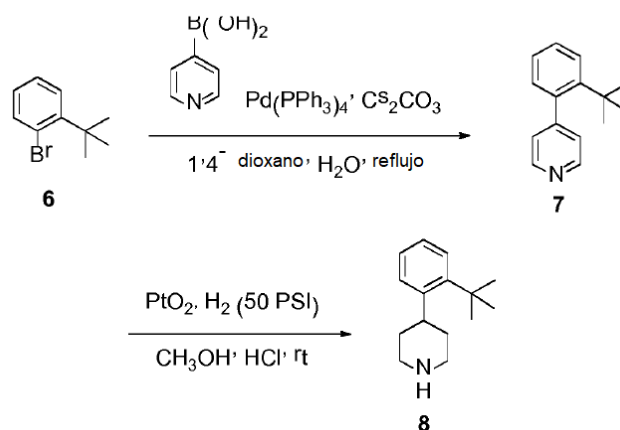
30

Etapa D: A una solución de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina (4, 4.5.6 g, 24.5 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30 mL) se agregó una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (6.1 mL, 24.5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se concentró bajo presión reducida para dar clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina como un sólido blanco (6.4 g, >99%): MS (ESI+)  $m/z$  230 [M + H]<sup>+</sup>.

35

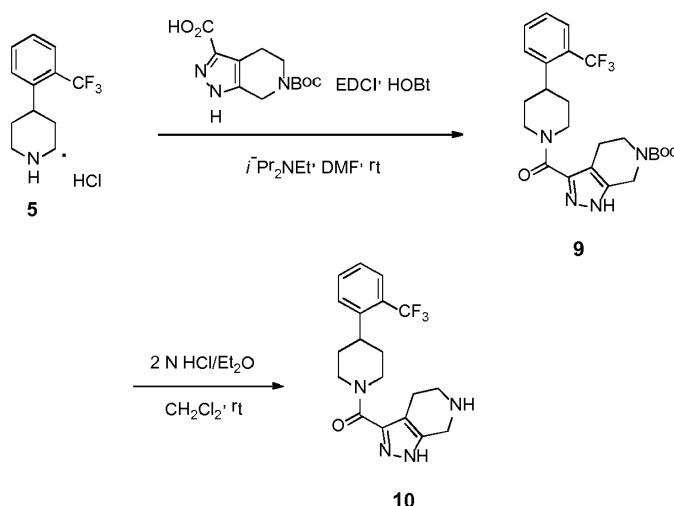
Preparación de 4-(2-(Tert-butil)fenil)piperidina (8)





- Etapa A: Una mezcla de 1-bromo-2-(*tert*-butil)benzene (6, 445 mg, 2.09 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (514 mg, 4.18 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0 g, 6.27 mmol), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (121 mg, 0.105 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y H<sub>2</sub>O (3 mL) se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (unidad Isco CombiFlash Companion, columna Rediseq 40 g, 0-20% EtOAc en hexanos) para dar 4-(2-(*tert*-butil)fenil)piridina (7) como un sólido blanco (428 mg, 97%): <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 1.6Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.26 (m, 3H), 6.90 (m, 1H), 1.20 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 212 [M + H]<sup>+</sup>.
- Etapa B: Una mezcla de 4-(2-(*tert*-butil)fenil)piridina (7, 428 mg, 2.30 mmol) y PtO<sub>2</sub> (70 mg) en CH<sub>3</sub>OH (20 mL) y HCl concentrado (0.2 mL) se sometió a una atmósfera de gas H<sub>2</sub> a una presión de 50 PSI durante 48 horas. La mezcla se diluyó con CH<sub>3</sub>OH y se filtró sobre Celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (unidad Isco CombiFlash Companion, columna Rediseq 12 g, 0-5% CH<sub>3</sub>OH con 1% NH<sub>4</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) a 4-(2-(*tert*-butil)fenil)piperidina (8) como un sólido blanco (60 mg, 13%): <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 3.35 (m, 3H), 2.77 (m 2H), 1.82 (m, 4H), 1.42 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 218 [M + H]<sup>+</sup>.

Preparación de (4,5,6,7-Tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona (10)

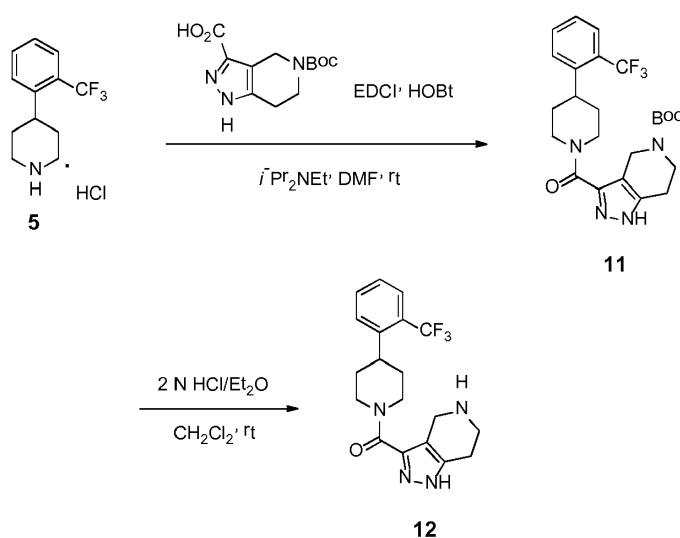


- Etapa A: A una solución de clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina (5, 0.228 g, 0.861 mmol), ácido 6-(*tert*-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-carboxílico (0.230 g, 0.861 mmol), y *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.49 mL, 2.81 mmol) en DMF (16 mL) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió EDCI (0.215 g, 1.12 mmol) y HOBt (0.151 g, 1.12 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (80 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con H<sub>2</sub>O (50 mL). La purificación del sólido obtenido por cromatografía de columna instantánea (unidad Rf Isco CombiFlash, columna Rediseq 24 g, 0% a 6% CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con 0.01%NH<sub>4</sub>OH) dio *tert*-butil 3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6(7H)-carboxilato como una película blanca (9, 0.242 g, 58%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.97 (s, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 1H), 5.28-5.16 (m, 1H), 4.74-4.61 (m, 1H), 4.51-4.36

(m, 2H), 3.66-3.50 (m, 2H), 3.23-3.04 (m, 2H), 2.85-2.61 (m, 3H), 1.83-1.61 (m, 4H), 1.42 (s, 9H); ESI MS  $m/z$  479 [M + H]<sup>+</sup>.

5 Etapa B: A una suspensión de *tert*-butil 3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-carboxilato (9, 0.240 g, 0.502 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) se añadió una solución de HCl 2 N en Et<sub>2</sub>O (3 mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregaron unos 3 mL adicionales de una solución de HCl 2n en Et<sub>2</sub>O seguido por CH<sub>3</sub>OH (3 mL). La suspensión resultante se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con Et<sub>2</sub>O (30 mL) y los sólidos se obtuvieron por filtración. Los sólidos se disolvieron parcialmente en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) y se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 mL). La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blancuzco (10, 0.176 g, 92%): <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.75 (br s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 5.16-4.94 (m, 1H), 4.77-4.56 (m, 1H), 3.83-3.62 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.95-2.66 (m, 3H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.36-2.15 (m, 1H), 1.86-1.58 (m, 4H); ESI MS  $m/z$  379 [M + H]<sup>+</sup>.

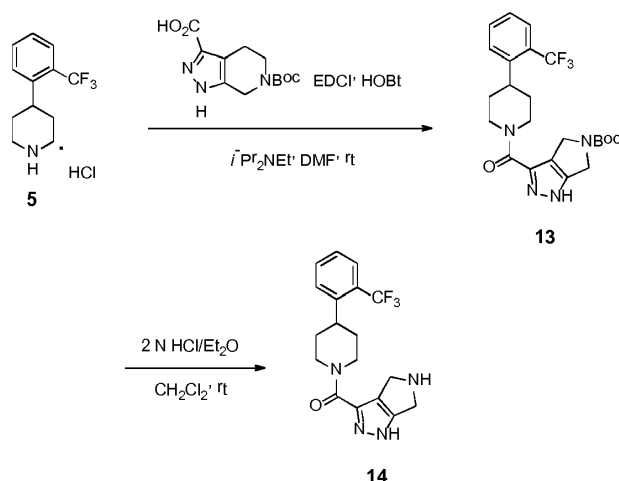
Preparación de (4,5,6,7-Tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona (12)



15 Etapa A: A una solución de clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina (5, 0.230 g, 0.868 mmol), ácido 5-(*tert*-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico (0.235 g, 0.868 mmol), y *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.5 mL, 2.81 mmol) en DMF (16 mL) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se agregó EDCI (0.215 g, 1.12 mmol) y HOBT (0.151 g, 1.12 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (80 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con H<sub>2</sub>O (50 mL). La purificación del sólido obtenido por cromatografía de columna instantánea (unidad Rf Isco CombiFlash, columna Rediseq 24 g, 0% a 6% CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con 0.01%NH<sub>4</sub>OH) dio *tert*-butil 3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato como una película blanca (11, 0.230 g, 52%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.00 (s, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 1H), 5.30-5.18 (m, 1H), 4.77-4.64 (m, 1H), 4.53-4.39 (m, 2H), 3.69-3.49 (m, 2H), 3.22-3.10 (m, 2H), 2.89-2.64 (m, 3H), 1.83-1.61 (m, 4H), 1.42 (s, 9H); ESI MS  $m/z$  479 [M + H]<sup>+</sup>.

20 Etapa B: A una solución de *tert*-butil 3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato (11, 0.600 g, 1.25 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) se agregó ácido trifluoroacético (TFA) (2 mL). La mezcla se concentró bajo presión reducida y se co-evaporó además con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 mL) y CH<sub>3</sub>CN (3 × 10 mL). El residuo resultante se suspendió en CH<sub>3</sub>OH (50 mL) y luego se agregó HCl 1N (10 mL). La solución resultante se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se suspendió nuevamente en CH<sub>3</sub>OH (50 mL) y luego se agregó HCl 1N (10 mL). La solución resultante se concentró bajo presión reducida y el sólido obtenido se trituró con CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>3</sub>CN para dar (4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (12, 0.332 g, 59%); p.f. = 270-272 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.26 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 5.28 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.38 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.20-3.11 (m, 2H), 2.95 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.85-1.63 (m, 4H); MS (APCI+)  $m/z$  379 [M+H]<sup>+</sup>.

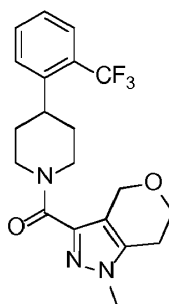
Preparación de (1,4,5,6-Tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona (14)



5 Etapa A: Una mezcla de ácido 5-(tert-butoxicarbonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-carboxílico (0.286 g, 1.13 mmol), clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina (5,0.300 g, 1.13 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (1.00 g, 2.26 mmol), y *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.438 g, 3.39 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se vertió en H<sub>2</sub>O. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 × 100 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-70% EtOAc en hexanos) para dar tert-butil 3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-4,6-dihidropirrol [3,4-*c*]pirazol-5(1*H*)-carboxilato como un sólido blanco (13, 0.560 g, 100%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.55-7.30 (m, 3H), 4.79-3.89 (m, 6H), 3.24-2.90 (m, 3H), 1.97-1.72 (m, 4H), 1.51 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 465 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Etapa B: A una solución de tert-butil 3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-4,6-dihidropirrol [3,4-*c*]pirazol-5(1*H*)-carboxilato (0.560 g, 1.21 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) se añadió una solución de HCl 2 N en Et<sub>2</sub>O (6 mL). La mezcla se agitó durante 24 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a partición entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y NaHCO<sub>3</sub> saturado. La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentraron bajo presión reducida para dar (1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-*c*]pirazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (14, 0.358 g, 81%), que se usó como en la siguiente Etapa.

**Ejemplo 1:** Preparación de (1-Metil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-*c*]pirazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona

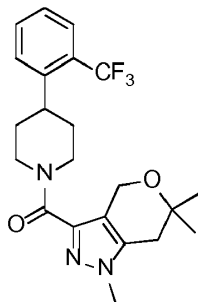


20 Etapa A: A una solución de dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (1.57 g, 15.7 mmol) en tolueno (8 mL) se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF, 16.5 mL, 16.5 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 minutos. Se agregó entonces 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (1.06 g, 7.80 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos. Se agregó una solución de HOAc (1.3 mL) en H<sub>2</sub>O (12 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-40% EtOAc en hexanos) para dar un aceite de color amarillo claro. El material se disolvió en EtOH (10 mL). Se agregó metilhidrazina (0.115 mg, 2.50 mmol). La solución se calentó a 75 °C durante 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-40% EtOAc en hexanos) para dar 1-metil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-*c*]pirazol-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco (0.264 g, 50%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.82 (s, 2H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 211 [M+H]<sup>+</sup>.

35 Etapa B: A una solución de 1-metil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-*c*]pirazol-3-carboxilato de etilo (0.186 g, 0.885 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (2 mL) y THF (2 mL) se agregó NaOH 2 N acuoso (2 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O (25 mL), y se acidificó con HCl 2 N hasta pH 5. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 30 mL). Los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron bajo

presión reducida para dar un sólido blanco (0.093 g, 57%). Una mezcla de este material (0.031 g, 0.170 mmol), 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina (5, 0.039 g, 0.170 mmol), EDCI (0.039 g, 0.204 mmol), HOBt (0.028 g, 0.204 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.072 mL, 0.510 mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-4% CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con 0.05% NH<sub>4</sub>OH) para dar (1-metil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il) metanona como un sólido blanco (0.060 g, 90%): p.f. 44-46 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.88 (m, 3H), 3.95 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.85-2.69 (m, 3H), 1.86-1.70 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 394 [M+H]<sup>+</sup>.

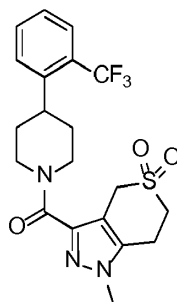
**Ejemplo 2:** Preparación de (4-(2-(Trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)(1,6,6-trimetil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-il)metanona



Etapa A: A una solución de 2,2-dimetildihidro-2H-pirano-4(3H)-ona (1.00 g, 7.80 mmol) en tolueno (6 mL) se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF, 8.19 mL, 8.19 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 minutos seguido por adición de 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (1.06 g, 7.80 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos seguido por adición de HOAc (0.64 mL) en H<sub>2</sub>O (8 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-40% EtOAc en hexanos) para dar un aceite de color amarillo. El material se disolvió en EtOH (10 mL). Se agregó metilhidrazina (0.103 mg, 2.23 mmol). La solución se calentó a 75 °C durante 1.5 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-40% EtOAc en hexanos) para dar 1,6,6-trimetil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo como un aceite espeso (0.135 g, 38%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.80 (s, 2H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.63 (s, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.30 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 239 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa B: A una solución de 1,6,6-trimetil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (0.118 g, 0.521 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (2 mL) y THF (2 mL) se agregó NaOH 2 N acuoso (2 mL). La mezcla se agitó durante 3 horas y se diluyó con H<sub>2</sub>O y se acidificó hasta pH 5 con HCl 2 N. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y el extracto orgánico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró bajo presión reducida para dar un sólido blanco (0.085 g, 71%). Una mezcla de este material, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil) fenil)piperidina (5, 0.090 g, 0.338 mmol), EDCI (0.049 g, 0.257 mmol), HOBt (0.035 g, 0.257 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.090 mL, 0.642 mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-4% CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar (4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)(1,6,6-trimetil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-il)metanona como un sólido blanco (0.078 g, 86%): p.f. 58-64 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.26-3.07 (m, 3H), 2.65 (s, 2H), 1.92-1.69 (m, 6H), 1.31 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 422 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 3:** Preparación de (1-metil-5,5-dioxido-1,4,6,7-tetrahidrotiopirano[4,3-c]pirazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



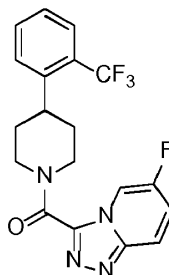
Etapa A: A una solución de dihidro-2H-tiopirano-4(3H)-ona (1.00 g, 8.61 mmol) en tolueno (4 mL) se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF, 8.61 mL, 8.61 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 minutos. Se agregó entonces 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (1.18 g, 8.61 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos seguido por adición de una solución de HOAc (0.6 mL) en H<sub>2</sub>O (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (20 mL) y el extracto orgánico se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-40% EtOAc en hexanos) para dar un aceite de color

amarillo. El material se disolvió en EtOH (20 mL). Se agregó metilhidrazina (0.202 mg, 4.39 mmol). La solución se calentó a 75 °C durante 3 horas luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-30% EtOAc en hexanos) para dar 1-metil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo como un aceite espeso (0.093 g, 5%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 2.98-2.86 (m, 4H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 227 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa B: A una solución de 1-metil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (0.118 g, 0.521 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (2 mL) y THF (2 mL) se agregó NaOH 2 N acuoso (2 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O (5 mL), y se acidificó hasta pH 5 con 1 N HCl. Se formó un precipitado y se recogió por filtración y se secó *en vacuo* (0.073 g, 71%). Una mezcla de este material, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina (5, 0.090 g, 0.338 mmol), EDCI (0.078 g, 0.406 mmol), HOBt (0.055 g, 0.406 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.142 mL, 1.01 mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-4% CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar (1-metil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-il) (4-(2-(trifluorometil) fenil)piperidin-1-il)metanona como un aceite espeso (0.102 g, 74%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.40-7.29 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 3.91-2.91 (m, 13H), 1.96-1.49 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 410 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa C: A una solución de (1-metil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona (0.102 g, 0.249 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (15 mL) y H<sub>2</sub>O (8 mL) se agregó Oxona (0.612 g, 0.996 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas, se vertió en NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-4% CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar (1-metil-5,5-dioxido-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.103 g, 93%): p.f. 232-234 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.34 (m, 2H), 4.84 (br s, H), 4.15-3.84 (m, 6H), 3.35-2.98 (m, 7H), 2.00-1.54 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 442 [M+H]<sup>+</sup>.

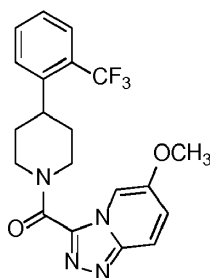
**Ejemplo 4:** Preparación de (6-Fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



Etapa A: Una solución de 5-fluoro-2-hidrazinilpiridina (0.460 g, 3.62 mmol) y 2-oxoacetato de etilo (50% en tolueno, 0.739 g, 3.62 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (20 mL) se calentó a 60 °C durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). Se agregó PhI(OAc)<sub>2</sub> (1.28 g, 3.98 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-80% EtOAc en hexanos) para dar 6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido blancuzco (0.331 g, 43%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.18 (m, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 4.60 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.52 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 210 [M+H]<sup>+</sup>.

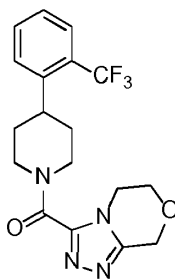
Etapa B: A una solución de 6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato de etilo (0.100 g, 0.478 mmol) en THF (5 mL) se agregó una solución de hidrato de LiOH (0.040 g, 0.956 mmol) en H<sub>2</sub>O (2 mL). La mezcla se agitó durante 20 minutos y luego se acidificó hasta pH 6 con HCl 2 N seguido por concentración subsecuente bajo presión reducida. El residuo resultante se añadió a una mezcla de clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina (5, 0.127 g, 0.478 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (0.423 g, 0.956 mmol), *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.185 g, 1.43 mmol) en DMF (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se vertió en H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 × 30 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-50% EtOAc en hexanos) y se secó por congelación para dar (6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.101 g, 53%): p.f. 168-170 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.18 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.55-7.30 (m, 4H), 5.76 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.03-1.76 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 393 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 5:** Preparación de (6-Metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



- 5 Etapa A: Una solución de 2-hidrazinil-5-metoxipiridina (0.674 g, 4.84 mmol) y 2-oxoacetato de etilo (50% en tolueno, 0.988 g, 4.84 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (25 mL) se calentó a 60 °C durante 1 hora, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) y se agregó PhI(OAc)<sub>2</sub> (1.71 g, 5.32 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-80% EtOAc en hexanos) para dar 6-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido blancuzco (0.937 g, 87%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (dd, *J* = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 9.8, 0.7 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 9.8, 2.3 Hz, 1H), 4.58 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.52 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 222 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10 Etapa B: A una solución de 6-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato de etilo (0.060 g, 0.271 mmol) en THF (5 mL) se agregó una solución de hidrato de LiOH (0.034 g, 0.813 mmol) en H<sub>2</sub>O (3 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora, se acidificó hasta pH 6 con HCl 2 N, seguido por concentración bajo presión reducida. El residuo se añadió a una mezcla de clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina (5, 0.072 g, 0.271 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (0.240 g, 0.542 mmol), y *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.105 g, 0.813 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se vertió en H<sub>2</sub>O. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 × 30 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-50% EtOAc en hexanos) y se secó por congelación para dar (6-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.094 g, 85%): p.f. 152-154 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.70 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 9.9, 1.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.55-7.44 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 5.76 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.39-3.29 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.03-1.77 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 405 [M+H]<sup>+</sup>.
- 15
- 20

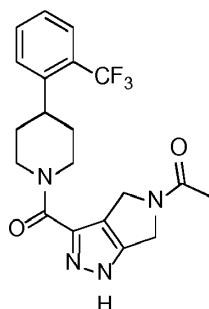
**Ejemplo 6:** Preparación de (6,8-Dihidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



- 25 Etapa A: A una solución de morfolin-3-ona (0.442 g, 4.37 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) se agregó tetrafluoroborato de trimetiloxonio (0.711 g, 4.81 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se agregó a una solución de 2-hidrazinil-2-oxoacetato de etilo (0.577 g, 4.37 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (25 mL) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a partición entre NH<sub>4</sub>Cl saturado acuoso y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-100% EtOAc en hexanos con 0.05% NH<sub>4</sub>OH) para dar 6,8-dihidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*c*][1,4]oxazine-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco (0.200 g, 23%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.04 (s, 2H), 4.49 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.41 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 1.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 198 [M+H]<sup>+</sup>.
- 30
- 35 Etapa B: A una solución de 6,8-dihidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*c*][1,4]oxazine-3-carboxilato de etilo (0.072 g, 0.365 mmol) en THF (3 mL) se agregó una solución de monohidrato de LiOH (0.031 g, 0.730 mmol) en H<sub>2</sub>O (2 mL). La mezcla se agitó durante 20 minutos y luego se acidificó hasta pH 6 con HCl 2 N, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se añadió a una mezcla de clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina (5, 0.097 g, 0.365 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (0.323 g, 0.730 mmol), y *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.142 g, 1.10 mmol) en DMF (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se vertió en H<sub>2</sub>O y subsecuentemente se extrajo con EtOAc (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 × 30 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía por columna en
- 40

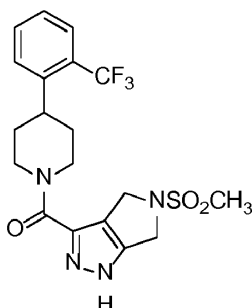
fase reversa (10-50% CH<sub>3</sub>CN en H<sub>2</sub>O) y se secó por congelación para dar (6-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)((3aR,5r,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)metanona como un sólido blancuzco (0.062 g, 44%): p.f. 202-203 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.54-4.47 (m, 2H), 4.38-4.27 (m, 2H), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.91-3.74 (m, 2H), 3.62-3.50 (m, 1H), 3.01-2.80 (m, 2H), 2.44-2.32 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 407 (M+H); HPLC >99% de pureza (método C). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.44-5.39 (m, 1H), 5.09-4.98 (m, 2H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.11-3.98 (m, 2H), 3.30-3.21 (m, 2H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.031.71 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 381 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 7:** Preparación de 1-(3-(4-(2-(Trifluorometil)fenil) piperidin-1-carbonil)pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)etanona



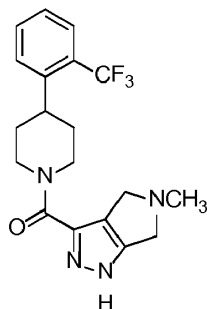
Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-H, (1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil) piperidin-1-il)metanona (14) y cloruro de acetilo se convirtieron a 1-(3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)pirrolo [3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)etanona como un sólido blanco (0.043 g, 48%): p.f. 186-192 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 4.91-4.55 (m, 5H), 4.21 (m, 1H), 3.41-2.92 (m, 3H), 2.17 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 1.98-1.76 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 407 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 8:** Preparación de (5-(Metilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil) piperidin-1-il)metanona



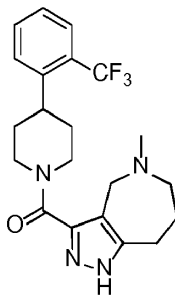
Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-I, (1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil) piperidin-1-il)metanona (14) y cloruro de metanosulfonilo se convirtieron a (5-(metilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il) metanona como un sólido blanco (0.053 g, 54%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 4.82-4.09 (m, 6H), 3.30-2.22 (m, 2H), 3.93 (m, 4H), 2.05-1.74 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 443 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 9:** Preparación de (5-Metil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-J, (1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona (14) y formaldehído se convirtieron a (5-metil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.060 g, 57%):  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.54 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.83 (s, 4H), 3.28-2.88 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.01-1.77 (m, 4H); MS (ESI+)  $m/z$  379 [M+H] $^+$ .

**Ejemplo 10:** Preparación de (5-Metil-1,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[4,3-c]azepin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



Etapa A: A una solución de 4-oxoazepan-1-carboxilato de tert-butilo (0.300 g, 1.41 mmol) en THF (10 mL) se agregó bis(trimetilsilil)amida (1 M THF, 1.55 mL, 1.55 mmol) durante 10 min a  $-78$  °C y la mezcla se agitó durante 1 hora a esta temperatura. Se agregó entonces oxalato de dietilo (0.206 g, 1.41 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas adicionales a  $-78$  °C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, y se detuvo con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado acuoso. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y el extracto se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-40% EtOAc en hexanos) para dar *tert*-butil 3-(2-etoxi-2-oxoacetil)-4-oxoazepan-1-carboxilato como un aceite (0.144 g, 32%):  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.66 (s, 1H), 4.45-4.32 (m, 4H), 3.61 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.45-1.37 (m, 12H); MS (ESI+)  $m/z$  214 [M-CO<sub>2</sub>C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+H].

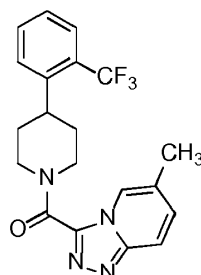
Etapa B: A una solución de *tert*-butil 3-(2-etoxi-2-oxoacetil)-4-oxoazepan-1-carboxilato (0.144 g, 0.460 mmol) en THF (3 mL) se agregó una solución de hidrazina en THF (1 M, 2.3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-10%  $\text{CH}_3\text{OH}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar 4,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-c]azepin-3,5(1H)-dicarboxilato de 5-*tert*-butil 3-etilo como un aceite espeso (0.100 g, 70%): MS (ESI+)  $m/z$  254 [M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+H].

Etapa C: A una solución de 4,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-c]azepin-3,5(1H)-dicarboxilato de 5-*tert*-butil 3-etilo (0.100 g, 0.323 mmol) en THF (3 mL) y  $\text{CH}_3\text{OH}$  (0.5 mL) se agregó una solución de monohidrato de LiOH (0.067 g, 1.62 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se acidificó hasta pH 6 con HCl 2 N. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se añadió a una mezcla de clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina (5, 0.086 g, 0.323 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (0.286 g, 0.969 mmol), y *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 0.969 mmol) en DMF (3mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas y se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con EtOAc (30 mL). El extracto se lavó con salmuera (2 x 30 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-100% EtOAc en hexanos) para dar 3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-c]azepin-5(1H)-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite espeso (0.054 g, 34%): MS (ESI+)  $m/z$  493 [M+H] $^+$ .

Etapa D: A una solución de 3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-c]azepin-5(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (0.054 g, 0.110 mmol) en  $\text{CH}_3\text{OH}$  (10 mL) se agregó una solución 2 N de HCl en Et<sub>2</sub>O (5 mL). La reacción se agitó durante 6 horas y se concentró bajo presión reducida. El material se disolvió en  $\text{CH}_3\text{OH}$  (3 mL) y se agregó formaldehído acuoso (37% de solución en  $\text{H}_2\text{O}$ , 0.011 mL, 0.132 mmol), seguido por  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0.047 g, 0.22 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos, y subsecuentemente se vertió en  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía por cromatografía en fase reversa (0-50%  $\text{CH}_3\text{CN}$  en  $\text{H}_2\text{O}$ ) y se secó por congelación para dar (5-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[4,3-c]azepin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.034 g, 76%): p.f.  $75-85$  °C;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.51 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.84-4.51 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.25-2.80 (m, 7H), 2.42 (s, 3H), 1.90-1.74 (m, 7H); MS (ESI+)  $m/z$  407 [M+H] $^+$ .

**Ejemplo 11:** Preparación de (6-Metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona

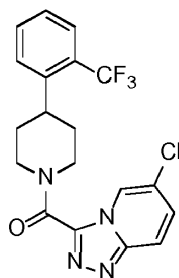




Etapa A: A una mezcla de 6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato de sodio (0.250 g, 0.947 mmol) y CH<sub>3</sub>OH (5 mL) se agregó HCl acuoso (3 N, 0.32 mL). La mezcla se agitó durante 5 minutos y se concentró bajo presión reducida. El residuo se añadió a una mezcla de clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina (5, 0.252 g, 0.947 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (0.838 g, 1.89 mmol), y *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.49 mL, 2.84 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla se agitó durante 16 horas y luego se vertió en H<sub>2</sub>O. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (80 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 × 80 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-50% EtOAc en hexanos) para dar (6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido de color amarillo claro (0.240 g, 56%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.38 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.55-7.43 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.73-5.68 (m, 1H), 5.00-4.95 (m, 1H), 3.40-3.28 (m, 2H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.01-1.81 (m, 4H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 455 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa B: A una mezcla de (6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona (0.064 g, 0.141 mmol), Fe(acac)<sub>3</sub> (0.005 g, 0.0141 mmol), NMP (0.05 mmol), y THF (1 mL) se agregó CH<sub>3</sub>MgBr (solución de 1.4 M en THF/tolueno, 0.15 mL, 0.212 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se agregó solución adicional de CH<sub>3</sub>MgBr (solución de 1.4 M en THF/tolueno, 0.15 mL, 0.212 mmol) y la mezcla se agitó durante una 1 hora adicional. Se agregó entonces HCl 2 N (0.5 mL) y la mezcla se vertió en NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-70% EtOAc en hexanos) y se secó por congelación para dar (6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.044 g, 80%): p.f. 145-147 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.92 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.55-7.44 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 2H), 5.70-5.65 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.38-3.28 (m, 2H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.07-1.67 (m, 4H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 389 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 12:** Preparación de (6-Cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona

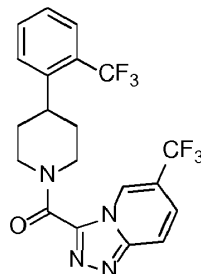


Etapa A: Una solución de 5-cloro-2-hidrazinilpiridina (1.19 g, 8.29 mmol) y 2-oxoacetato de etilo (50% en tolueno, 1.70 g, 8.29 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (30 mL) se calentó a 60 °C durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) y se agregó PhI(OAc)<sub>2</sub> (2.67 g, 8.29 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-50% EtOAc en hexanos) para dar 6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido de color amarillo (1.61 g, 86%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.26 (m, 1H), 7.93 (dd, *J* = 9.7, 0.9 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 9.7, 1.9 Hz, 1H), 4.60 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.52 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Etapa B: A una solución de 6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato de etilo (0.058 g, 0.257 mmol) en THF (4 mL) se agregó una solución de monohidrato de LiOH (0.032 g, 0.771 mmol) en H<sub>2</sub>O (2 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se acidificó hasta pH 6 con HCl 2 N. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se agregó a un separado de mezcla de clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina (5, 0.068 g, 0.257 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (0.227 g, 0.514 mmol), y *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.100 g, 0.771 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se vertió en H<sub>2</sub>O. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 × 30 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-40% EtOAc en hexanos) y se secó por congelación para dar (6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.036 g, 34%): p.f. 158-160 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.27 (m, 1H), 7.84

(m, 1H), 7.66 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.55-7.30 (m, 4H), 5.73-5.68 (m, 1H), 5.00-4.94 (m, 1H), 3.39-3.28 (m, 2H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.04-1.76 (m, 4H); MS (ESI+)  $m/z$  409  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 13:** Preparación de (6-(Trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



5

Etapa A: Una solución de 2-hidrazinil-5-(trifluorometil)piridina (0.525 g, 2.96 mmol) y 2-oxoacetato de etilo (50% en tolueno, 0.604 g, 2.96 mmol) en  $CH_3OH$  (20 mL) se calentó a 60 °C durante 1 hora, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en  $CH_2Cl_2$  (20 mL) al que se agregó  $PhI(OAc)_2$  (0.953 g, 2.96 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-50% EtOAc en hexanos) para dar 6-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido de color amarillo (0.626 g, 81%):  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.57 (m, 1H), 8.08 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J = 9.6, 1.6$  Hz, 1H), 4.62 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.53 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

10

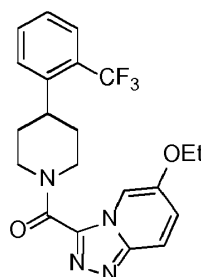
Etapa B: A una solución de 6-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato de etilo (0.067 g, 0.259 mmol) en THF (3 mL) se agregó una solución de monohidrato de LiOH (0.033 g, 0.777 mmol) en  $H_2O$  (1 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos y luego se acidificó hasta pH 6 con HCl 2 N y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se añadió a una mezcla de clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina (5, 0.069 g, 0.259 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (0.228 g, 0.516 mmol), y  $i-Pr_2NEt$  (0.100 g, 0.777 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se vertió en  $H_2O$ . La mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (2  $\times$  30 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-40% EtOAc en hexanos) y se secó por congelación para dar (6-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.042 g, 36%): p.f. 144-146 °C;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.60 (m, 1H), 8.00 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.59-7.43 (m, 3H), 7.33 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.73-5.68 (m, 1H), 5.01-4.96 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 2H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.06-1.78 (m, 4H); MS (ESI+)  $m/z$  443  $[M+H]^+$ .

15

20

25

**Ejemplo 14:** Preparación de (6-Etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



30

35

Etapa A: Una solución de 5-etoxi-2-hidrazinilpiridina (0.460 g, 3.00 mmol) y 2-oxoacetato de etilo (50% en tolueno, 0.613 g, 3.00 mmol) en  $CH_3OH$  (20 mL) se calentó a 60 °C durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en  $CH_2Cl_2$  (20 mL). Se agregó  $PhI(OAc)_2$  (1.06 g, 3.30 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-80% EtOAc en hexanos) para dar 6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido de color amarillo (0.620 g, 87%):  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.67 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J = 9.8, 0.7$  Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J = 9.8, 2.2$  Hz, 1H), 4.57 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.10 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.54-1.48 (m, 6H); MS (ESI+)  $m/z$  236  $[M+H]^+$ .

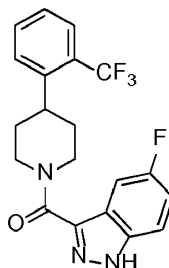
40

Etapa B: A una solución de 6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato de etilo (0.072 g, 0.306 mmol) en THF (3 mL) se agregó una solución de hidrato de hidróxido de litio (0.038 g, 0.918 mmol) en  $H_2O$  (1 mL). La mezcla se agitó durante 30 min, se acidificó hasta pH 6 con HCl 2 N y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se agregó a una mezcla de clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina (5, 0.081 g, 0.306 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (0.271 g, 0.612 mmol), y  $i-Pr_2NEt$  (0.119 g, 0.918 mmol) en DMF (2

mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se vertió en H<sub>2</sub>O. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 × 30 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-30% EtOAc en hexanos) y se secó por congelación para dar (6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blancuzco (0.068 g, 53%): p.f. 113-115 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.54-7.44 (m, 2H), 7.34-7.19 (m, 2H), 5.78-5.73 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.12-4.04 (m, 2H), 3.37-2.29 (m, 2H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.03-1.76 (m, 4H), 1.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 419 [M+H]<sup>+</sup>.

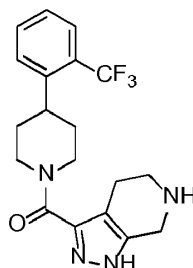
5

**Ejemplo 15:** Preparación de (5-Fluoro-1*H*-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



10 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 5-fluoro-1*H*-indazol-3-carboxílico se convirtieron a (5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.087 g, 51%): p.f. 188-190 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.64 (s, 1H), 7.73-7.59 (m, 5H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 5.08-4.99 (m, 1H), 4.83-4.74 (m, 1H), 3.29-3.13 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 1H), 1.86-1.71 (m, 4H); ESI MS *m/z* 392 [M + H]<sup>+</sup>.

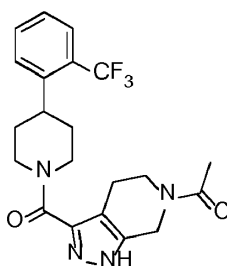
15 **Ejemplo 16:** Preparación de clorhidrato de (4,5,6,7-Tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



20 Etapa A: A una solución de (4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona (6,0.045 g, 0.12 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (1.0 mL) se agregó HCl (2*N* en Et<sub>2</sub>O, 0.060 mL, 0.12 mmol) la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O (20 ml) y los sólidos se recolectaron por filtración para proporcionar clorhidrato de (4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (10, 0.031 g, 63%): p.f. 272-278 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.32 (s, 1H), 9.47 (s, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 1H), 5.32-5.27 (m, 1H), 4.72-4.64 (m, 1H), 4.27-4.16 (m, 2H), 3.35 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.24-3.20 (m, 2H), 2.96 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.86-2.75 (m, 1H), 1.82-1.63 (m, 4H); ESI MS *m/z* 379 [M + H]<sup>+</sup>.

25

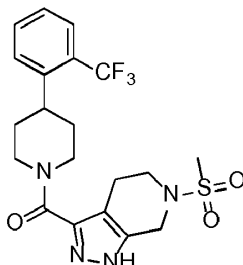
**Ejemplo 17:** Preparación de 1-(3-(4-(2-(Trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6(1*H*)-il)etanona



30 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-E, (4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona y cloruro de acetilo se convirtieron a 1-(3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6(7*H*)-il)etanona como un sólido blanco (0.032 g, 71%): p.f. 202-209 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.99-12.91 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.65-

7.60 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 1H), 5.31-5.12 (m, 1H), 4.47-4.46 (m, 3H), 3.80-3.61 (m, 2H), 3.20-3.09 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.65 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 2.11-2.05 (m, 3H), 1.82-1.65 (m, 4H); ESI MS  $m/z$  421 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 18:** Preparación de (6-(Metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona

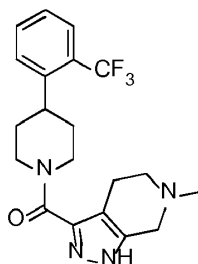


5

Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-F, (4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il) (4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona y cloruro de metanosulfonilo se convirtieron a (6-(metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.034 g, 70%): p.f. 242-245 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.03 (s, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 5.30-5.21 (m, 1H), 4.72-4.64 (m, 1H), 4.43-4.27 (m, 2H), 3.51-3.41 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.86-2.75 (m, 3H), 1.81-1.64 (m, 4H); ESI MS  $m/z$  457 [M + H]<sup>+</sup>.

10

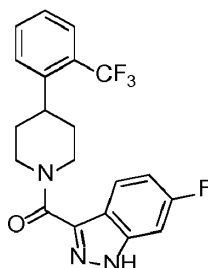
**Ejemplo 19:** Preparación de (6-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



15 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-G, (4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona y 37% formaldehído acuoso se convirtieron a (6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.008 g, 13%): p.f. 115-120 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.83 (br s, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 1H), 5.15-5.07 (m, 2H), 4.71-4.63 (m, 2H), 3.62-3.40 (m, 2H), 3.18-3.07 (m, 2H), 2.83-2.65 (m, 4H), 2.47-2.38 (m, 2H), 1.83-1.62 (m, 4H); ESI MS  $m/z$  393 [M + H]<sup>+</sup>.

20

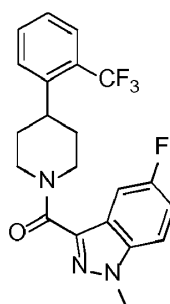
**Ejemplo 20:** Preparación de (6-Fluoro-1H-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



25 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 6-fluoro-1H-indazol-3-carboxílico se convirtieron a (6-fluoro-1H-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona (0.053 g, 31%): p.f. 210-212 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.54 (s, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.71-7.60 (m, 3H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.13-7.10 (m, 1H), 4.96-4.78 (m, 2H), 3.25-3.17 (m, 2H), 2.92-2.90 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 4H); ESI MS  $m/z$  392 [M + H]<sup>+</sup>.

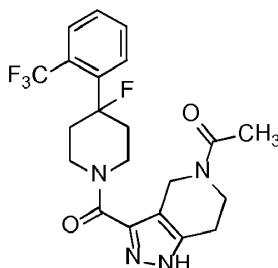
25

**Ejemplo 21:** Preparación de (5-Fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



5 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 5-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico se convirtieron a (5-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona (0.079 g, 44%): p.f. 161-163 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.90-7.20 (m, 4H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.22 (br s, 3H), 3.76-3.48 (m, 2H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.01-1.57 (m, 4H); ESI MS *m/z* 406 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 22:** Preparación de 1-(3-(4-Fluoro-4-(2-(trifluorometil) fenil)piperidin-1-carbonil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il)etanona



10 Etapa A: A una solución de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ol (1.00 g, 4.08 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) y *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (1.0 mL, 5.74 mmol) se agregó dicarbonato de di-*tert*-butilo (1.07 g 4.90 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl saturado acuoso y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar 4-hidroxi-4-(2-(trifluorometil) fenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido blancuzco (1.20 g, 85%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 2H), 3.31-3.20 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.96-1.77 (m, 3H), 1.48 (s, 9H).

20 Etapa B: A una solución de 4-hidroxi-4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1- carboxilato de *tert*-butilo (0.400 g, 1.16 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) agitando a -50 °C se agregó Deoxo-Flour® (0.26 mL, 1.41 mmol) gota a gota durante 20 min. La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante un período de 16 horas. La reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (unidad Isco CombiFlash Companion, columna Rediseq 40g, 0-100% EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-fluoro-4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un líquido claro (0.205 g, 51%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 2H), 3.31-3.20 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.96-1.77 (m, 3H), 1.48 (s, 9H).

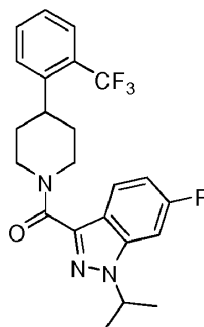
30 Etapa C: A una solución de 4-fluoro-4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1- carboxilato de *tert*-butilo (0.205 g, 0.59 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) se agregó una solución de 2 M HCl en Et<sub>2</sub>O (2 mL) y la solución se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-fluoro-clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina como un sólido blancuzco (0.153 g, 92%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.15-8.90 (m, 1H), 7.88-7.51 (m, 4H), 3.40-3.02 (m, 6H), 2.22-2.14 (m, 2H); ESI MS *m/z* 248 [M + H]<sup>+</sup>.

40 Etapa D: A una solución de clorhidrato de 4-fluoro-4-(2-(trifluorometil) fenil)piperidina (0.128 g, 0.45 mmol), ácido 5-(*tert*-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxílico (0.130 g, 0.50 mmol), y *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.24 mL, 1.38 mmol) en DMF (10 mL) se agregó EDCI (0.120 g, 0.63 mmol) y HOBT (0.085 g, 0.63 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL) y Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (unidad Isco CombiFlash Companion, columna Rediseq 12g, 0% a 100% EtOAc en hexanos) para proporcionar 3-(4-fluoro-4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido blanco (0.121 g, 54%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82-7.79 (m, 1H), 7.56-7.40 (m, 3H), 4.77 (br s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.74-3.12 (m, 6H), 2.82-2.78 (m, 2H), 2.33-2.18 (m, 4H), 1.48 (s, 9H); ESI MS *m/z* 497 [M + H]<sup>+</sup>.

Etapa E: A una solución de 3-(4-fluoro-4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo (0.121 g, 0.24 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) se agregó una solución de 2 M HCl en Et<sub>2</sub>O (1.2 mL) y la mezcla se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se trituró con hexanos para proporcionar clorhidrato de (4-fluoro-4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il) (4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)metanona como un sólido blanco (0.076 g, 73%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.31 (br s, 1H), 9.19 (br s, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 5.26-5.22 (m, 1H), 4.61-4.57 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.51-3.35 (m, 4H), 3.11-2.91 (m, 3H), 2.32-2.07 (m, 4H).

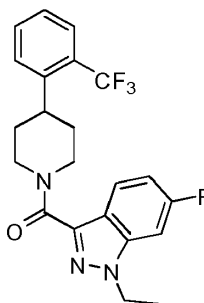
Etapa F: A una solución de clorhidrato de (4-fluoro-4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)(4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)metanona (0.076 g, 0.19 mmol) en DMF (2 mL) y *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.08 mL, 0.46 mmol) se agregó cloruro de acetilo (0.014 mL, 0.20 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en una solución de 7 M NH<sub>3</sub> en CH<sub>3</sub>OH (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (unidad Isco CombiFlash Companion, columna Rediseq 12g, 0% a 100% (90:10:0.01 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OH, NH<sub>4</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y se secó a 60 °C bajo vacío para proporcionar 1-(3-(4-fluoro-4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)etanona como un sólido blanco (0.031 g, 39%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.04-13.00 (m, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.69-7.53 (m, 3H), 5.20-5.12 (m, 1H), 4.59-4.48 (m, 3H), 3.82-3.62 (m, 2H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.83-2.59 (m, 2H), 2.27-2.06 (m, 7H); ESI MS *m/z* 439[M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 23:** Preparación de (6-Fluoro-1-isopropil-1H-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



Etapa A: A una solución de (6-fluoro-1H-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona (0.05 g, 0.13 mmol) y yodopropano (0.020 mL, 0.19 mmol) en DMF (2 mL) se agregó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.044 g, 0.32 mmol). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y luego se diluyó con H<sub>2</sub>O (5 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (5 mL) y los extractos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (unidad de Parallax Flex, columna YMC-Pack ODS-A, 5% a 95% CH<sub>3</sub>CN en H<sub>2</sub>O) para dar (6-fluoro-1-isopropil-1H-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.032 g, 58%): p.f. = 50-53 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 4.0 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (dt, *J* = 2.5 Hz, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.09 (br s, 2H), 4.89-4.80 (m, 1H), 3.32-2.94 (m, 3H), 1.93-1.81 (m, 4H), 1.59 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H); MS (APCI+) *m/z* 434 [M+H]<sup>+</sup>.

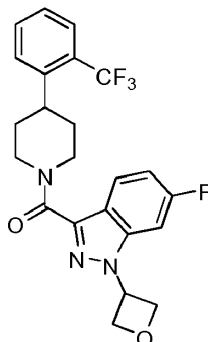
**Ejemplo 24:** Preparación de (1-Etil-6-fluoro-1H-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



Etapa A: A una solución de (6-fluoro-1H-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona (0.05 g, 0.13 mmol) y yodoetano (0.015 mL, 0.19 mmol) en DMF (2 mL) se agregó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.044 g, 0.32 mmol). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y luego se diluyó con H<sub>2</sub>O (5 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (5 mL) y los extractos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (unidad de Parallax Flex, columna YMC-Pack ODS-A, 5% a 95% CH<sub>3</sub>CN en H<sub>2</sub>O) para dar (1-etil-6-fluoro-1H-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.020 g, 37%): p.f. = 44-46 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.64

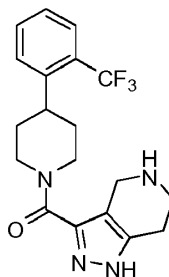
(d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.52 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 4.0$  Hz,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.31 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.20 (dt,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 5.07 (d,  $J = 47.2$  Hz, 2H), 4.44 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.38-3.24 (m, 2H), 2.93 (br s, 1H), 1.99-1.81 (m, 4H), 1.54 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H); MS (APCI+)  $m/z$  420  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 25:** Preparación de (6-Fluoro-1-(oxetan-3-il)-1*H*-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



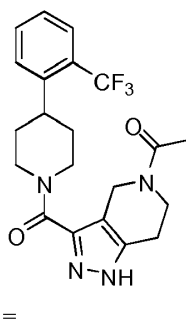
5 Etapa A: A una solución de (6-fluoro-1*H*-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona (0.075 g, 0.19 mmol) y 3-yodooxetano (0.025 mL, 0.29 mmol) en DMF (2 mL) se agregó  $K_2CO_3$  (0.066 g, 0.48 mmol). La mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente y se agregó 3-yodooxetano (0.015 mL, 0.19 mmol) y se agitó a 60 °C  
10 durante 24 horas. La mezcla se diluyó con  $H_2O$  (5 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (5 mL) y los extractos orgánicos se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (unidad de Paralex Flex, columna YMC-Pack ODS-A, 5% a 95%  $CH_3CN$  en  $H_2O$ ) para dar (6-fluoro-1-(oxetan-3-il)-1*H*-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.023 g, 27%); p.f. = 70-73 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.86 (dd,  $J = 2.2$  Hz,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.32 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 5.82-5.76 (m, 1H), 5.25 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 5.16-5.11 (m, 3H), 5.02 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 3.34-3.27 (m, 2H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.05-1.81 (m, 4H); MS (APCI+)  $m/z$  448  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 26:** Preparación de (4,5,6,7-Tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



20 Etapa A: A una solución de 3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-carboxilato de tert-butilo (0.600 g, 1.25 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (5 mL) se agregó TFA (2 mL). La mezcla se concentró bajo presión reducida y se co-evaporó además con  $CH_2Cl_2$  (3  $\times$  10 mL) y  $CH_3CN$  (3  $\times$  10 mL). El residuo resultante se suspendió en  $CH_3OH$  (50 mL) y luego se agregó HCl 1N (10 mL). La solución resultante se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se suspendió nuevamente en  $CH_3OH$  (50 mL) y luego se agregó HCl 1N (10 mL). La solución resultante se concentró bajo presión reducida y el sólido obtenido se trituró con  $CH_3OH/CH_3CN$  para dar (4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (12, 0.332 g, 59%); p.f. = 270-272 °C;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  13.26 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 7.69 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 5.28 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 4.68 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.24 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.38 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.20-3.11 (m, 2H), 2.95 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.82 (t,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 1.85-1.63 (m, 4H); MS (APCI+)  $m/z$  379  $[M+H]^+$ .

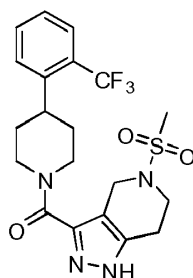
**Ejemplo 27:** Preparación de 1-(3-(4-(2-(Trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il)etanona



=

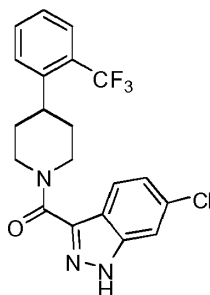
5 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-B, (4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona y cloruro de acetilo se convirtieron a 1-(3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il)etanona como un sólido blanco (0.031 g, 66%): p.f. = 208-211 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.96 (d, *J* = 20.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 5.22 (d, *J* = 38.7 Hz, 1H), 4.75-4.46 (m, 3H), 3.82-3.61 (m, 2H), 3.20-3.11 (m, 2H), 2.78 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 12.7 Hz, 3H), 1.83-1.68 (m, 4H); MS (APCI+) *m/z* 421 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Ejemplo 28:** Preparación de (5-(Metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



15 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-C, (4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il) (4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona y cloruro de metanosulfonilo se convirtieron a (5-(metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.040 g, 79%): p.f. = 240-243 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.03 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 1H), 5.26 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.42-4.21 (m, 2H), 3.51-3.44 (m, 2H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.86-2.79 (m, 3H), 1.86-1.63 (m, 4H); MS (APCI+) *m/z* 457 [M+H]<sup>+</sup>.

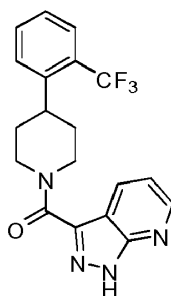
**Ejemplo 29:** Preparación de ((6-Cloro-1*H*-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



20 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A1, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 6-cloro-1*H*-indazol-3-carboxílico se convirtieron a (6-cloro-1*H*-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.034 g, 22%): p.f. = 221-223 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.64 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.72-7.60 (m, 4H), 7.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 1.7 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.32-3.11 (m, 2H), 2.91 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 1.89-1.70 (m, 4H); MS (APCI+) *m/z* 408 [M+H]<sup>+</sup>.

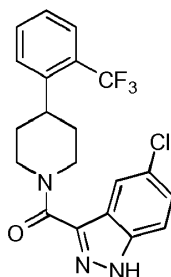
25 **Ejemplo 30:** Preparación de (1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona





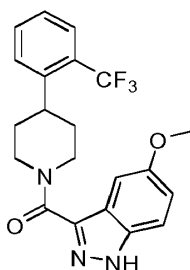
- 5 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A1, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-carboxílico se convirtieron a (1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.058 g, 41%): p.f. = 202-205 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.92 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.75-7.60 (m, 4H), 7.43 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.29-3.14 (m, 2H), 3.01-2.89 (m, 1H), 1.89-1.73 (m, 4H); MS (APCI+) *m/z* 375 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 31:** Preparación de (5-Cloro-1H-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



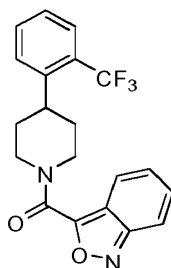
- 10 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A1, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 5-cloro-1H-indazol-3-carboxílico se convirtieron a (5-cloro-1H-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido de color rosa claro (0.054 g, 35%): p.f. = 210-212 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.73 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75-7.62 (m, 4H), 7.48-7.39 (m, 2H), 5.03 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.29-3.17 (m, 2H), 2.99-2.87 (m, 1H), 1.81 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H); MS (APCI+) *m/z* 408 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 32:** Preparación de (5-Metoxi-1H-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



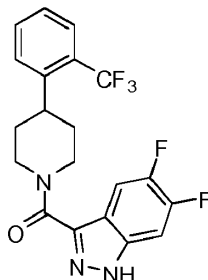
- 15 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A1, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 5-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico se convirtieron a (5-metoxi-1H-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.078 g, 51%): p.f. = 168-170 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.75 (s, 1H), 7.69-7.62 (m, 3H), 7.42 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 2.9 Hz, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.09 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.94 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.86-1.68 (m, 4H); MS (APCI+) *m/z* 404 [M+H]<sup>+</sup>.
- 20

**Ejemplo 33:** Preparación de Benzo[*c*]isoxazol-3-il(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



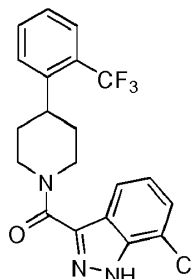
Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A1, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y 3-carboxi-2, 1-benzisoxazol se convirtieron a benzo[c]isoxazol-3-il(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.093 g, 66%): p.f. = 106-108 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 4.74-4.65 (m, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 3.09-3.00 (m, 1H), 1.98-1.75 (m, 4H); MS (APCI+) *m/z* 375 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 34:** Preparación de (5,6-Difluoro-1*H*-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



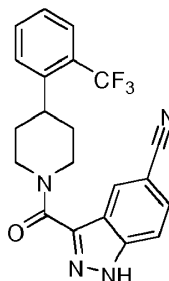
Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A1, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 5, 6-difluoro-1*H*-indazol-3-carboxílico se convirtieron a (5,6-difluoro-1*H*-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.074 g, 48%): p.f. = 233-235 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.72 (s, 1H), 7.96-7.91 (m, 1H), 7.74-7.67 (m, 3H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 5.02 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.29-3.17 (m, 2H), 2.91 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.86-1.74 (m, 4H); MS (APCI+) *m/z* 410 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 35:** Preparación de (7-Cloro-1*H*-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A1, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 7-cloro-1*H*-indazol-3-carboxílico se convirtieron a (7-cloro-1*H*-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.100 g, 65%): p.f. = 192-195 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.03 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.64 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.29-3.16 (m, 2H), 3.03-2.83 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 4H); MS (APCI+) *m/z* 408 [M+H]<sup>+</sup>.

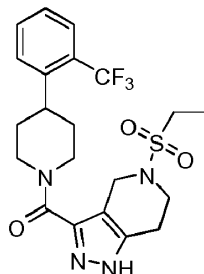
**Ejemplo 36:** Preparación de 3-(4-(2-(Trifluorometil)fenil) piperidin-1-carbonil)-1*H*-indazol-5-carbonitrilo



Etapa A: A una solución de (5-bromo-1*H*-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona (0.100 g, 0.22 mmol) y CuCN (0.040 g, 0.44 mmol) se agregó NMP (1 mL). La mezcla se agitó durante 48 horas a 160 °C y luego se diluyó con 6 N HCl (3 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla luego se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) y los extractos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (unidad Isco CombiFlash Companion, columna Rediseq 12 g, 0% a 20% EtOAc en hexanos) luego se purificó por TLC preparativo (0% a 3% EtOAc en hexanos) para dar 3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-1*H*-indazol-5-carbonitrilo como un sólido blanco (0.019 g, 22%): p.f. = 249-252 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.01 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.64 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* =

13.5 Hz, 1H), 4.79 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 3.25-3.17 (m, 2H), 3.03-2.91 (m, 1H), 1.87-1.72 (m, 4H); MS (APCI+)  $m/z$  399 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 37:** Preparación de (5-(etilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona

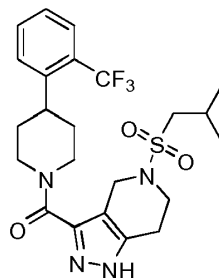


5

Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-C, (4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il) (4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona y cloruro de etanosulfonilo se convirtieron a (5-(etilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.038 g, 48%): p.f. = 187-189 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.03 (s, 1H), 7.68 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 5.27 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.68 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.48-4.33 (m, 2H), 3.59-3.47 (m, 2H), 3.20-3.08 (m, 4H), 2.88-2.74 (m, 3H), 1.82-1.63 (m, 4H), 1.21 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H); MS (APCI+)  $m/z$  471 [M+H]<sup>+</sup>.

10

**Ejemplo 38:** Preparación de (5-(isobutilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona

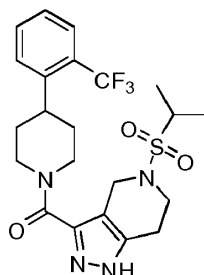


Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-C, (4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona y cloruro de isobutanosulfonilo se convirtieron a (5-(isobutilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.047 g, 57%): p.f. = 178-180 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.03 (s, 1H), 7.68 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 1H), 5.26 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.68 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.45-4.30 (m, 2H), 3.56-3.43 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.98 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.80 (t,  $J = 5.6$  Hz, 3H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.82-1.63 (m, 4H), 1.04 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H); MS (APCI+)  $m/z$  499 [M+H]<sup>+</sup>.

15

20

**Ejemplo 39:** Preparación de (5-(isopropilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona

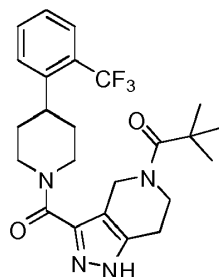


Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-C, (4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il) (4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona y cloruro de isopropilsulfonilo se convirtieron a (5-(isopropilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blancuzco (0.022 g, 27%): p.f. = 199-201 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.02 (s, 1H), 7.68 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 1H), 5.28 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 4.68 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.53-4.36 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.11-3.08 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 3H), 1.87-1.63 (m, 4H), 1.23 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H); MS (APCI+)  $m/z$  485 [M+H]<sup>+</sup>.

25

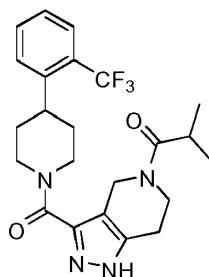
30

**Ejemplo 40:** Preparación de 2,2-Dimetil-1-(3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)propan-1-ona



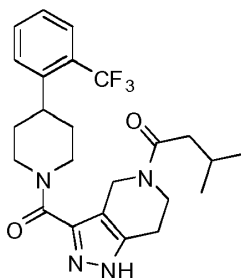
5 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-B, (4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona y cloruro de pivaloilo se convirtieron a 2,2-dimetil-1-(3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)propan-1-ona como un sólido blanco (11, 0.065 g, 85%): p.f. = 126-128 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.95 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 7.44-7.39 (m, 1H), 5.24 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.78-4.57 (m, 3H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.88-2.74 (m, 1H), 2.71 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.83-1.67 (m, 4H), 1.22 (s, 9H); MS (APCI+) *m/z* 463 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Ejemplo 41:** Preparación de 2-Metil-1-(3-(4-(2-(trifluorometil) fenil)piperidin-1-carbonil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)propan-1-ona



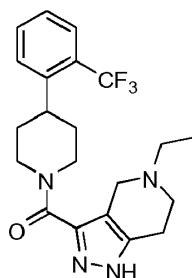
15 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-C, (4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il) (4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona y cloruro de isobutilo se convirtieron a 2-metil-1-(3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)propan-1-ona como un sólido blanco (0.053 g, 71%): p.f. = 112-114 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.96 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 37.7 Hz, 1H), 4.72-4.50 (m, 3H), 3.79-3.68 (m, 2H), 3.21-3.11 (m, 2H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.87-2.65 (m, 2H), 2.68-2.60 (m, 1H), 1.84-1.67 (m, 4H), 1.02 (dd, *J* = 6.7 Hz, *J* = 17.9 Hz, 6H); MS (APCI+) *m/z* 449 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **Ejemplo 42:** Preparación de 3-Metil-1-(3-(4-(2-(trifluorometil) fenil)piperidin-1-carbonil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)butan-1-ona



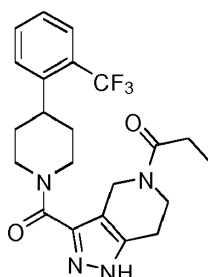
25 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-C, (4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona y cloruro de isovalerilo se convirtieron a 3-metil-1-(3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)butan-1-ona como un sólido blanco (0.054 g, 70%): p.f. = 107-109 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.95 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.26-5.15 (m, 1H), 4.71-4.53 (m, 3H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.17-3.12 (m, 2H), 2.88-2.73 (m, 2H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.27 (dd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 19.9 Hz, 2H), 2.09-1.93 (m, 1H), 1.82-1.66 (m, 4H), 0.90 (dd, *J* = 6.7 Hz, *J* = 9.7 Hz, 6H); MS (APCI+) *m/z* 463 [M+H]<sup>+</sup>.

30 **Ejemplo 43:** Preparación de (5-Etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



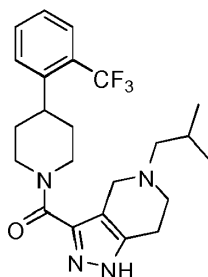
5 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-D, (4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona y acetaldehído se convirtieron a (5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.018 g, 41%): p.f. = 159-162 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.76 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 7.45-7.39 (m, 1H), 5.08 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.55-3.41 (m, 2H), 3.17-3.09 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.73-2.62 (m, 4H), 2.55-2.53 (m, 2H), 1.80-1.66 (m, 4H), 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (APCI+) *m/z* 407 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 44:** Preparación de 1-(3-(4-(2-(Trifluorometil)fenil) piperidin-1-carbonil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)propan-1-ona



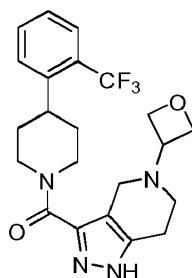
10 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-B, (4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona y cloruro de propionilo se convirtieron a 1-(3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)propan-1-ona como un sólido blanco (0.053 g, 73%): p.f. = 153-155 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.95 (d, *J* = 20.2 Hz, 1H), 7.73-7.64 (m, 3H), 7.48-7.37 (m, 1H), 5.32-5.14 (m, 1H), 4.71-4.53 (m, 3H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.21-3.14 (m, 2H), 2.89-2.61 (m, 3H), 2.46-2.35 (m, 2H), 1.88-1.67 (m, 4H), 1.05-0.98 (m, 3H); MS (APCI+) *m/z* 435 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 45:** Preparación de (5-Isobutil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



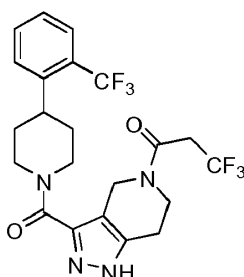
20 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-D, (4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona y isobutiraldehído se convirtieron a (5-isobutil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.068 g, 71%): p.f. = 105-107 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.77 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.69-4.65 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 4H), 2.24 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.89-1.63 (m, 5H), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); MS (APCI+) *m/z* 435 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 46:** Preparación de (5-(Oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



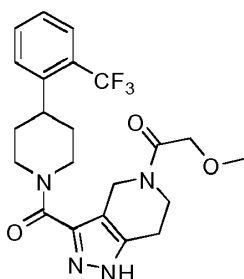
5 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-C, (4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona y 3-oxetanona se convirtieron a (5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.023 g, 24%): p.f. = 107-110 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.82 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 5.18-5.09 (m, 1H), 4.70-4.58 (m, 3H), 4.53-4.46 (m, 2H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.18-3.07 (m, 2H), 2.84-2.68 (m, 3H), 1.80-1.63 (m, 4H); MS (APCI+) *m/z* 435 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 47:** Preparación de 3,3,3-Trifluoro-1-(3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)propan-1-ona



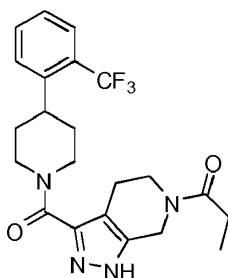
10 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-B, (4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona y cloruro de 3,3,3-trifluoropropanoilo se convirtieron a 3,3,3-trifluoro-1-(3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)propan-1-ona como un sólido blanco (0.020 g, 23%): p.f. = 127-130 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.98 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 5.28-5.15 (m, 1H), 4.73-4.52 (m, 3H), 3.89-3.65 (m, 4H), 3.20-3.11 (m, 2H), 2.85-2.63 (m, 3H), 1.85-1.67 (m, 4H); MS (APCI+) *m/z* 489 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 48:** Preparación de 2-Metoxi-1-(3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)etanona



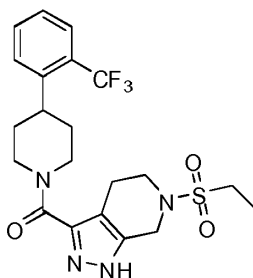
20 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-C, (4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona y cloruro de 2-metoxiacetilo se convirtieron a 2-metoxi-1-(3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)etanona como un sólido blanco (0.029 g, 35%): p.f. = 192-194 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.97 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 1H), 5.39-5.14 (m, 1H), 4.75-4.48 (m, 3H), 4.16 (d, *J* = 17.1 Hz, 2H), 3.81-3.59 (m, 2H), 3.32-3.28 (m, 3H), 3.24-3.10 (m, 2H), 2.88-2.65 (m, 3H), 1.83-1.65 (m, 4H); MS (APCI+) *m/z* 451 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 49:** Preparación de 1-(3-(4-(2-(Trifluorometil) fenil)piperidin-1-carbonil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)propan-1-ona



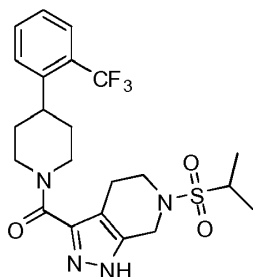
5 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-E, (4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il) (4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona y cloruro de propionilo se convirtieron a 1-(3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)propan-1-ona como un sólido blanco (0.019 g, 40%): p.f. = 162-164 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.95 (d, *J* = 20.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 1H), 5.31-5.13 (m, 1H), 4.76-4.49 (m, 3H), 3.78-3.64 (m, 2H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 2H), 1.83-1.65 (m, 4H), 1.01 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H); MS (APCI+) *m/z* 435 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Ejemplo 50:** Preparación de (6-(etilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



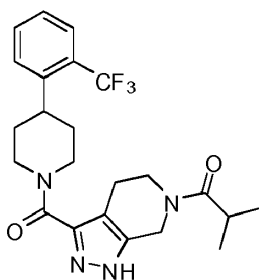
15 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-F, (4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il) (4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona y cloruro de etanosulfonilo se convirtieron a (6-(etilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.036 g, 69%): p.f. = 209-211 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.03 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 5.27 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.43-4.34 (m, 2H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 4H), 2.79 (t, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.80-1.62 (m, 4H), 1.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); MS (APCI+) *m/z* 471 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 51:** Preparación de (6-(isopropilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



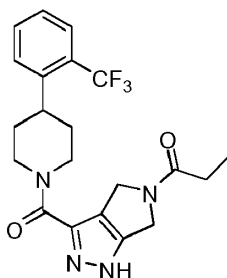
20 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-F, (4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona y cloruro de isopropilsulfonilo se convirtieron a (6-(isopropilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.014 g, 26%): p.f. = 220-222 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.02 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 1H), 5.33-5.22 (m, 1H), 4.71-4.64 (m, 1H), 4.55-4.38 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 3H), 1.82-1.64 (m, 4H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); MS (APCI+) *m/z* 485 [M+H]<sup>+</sup>.

25 **Ejemplo 52:** Preparación de 2-Metil-1-(3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)propan-1-ona



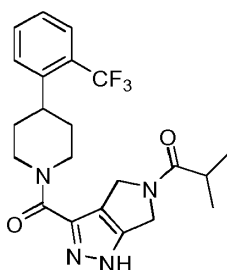
5 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-E, (4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona y cloruro de isobutirilo se convirtieron a 2-metil-1-(3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)propan-1-ona como un sólido blanco (0.045 g, 91%): p.f. = 200-203 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.96 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 5.28-5.13 (m, 1H), 4.77-4.48 (m, 3H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 4H), 1.02 (dd, *J* = 6.7 Hz, *J* = 11.2 Hz, 6H); MS (APCI+) *m/z* 449 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Ejemplo 53:** Preparación de 1-(3-(4-(2-(Trifluorometil) fenil)piperidin-1-carbonil)pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)propan-1-ona



15 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-H, (1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il) (4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona (14) y cloruro de propionilo se convirtieron a 1-(3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)propan-1-ona como un sólido blanco (0.067 g, 93%): p.f. = 216-219 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.26 (d, *J* = 92.8 Hz, 1H), 7.73-7.62 (m, 3H), 7.45-7.40 (m, 1H), 4.71-4.40 (m, 5H), 3.31 (s, 2H), 3.25-2.78 (m, 2H), 2.39-2.33 (m, 2H), 1.86-1.67 (m, 4H), 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); MS (APCI+) *m/z* 421 [M+H]<sup>+</sup>.

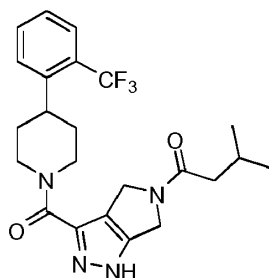
**Ejemplo 54:** Preparación de 2-Metil-1-(3-(4-(2-(trifluorometil) fenil)piperidin-1-carbonil)pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)propan-1-ona



20 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-H, (1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il) (4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona (14) y cloruro de isobutirilo se convirtieron a 2-metil-1-(3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)propan-1-ona como un sólido blanco (0.070 g, 93%): p.f. = 192-195 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.26 (d, *J* = 95.0 Hz, 1H), 7.73-7.61 (m, 3H), 7.45-7.39 (m, 1H), 4.79-4.40 (m, 5H), 3.31 (s, 2H), 3.17-2.70 (m, 3H), 1.82-1.67 (m, 4H), 1.08-1.03 (m, 6H); MS (APCI+) *m/z* 435 [M+H]<sup>+</sup>.

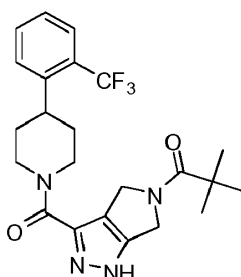
25 **Ejemplo 55:** Preparación de 3-Metil-1-(3-(4-(2-(trifluorometil) fenil)piperidin-1-carbonil)pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)butan-1-ona





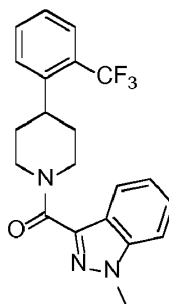
5 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-H, (1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il) (4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona (14) y cloruro de isovalerilo se convirtieron a 3-metil-1-(3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)butan-1-ona como un sólido blanco (0.065 g, 84%); p.f. = 200-203 °C;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.26 (d,  $J$  = 94.4 Hz, 1H), 7.75-7.60 (m, 3H), 7.46-7.39 (m, 1H), 4.72-4.41 (m, 5H), 3.31 (s, 2H), 3.17-2.80 (m, 2H), 2.24-2.20 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 4H), 0.94 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 6H); MS (APCI+)  $m/z$  449 [M+H] $^+$ .

**Ejemplo 56:** Preparación de 2,2-Dimetil-1-(3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)propan-1-ona



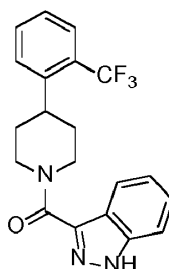
10 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-H, (1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona (14) y cloruro de pivaloilo se convirtieron a 2,2-dimetil-1-(3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)propan-1-ona como un sólido blanco (0.068 g, 88%); p.f. = 229-232 °C;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.24 (d,  $J$  = 100.5 Hz, 1H), 7.71-7.59 (m, 3H), 7.46-7.39 (m, 1H), 5.26-4.55 (m, 5H), 3.31 (s, 2H), 3.17-2.74 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 4H), 1.24 (s, 9H); MS (APCI+)  $m/z$  449 [M+H] $^+$ .

**Ejemplo 57:** Preparación de (1-Metil-1H-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



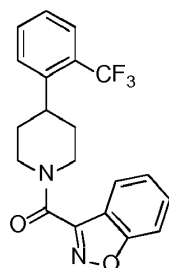
20 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A1, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico se convirtieron a (1-metil-1H-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.087 g, 52%);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  8.14 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 5.02 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 1.85 (m, 4H); MS (ESI+)  $m/z$  388 [M+H] $^+$ .

**Ejemplo 58:** Preparación de (1H-Indazol-3-il)(9-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



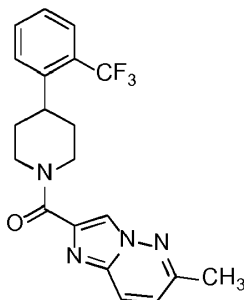
5 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A1, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 1H-indazol-3-carboxílico se convirtieron a (1H-indazol-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.114 g, 70%): p.f. = 175-177 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.26 (bs, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 5.00 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 1.85 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 374 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 59:** Preparación de Benzo[d]isoxazol-3-il(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



10 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A1, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico se convirtieron a benzo[d]isoxazol-3-il(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.102 g, 63%): <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 1.99 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 375 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 60:** Preparación de (6-Metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



15 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y 6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-carboxilato de etilo (0.743 g, 3.76 mmol), se combinaron para dar (6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blancuzco (1.35 g, 87%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.31 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.30-5.23 (m, 1H), 4.96-4.91 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 409 [M+H]<sup>+</sup>.

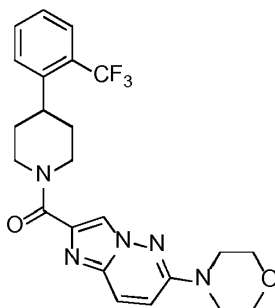
20

Etapa B: Una mezcla de (6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona (0.030 g, 0.0734 mmol), trimetil boroxina (0.014 g, 0.110 mmol), DPPF (0.006 g, 0.00734 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.020 g, 0.147 mmol), 1,4-dioxano (2 mL) y H<sub>2</sub>O (0.3 mL) se calentó en tubo sellado bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> a 110 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-3% CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar (6-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blancuzco (0.015 g, 52%): p.f. 144-147 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.89-1.77 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 489 (M+H).

25

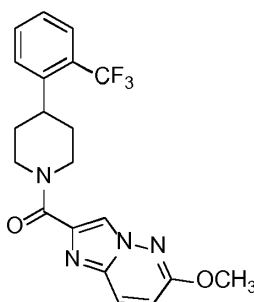
30

**Ejemplo 61:** Preparación de (6-Morfolinoimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona BPN-0004342-AA-001



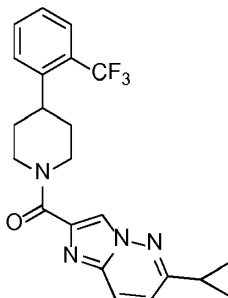
5 Etapa A: Una mezcla de (6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona (0.030 g, 0.0734 mmol) y morfolina (1.5 mL) se calentó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El material se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la solución se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-100% EtOAc en hexanos) para dar (6-morfolinoimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il) (4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.015 g, 44%): p.f. 203-205 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 10 6.96 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 3.85 (m, 4H), 3.50 (m, 4H), 3.24 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 460 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 62:** Preparación de (6-Metoxiimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



15 Etapa A: A una solución de (6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona (0.060 g, 0.147 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (6 mL) se agregó una solución de NaOCH<sub>3</sub> en CH<sub>3</sub>OH (0.5 M, 2.94 mL, 1.47 mmol). La mezcla se calentó 70 °C durante 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la solución se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-70% EtOAc en hexanos) y se secó por congelación para dar (6-metoxiimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.015 g, 25%): p.f. 120-123 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.74 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 405 [M+H]<sup>+</sup>.

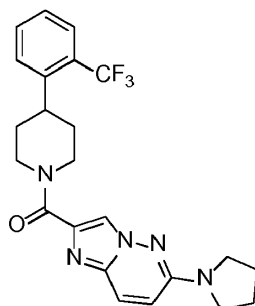
**Ejemplo 63:** Preparación de (6-ciclopropilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



25 Etapa A: Una mezcla de (6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il) (4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona (0.050 g, 0.122 mmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (0.026 g, 0.183 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.002 g, 0.0061 mmol), di-(1-admantil)-*n*-butilfosfina (0.004 g, 0.0122 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.119 g, 0.366 mmol) en tolueno (2 mL) y H<sub>2</sub>O (0.2 mL) se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se sometió a

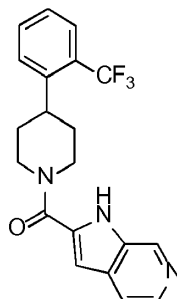
cromatografía sobre sílica gel (0-60% EtOAc en hexanos) para dar (6-ciclopropilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.035 g, 69%):  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.30 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.63 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.54- 7.44 (m, 2H), 7.30 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.12-1.81 (m, 5H), 1.14-1.08 (m, 4H); MS (ESI+)  $m/z$  415  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 5 **Ejemplo 64:** Preparación de (6-(Pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-*b*] piridazin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



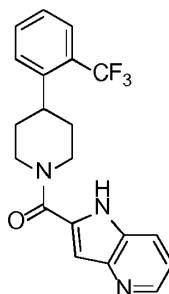
- 10 Etapa A: Una mezcla de (6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona (0.030 g, 0.0734 mmol) y morfolina (1.5 mL) se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-70% EtOAc en hexanos) para dar (6-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il) metanona como un sólido blancuzco (0.046 g, 85%): p.f. 170-171 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 (s, 1H), 7.63 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.30 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 5.42 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.24 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.07-1.80 (m, 8H); MS (ESI+)  $m/z$  444  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 15 **Ejemplo 65:** Preparación de (1*H*-Pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona

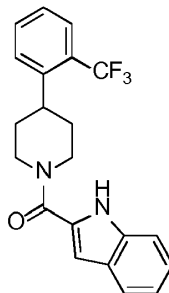


- 20 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-carboxílico se convirtieron a (1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il) metanona como un sólido blanco (0.110 g, 67%): p.f. 214-218 °C;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.99 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.22 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.38 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 4.73-4.44 (m, 2H), 3.08-2.77 (m, 3H), 1.93-1.74 (m, 4H); ESI MS  $m/z$  374  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

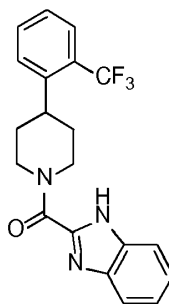
**Ejemplo 66:** Preparación de (1*H*-Pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



- 25 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico se convirtieron a (1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il) metanona como un sólido blanco (0.125 g, 77%): p.f. 275-278 °C, descomp.;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.81 (s, 1H), 8.39 (dd,  $J = 6.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.73-7.63 (m, 3H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.19 (dd,  $J = 8.5, 4.5$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 4.73-4.42 (m, 2H), 3.28-2.81 (m, 3H), 1.92-1.76 (m, 4H); ESI MS  $m/z$  374  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

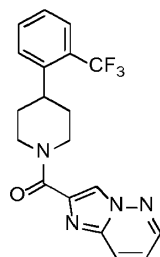
**Ejemplo 67:** Preparación de (1*H*-Indol-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona

5 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 1*H*-indol-2-carboxílico se convirtieron a (1*H*-indol-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.127 g, 68%): p.f. 189-192 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.56 (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.82 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.23-2.94 (m, 3H), 1.88-1.75 (m, 4H); ESI MS *m/z* 373 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 68:** Preparación de (1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona

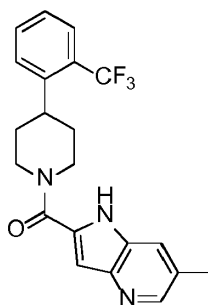
10 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxílico se convirtieron a (1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.121 g, 67%): p.f. 178-185 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.11 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71-7.60 (m, 3H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 5.83-5.77 (m, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 3.35-3.27 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 1.95-1.71 (m, 4H); ESI MS *m/z* 374 [M + H]<sup>+</sup>.

15

**Ejemplo 69:** Preparación de Imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona

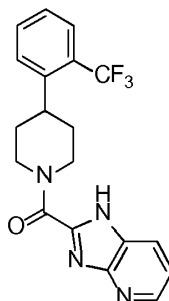
20 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-carboxílico se convirtieron a imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.082 mg, 50%): p.f. 133-135 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.61-8.58 (m, 2H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.70-7.60 (m, 3H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 5.15-5.06 (m, 1H), 4.77-4.67 (m, 1H), 3.28-3.12 (m, 2H), 2.93-2.81 (m, 1H), 1.90-1.67 (m, 4H); ESI MS *m/z* 375 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC >99% de pureza (Método F).

**Ejemplo 70:** Preparación de (6-Metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



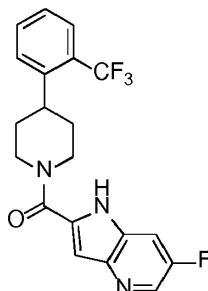
5 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 6-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico se convirtieron a (6-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.048 g, 21%): p.f. 254-258 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.66 (br s, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.69-4.52 (m, 2H), 3.31-2.98 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.19-1.78 (m, 4H); ESI MS *m/z* 388 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 71:** Preparación de (1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



10 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-carboxílico se convirtieron a (1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il) metanona como un sólido blanco (0.037 g, 39%): p.f. 249-251 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.72 (br s, 0.5H), 13.38 (br s, 0.5H), 8.51-8.42 (m, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.5H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.5H), 7.71-7.60 (m, 3H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 5.71-5.64 (m, 0.5H), 5.36-5.29 (m, 0.5H), 4.78-4.70 (m, 1H), 3.38-3.27 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 1.98-1.70 (m, 4H); ESI MS *m/z* 375 [M + H]<sup>+</sup>.

15 **Ejemplo 72:** Preparación de (6-Fluoro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



20 Etapa A: Una solución de 2-bromo-5-fluoropiridin-3-amina (0.670 g, 3.51 mmol) en DMF (6.0 mL) se desoxigenó con gas argón durante 20 minutos. A la solución se agregó Et<sub>3</sub>N (1.97 mL, 14.0 mmol) y ácido pirúvico (0.73 mL, 10.5 mmol) y la mezcla resultante se desoxigenó con gas argón durante 10 minutos. Se agregó Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.157 g, 0.702 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C bajo atmósfera de argón durante 18 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se trituró con CH<sub>3</sub>OH (100 mL). Los sólidos obtenidos se diluyeron en H<sub>2</sub>O (30 mL) y se añadió HCl 1 N hasta lograr un pH neutro. La solución resultante se extrajo con EtOAc (4 × 30 mL) los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentró bajo presión reducida para producir ácido 6-fluoro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico como un sólido blancuzco (0.030 g, 5%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.37 (s, 1H), 12.15 (s, 1H), 8.46 (dd, *J* = 2.7, 1.8 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H); ESI MS *m/z* 181 [M + H]<sup>+</sup>.

Etapa B: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 6-fluoro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico se convirtieron a (6-fluoro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.033 g, 54%): p.f. 250-252 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ

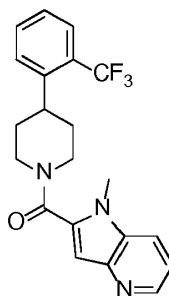
11.94 (s, 1H), 8.41 (dd,  $J = 2.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.74-7.61 (m, 4H), 7.46-7.41 (m, 1H), 6.98 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 4.72-4.42 (m, 2H), 3.33-3.13 (m, 3H), 1.93-1.74 (m, 4H); ESI MS  $m/z$  392  $[M + H]^+$ .

**Ejemplo 73:** Preparación de (5-Metoxi-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



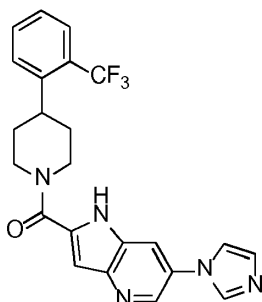
- 5 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 5-metoxi-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico se convirtieron a (5-metoxi-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona (0.072 g, 63%) como un sólido blanco: p.f. 203-205 °C;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.68 (s, 1H), 7.74-7.67 (m, 3H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 6.81 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.64-4.56 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.25-2.91 (m, 3H), 1.91-1.75 (m, 4H); ESI MS  $m/z$  404  $[M + H]^+$ .

- 10 **Ejemplo 74:** Preparación de (1-Metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



- 15 Etapa A: A una solución de (1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona (0.035 g, 0.094 mmol) en DMF (0.5 mL) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0.006 g, 0.14 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. A la solución se agregó yodometano (0.09 mL, 0.14 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se detuvo cuidadosamente con  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3  $\times$  30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3  $\times$  10 mL) y 5% de LiCl acuoso (2  $\times$  10 mL), se filtraron, y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (unidad Rf Isco CombiFlash, columna Rediseq 12 g, 0% a 3%  $\text{CH}_3\text{OH}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  con 0.01%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) seguido por HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18 (2), 250.0  $\times$  50.0 mm, 15 micron,  $\text{H}_2\text{O}$  con 0.05% TFA y  $\text{CH}_3\text{CN}$  con 0.05% TFA) para proporcionar (1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.006 g, 17%): p.f. 159-163 °C;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CH}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.30 (dd,  $J = 5.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 3H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 6.74 (d,  $J = 0.5$  Hz, 1H), 4.85-4.76 (m, 1H), 4.17-4.03 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.01-2.83 (m, 1H), 1.89-1.65 (m, 4H); ESI MS  $m/z$  388  $[M + H]^+$ .

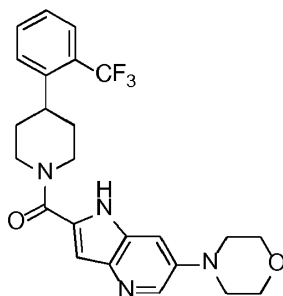
- 25 **Ejemplo 75:** Preparación de (6-(1*H*-imidazol-1-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 6-bromo-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico se convirtieron a (6-bromo-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido de color amarillo (1.66 g, 64%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.02 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.74-7.59 (m, 3H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 4.77-4.35 (m, 2H), 3.27-2.78 (m, 3H), 2.04-1.54 (m, 4H); ESI MS *m/z* 453 [M + H]<sup>+</sup>.

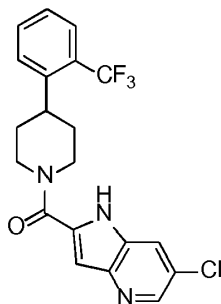
Etapa B: Una solución de (6-bromo-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona (0.150 g, 0.332 mmol) en DMSO (1.0 mL) se desoxigenó con gas argón durante 15 minutos. A la solución se agregó imidazol (0.225g, 3.32 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.216 g, 0.664). La mezcla resultante se desoxigenó con gas argón durante 15 minutos. Se agregaron CuI (6.3 mg, 0.033 mmol) y *trans*-bis(1,2-metilamina)ciclohexano (60 μL, 0.38 mmol) y el recipiente de reacción se selló y calentó hasta 130 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con 1:1 salmuera/NH<sub>4</sub>OH concentrado (15 mL). La solución se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 30 mL) Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 1:1 salmuera/ NH<sub>4</sub>OH concentrado (4 × 30 mL) y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna instantánea (unidad Rf Isco CombiFlash, columna Redisep 12 g, 0% a 10% CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con 0.01%NH<sub>4</sub>OH) para proporcionar (6-(1*H*-imidazol-1-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blancuzco (0.054 g, 36%): p.f. >270 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.11 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75-7.64 (m, 3H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.76-4.36 (m, 2H), 3.24-2.85 (m, 3H), 1.97-1.71 (m, 4H); ESI MS *m/z* 440 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 76:** Preparación de (6-Morfolino-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



Etapa A: Una solución de (6-bromo-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona (0.150 g, 0.332 mmol) en DMSO (1.5 mL) se desoxigenó con gas argón durante 15 min. A la solución se agregó morfolina (0.29 mL, 3.3 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.216 g, 0.664). La mezcla resultante se desoxigenó con gas argón durante 15 minutos. Se agregaron CuI (6.3 mg, 0.033 mmol) y *trans*-bis(1,2-metilamina)ciclohexano (60 μL, 0.38 mmol) y el recipiente de reacción se selló y calentó hasta 130 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió y desoxigenó con gas argón durante 15 minutos. Se agregó morfolina adicional (0.29 mL, 3.32 mmol) y la mezcla se desoxigenó durante 5 minutos. Se agregó CuI (0.0315 g, 0.165 mmol) y el recipiente se selló y calentó hasta 130 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con 1:1 salmuera/ NH<sub>4</sub>OH concentrado (15 mL). La solución se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 1:1 salmuera/ NH<sub>4</sub>OH concentrado (5 × 30 mL) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna instantánea (unidad Rf Isco CombiFlash, columna Redisep 24 g, 0% a 6% CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con 0.01%NH<sub>4</sub>OH) para proporcionar (6-morfolino-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blancuzco (0.007 g, 4%): p.f. 268-272 °C descomp.; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.48-11.47 (m, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.72-7.62 (m, 3H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.66-4.57 (m, 2H), 3.81-3.76 (m, 4H), 3.21-3.11 (m, 7H), 1.88-1.77 (m, 4H); ESI MS *m/z* 459 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC 97.8% de pureza (Método F).

**Ejemplo 77:** Preparación de (6-Cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona

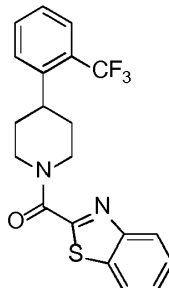


Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 6-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico se convirtieron a (6-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido de color amarillo claro (0.049 g, 23%): p.f. 258-261 °C; <sup>1</sup>H



RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.00 (s, 1H), 8.40 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 7.86 (dd,  $J$  = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 7.73-7.63 (m, 3H), 7.45-7.42 (m, 1H), 6.99 (d,  $J$  = 1.5, 2.5 Hz, 1H), 4.74-4.39 (m, 2H), 3.23-2.85 (m, 3H), 1.96-1.72 (m, 4H); ESI MS  $m/z$  408 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC >99% de pureza (Método F).

**Ejemplo 78:** Preparación de Benzo[d]tiazol-2-il(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona

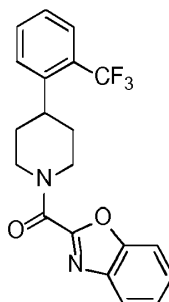


5

Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido benzo[d]tiazol-2-carboxílico se convirtieron a benzo[d]tiazol-2-il(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.059g, 35%): p.f. 151-153 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.22-8.13 (m, 2H), 7.71-7.57 (m, 5H), 7.44-7.41 (m, 1H), 5.40-5.37 (m, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H), 3.99-3.21 (m, 2H), 3.01-3.03 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 4H); ESI MS  $m/z$  391 [M + H]<sup>+</sup>.

10

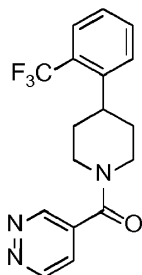
**Ejemplo 79:** Preparación de Benzo[d]oxazol-2-il(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido benzo[d]oxazol-2-carboxílico se convirtieron a benzo[d]oxazol-2-il(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.018g, 11%): <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.92-7.86 (m, 2H), 7.71-7.41 (m, 6H), 4.70-4.67 (m, 2H), 3.80-3.35 (m, 1H), 3.23-3.18 (m, 1H), 3.05-2.99 (m, 1H), 1.92-1.77 (m, 4H); ESI MS  $m/z$  375 [M + H]<sup>+</sup>.

15

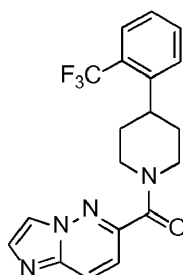
**Ejemplo 80:** Preparación de Piridazin-4-il(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido piridazin-4-carboxílico se convirtieron a piridazin-4-il(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.054g, 36%): p.f. 159-162 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.36 (br s, 2H); 7.82-7.65 (m, 3H), 7.45-7.41 (m, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 3.53-3.51 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 1.91-1.60 (m, 4H); ESI MS  $m/z$  336 [M + H]<sup>+</sup>.

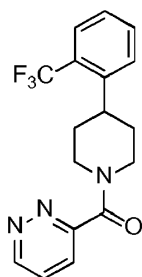
20

**Ejemplo 81:** Preparación de Imidazo[1,2-b]piridazin-6-il(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



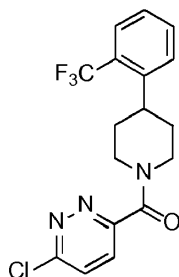
- 5 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-carboxílico se convirtieron a imidazo[1,2-*b*]piradazin-6-il(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il) metanona como un sólido blanco (0.068g, 41%): p.f. 152-155 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.35 (s, 1H); 8.26 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 3H), 7.43-7.40 (m, 2H), 4.69-4.66 (m, 1H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 3.17-3.15 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 1H), 1.83-1.77(m, 3H), 1.67-1.65 (m, 1H); ESI MS *m/z* 375 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 82:** Preparación de Piridazin-3-il(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



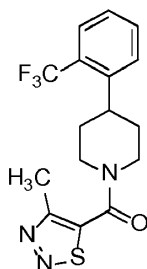
- 10 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido piridazin-3-carboxílico se convirtieron a piradazin-3-il(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blancuzco (0.060g, 41%): p.f. 125-127 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.32-9.30 (m, 1H); 7.94-7.84 (m, 2H), 7.71-7.64 (m, 3H), 7.44-7.41 (m, 1H), 4.73-4.70 (m, 1H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 1H), 2.99-2.93 (m, 1H), 1.83-1.81 (m, 3H), 1.67-1.65 (m, 1H); ESI MS *m/z* 336 [M + H]<sup>+</sup>.

- 15 **Ejemplo 83:** Preparación de (6-Cloropiridazin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



- 20 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y 6-ácido cloropiridazin-3-carboxílico se convirtieron a (6-cloropiradazin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.035 g, 21%): p.f. 170-172 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.12-8.02 (m, 2H), 7.70-7.66 (m, 3H), 7.46-7.40 (m, 1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.33-3.16 (m, 2H), 3.02-2.92 (m, 1H), 1.84-1.81 (m, 3H), 1.66-1.62 (m, 1H); ESI MS *m/z* 370 [M + H]<sup>+</sup>.

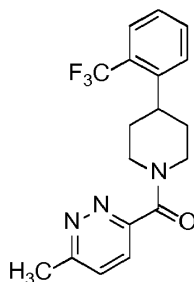
**Ejemplo 84:** Preparación de (4-Metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico se convirtieron a (4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blancuzco (0.111 g, 71%): p.f. 141-143 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.73-7.64 (m, 3H), 7.44-7.41 (m, 1H), 4.67-4.65 (m, 1H), 3.45-3.43 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.85-1.62 (m, 4H); ESI MS *m/z* 356 [M + H]<sup>+</sup>.

5

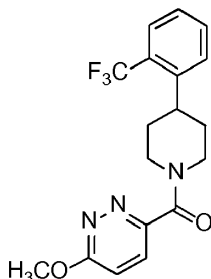
**Ejemplo 85:** Preparación de (6-Metilpiridazin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 6-metilpiridazin-3-carboxílico se convirtieron a (6-metilpiridazin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.052 g, 69%): p.f. 144-148 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.83-7.65 (m, 5H), 7.46-7.40 (m, 1H), 4.72-4.68 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.29-3.15 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.83-1.78 (m, 3H), 1.66-1.62 (m, 1H); ESI MS *m/z* 350 [M + H]<sup>+</sup>.

10

**Ejemplo 86:** Preparación de (6-Metoxipiridazin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona

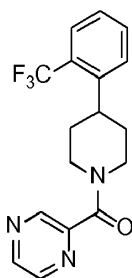


Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 6-metoxipiridazin-3-carboxílico se convirtieron a (6-metoxipiridazin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blancuzco (0.047 g, 56%): p.f. 122-125 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.86-7.67 (m, 4H), 7.43-7.35 (m, 2H), 4.72-4.67 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 1H), 1.81-1.64 (m, 4H); ESI MS *m/z* 366 [M + H]<sup>+</sup>.

15

**Ejemplo 87:** Preparación de Pirazin-2-il(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona

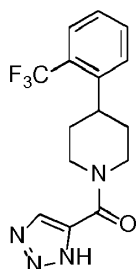
20



Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido pirazin-2-carboxílico se convirtieron a pirazin-2-il(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.015 g, 19%): p.f. 109-111 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.91 (s, 1H), 8.76-8.70 (m, 2H), 7.71-7.65 (m, 3H), 7.45-7.42 (m, 1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 1H), 1.83-1.62 (m, 4H); ESI MS *m/z* 336 [M + H]<sup>+</sup>.

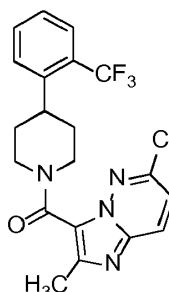
25

**Ejemplo 88:** Preparación de (1*H*-1,2,3-Triazol-5-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona

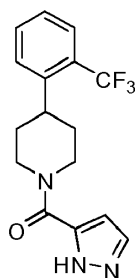


- 5 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 1*H*-1,2,3-triazol-5-carboxílico se convirtieron a 1*H*-1,2,3-triazol-5-il(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.019 g, 25%): p.f. 235-239 °C desc.; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 15.48 (br s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 7.70-7.60 (m, 3H), 7.44-7.39 (m, 1H), 4.73-4.66 (m, 2H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 1H), 1.85-1.62 (m, 4H); ESI MS *m/z* 325 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 89:** Preparación de (6-Cloro-2-metilimidazol[1,2-*b*]piridazin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona

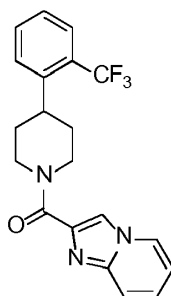


- 10 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 6-Cloro-2-metilimidazol[1,2-*b*]piridazin-3-carboxílico se convirtieron a (6-Cloro-2-metilimidazol[1,2-*b*]piridazin-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona (0.052 g, 32%): p.f. 147-150 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.20 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.71-7.66 (m, 3H), 7.45-7.42 (m, 2H), 4.72-4.69 (m, 1H), 3.58-3.46 (m, 1H), 3.29-3.15 (m, 2H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.45 (s, 3H) 1.89-1.57 (m, 4H); ESI MS *m/z* 423 [M + H]<sup>+</sup>.
- 15 **Ejemplo 90:** Preparación de (1*H*-Pirazol-5-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona BPN-0004468-AA-001



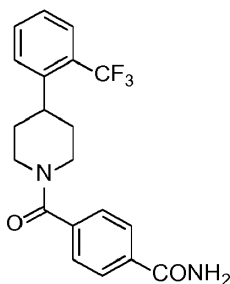
- 20 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A1, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 1*H*-pirazol-5-carboxílico se convirtieron a (1*H*-pirazol-5-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.051 g, 42%): p.f. = 167-170 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.14 (s, 1H), 7.81 (q, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 3H), 7.43-7.39 (m, 1H), 6.59 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.19-3.03 (m, 2H), 2.81 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.81-1.66 (m, 4H); MS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* 324 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 91:** Preparación de Imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona BPN-0003856-AA-001



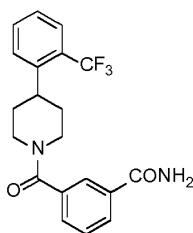
5 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A1, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico se convirtieron a imidazo[1,2-a]piridin-2-il(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.052 g, 32%): p.f. = 130-133 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 1.83 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 374 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 92:** Preparación de 4-(4-(2-(Trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)benzamida



10 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 4-carbamoilbenzoico se convirtieron a 4-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)benzamida como un sólido blanco (0.119 g, 72%): p.f. 188-190 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (m, 2H), 4.68 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 1.82-1.63 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 377 [M+H]<sup>+</sup>.

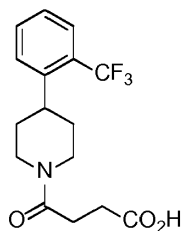
**Ejemplo 93:** Preparación de 3-(4-(2-(Trifluorometil) fenil)piperidin-1-carbonil)benzamida BPN-0003791-AA-001



15 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 3-carbamoilbenzoico se convirtieron a 3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)benzamida como un sólido blanco (0.149 g, 90%): p.f. 192-194 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.06 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 3H), 7.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 4.68 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 1.78-1.64 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 377 [M+H]<sup>+</sup>.

20

**Ejemplo 94:** Preparación de ácido 4-Oxo-4-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)butanoico

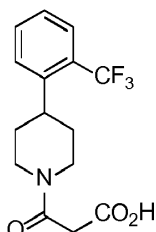


Etapa A: Una mezcla de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina (5, 0.100 g, 0.436 mmol) y dihidrofuran-2,5-diona (0.048 g, 0.480 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) se calentó a reflujo durante 4 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se

concentró. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-30% EtOAc en hexanos) para dar ácido 4-oxo-4-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)butanoico como un sólido blanco (0.134 g, 93%): p.f. 18-140 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.22-3.17 (m, 2H), 2.80-2.68 (m, 5H), 1.89 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 330 [M+H]<sup>+</sup>.

5

**Ejemplo 95:** Preparación de ácido 3-Oxo-3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)propanoico



Etapa A: A una solución de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina (5, 0.130 g, 0.567 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0.157 mL, 1.13 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) se agregó 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo (0.077 g, 0.567 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 16 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-40% EtOAc en hexanos) para dar 3-oxo-3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)propanoato de metilo (0.134 g, 71%): <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.85-4.78 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.60-3.49 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 1H), 1.89-1.64 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 330 [M+H]<sup>+</sup>.

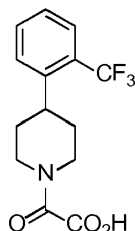
10

Etapa B: A una solución de 3-oxo-3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)propanoato de metilo (0.134 g, 0.407 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (2 mL) y THF (2 mL) se agregó NaOH (2 N, 2 mL). La mezcla se agitó 16 h, se diluyó con H<sub>2</sub>O (25 mL), y se acidificó con HCl 2 N hasta pH 4. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL). El extracto se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para dar ácido 3-oxo-3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)propanoico como un sólido blanco (0.100 g, 78%): p.f. 112-114 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.24 (br s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 4.84 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 314 [M - H].

15

20

**Ejemplo 96:** Preparación de ácido 2-Oxo-2-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)acético



Etapa A: A una solución de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina (5, 0.140 g, 0.611 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0.171 mL, 1.22 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) se agregó 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (0.100 g, 0.733 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 16 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-25% EtOAc en hexanos) para dar 2-oxo-2-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)acetato de etilo como un aceite espeso (0.190 g, 94%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.72-4.67 (m, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.29-3.18 (m, 2H), 2.84-2.75 (m, 1H), 1.92-1.67 (m, 4H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 330 [M+H]<sup>+</sup>.

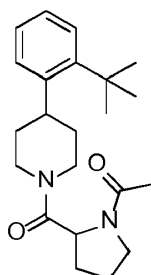
25

30

Etapa B: A una solución de 2-oxo-2-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)acetato de etilo (0.190 g, 0.577 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (2 mL) y THF (2 mL) se agregó NaOH (2 N, 2 mL). La mezcla se agitó 16 h, se diluyó con H<sub>2</sub>O (25 mL), y se acidificó con HCl 2 N hasta pH 4. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL). El extracto se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-15% CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el ácido 2-oxo-2-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)acético como un sólido blanco (0.035 g, 20%): p.f. 193-196 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.69-7.55 (m, 3H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.07 (br s, 2H), 2.64 (br s, 1H), 1.69-1.55 (m, 4H); MS (ESI-) *m/z* 300 [M - H].

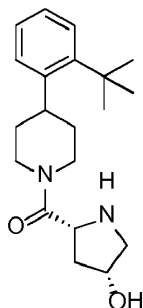
35

**Ejemplo 97:** Preparación de 1-(2-(4-(2-(*Tert*-butil)fenil)piperidin-1-carbonil)pirrolidin-1-il)etanona



5 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, 4-(2-(*tert*-butil)fenil)piperidina y ácido 1-acetilpirrolidin-2-carboxílico se convirtieron a 1-(2-(4-(2-(*tert*-butil)fenil)piperidin-1-carbonil)pirrolidin-1-il)etanona como un sólido blanco (0.048 g, 97%); p.f. 50-60 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.09 (m, 4H), 4.99-4.91 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.77-3.10 (m, 4H), 2.74-2.59 (m, 1H), 2.23-1.70 (m, 10H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 357 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 98:** Preparación de (4-(2-(*Tert*-butil)fenil)piperidin-1-il)((2*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-il)metanona

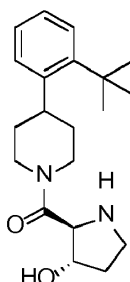


10 Etapa A: Una mezcla de 4-(2-(*tert*-butil)fenil)piperidina (8, 0.030 g, 0.138 mmol), ácido (2*R*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (0.038 g, 0.166 mmol), EDCI (0.032 g, 0.166 mmol), HOBT (0.022 g, 0.166 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.058 mL, 0.414 mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-8% CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con 0.05% NH<sub>4</sub>OH) para dar 2-(4-(2-(*tert*-butil)fenil)piperidin-1-carbonil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de (2*R*,4*R*)-*tert*-butilo como un aceite espeso (0.043 g, 72%); MS (ESI+) *m/z* 431 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Etapa B: A una solución de 2-(4-(2-(*tert*-butil)fenil)piperidin-1-carbonil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de (2*R*,4*R*)-*tert*-butilo (0.043 g, 0.100 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) se agregó TFA (0.5 mL). La mezcla se agitó durante 4 horas, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-5% CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar (4-(2-(*tert*-butil)fenil)piperidin-1-il)((2*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-il)metanona como un sólido blanco (0.015 g, 45%); p.f. 65-75 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.21-7.12 (m, 3H), 4.81 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.18-4.08 (m, 2H), 3.57-3.43 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 2H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.76-1.67 (m, 1H), 2.28-2.14 (m, 1H), 1.99-1.43 (7H), 1.44 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 331 [M+H]<sup>+</sup>.

20

**Ejemplo 99:** Preparación de (4-(2-(*Tert*-butil)fenil)piperidin-1-il)((2*S*,3*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-2-il)metanona BPN-0004059-AA-001

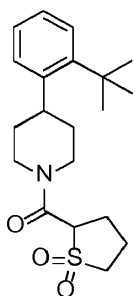


25 Etapa A: Una mezcla de 4-(2-(*tert*-butil)fenil)piperidina (8, 0.034 g, 0.156 mmol), ácido (2*S*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (0.043 g, 0.187 mmol), EDCI (0.036 g, 0.187 mmol), HOBT (0.025 g, 0.187 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.065 mL, 0.468 mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-5% CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 2-(4-(2-(*tert*-butil)fenil)piperidin-1-carbonil)-3-

hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2S,3S)-*tert*-butilo como un aceite espeso (0.058 g, 86%): MS (ESI+)  $m/z$  331 [M-C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>+H];

5 Etapa B: A una solución de 2-(4-(2-(*tert*-butil)fenil)piperidin-1-carbonil)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2S,3S)-*tert*-butilo (0.058 g, 0.135 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) se agregó TFA (0.4 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-8% CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con 0.05% NH<sub>4</sub>OH) para dar 4-(2-(*tert*-butil)fenil)piperidin-1-il)((2S,3S)-3-hidroxipirrolidin-2-il) metanona como un sólido blanco (0.034 g, 76%): p.f. 60-65 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.20-7.11 (m, 3H), 4.78 (m, 1H), 4.40-4.31 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 1H), 3.28-3.02 (m, 3H), 2.76-2.63 (m, 1H), 2.44 (br s, 2H), 2.02-1.64 (m, 6H), 1.44 (s, 9H); MS (ESI+)  $m/z$  331 [M+H]<sup>+</sup>.

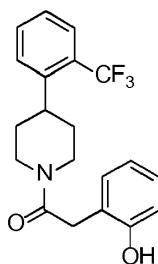
**Ejemplo 100:** Preparación de 4-(2-(*tert*-butil)fenil)piperidin-1-il)(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-2-il)metanona



15 Etapa A: Una mezcla de 4-(2-(*tert*-butil)fenil)piperidina (8, 0.030 g, 0.138 mmol), ácido tetrahidrotiofen-2-carboxílico (0.022 g, 0.166 mmol), EDCI (0.032 g, 0.166 mmol), HOBT (0.022 g, 0.166 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.058 mL, 0.414 mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-3% CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 4-(2-(*tert*-butil)fenil)piperidin-1-il)(tetrahidrotiofen-2-il)metanona como un aceite espeso (0.043 g, 94%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27-7.11 (m, 3H), 4.82-4.77 (m, 1H), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.18-2.84 (m, 3H), 2.71-2.48 (m, 2H), 2.38-2.26 (m, 1H), 2.12-1.64 (m, 6H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI+)  $m/z$  332 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Etapa B: A una solución de 4-(2-(*tert*-butil)fenil)piperidin-1-il)(tetrahidrotiofen-2-il)metanona (0.043 g, 0.130 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (3 mL) y H<sub>2</sub>O (1.5 mL) se agregó Oxona (0.320 g, 0.520 mmol). La mezcla se agitó durante 48 horas, se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-50% EtOAc en hexanos) para dar 4-(2-(*tert*-butil)fenil)piperidin-1-il)(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-2-il)metanona como un sólido blanco (0.046 g, 98%): p.f. 80-84 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39-7.09 (m, 4H), 4.90-4.78 (m, 1H), 4.29-4.20 (m, 2H), 3.55-3.08 (m, 4H), 2.94-2.66 (m, 2H), 2.47-1.64 (m, 7H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI+)  $m/z$  364 [M+H]<sup>+</sup>.

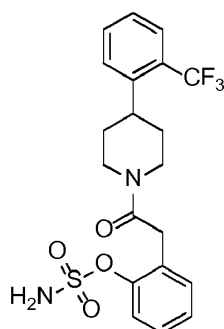
**Ejemplo 101:** Preparación de 2-(2-Hidroxifenil)-1-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)etanona



30 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A2, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 2-(2-hidroxifenil)acético se convirtieron a 2-(2-hidroxifenil)-1-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)etanona como una espuma de color rojo (0.375 g, 79%): p.f. Sin fusión clara; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.81 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.86-6.80 (m, 1H), 4.81 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.34-3.27 (m, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 2H); 1.67-1.58 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  364 [M + H]<sup>+</sup>.

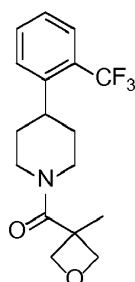
35 **Ejemplo 102:** Preparación de 2-(2-Oxo-2-(4-(2-(trifluorometil) fenil)piperidin-1-il)etil)fenilsulfamato





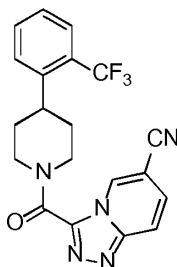
- 5 Etapa A: Una solución de 2-(2-hidroxifenil)-1-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)etanona (0.080 g, 0.22 mmol) en THF (1 mL) se agregó gota a gota a una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (0.010 g, 0.25 mmol) en THF (2 mL) agitando a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de 1 hora, la reacción se enfrió hasta 0 °C y se agregó una solución de cloruro de sulfamoilo en THF (1 mL) gota a gota. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, se detuvo con H<sub>2</sub>O, se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (unidad Isco CombiFlash Companion, columna Rediseq 12g, 0% a 100% EtOAc en hexanos) para dar 2-(2-oxo-2-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)etil)fenil sulfamato como un polvo blanco (0.048 g, 49%): p.f. 170-173 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.07 (s, 2H), 7.68-7.55 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 5H), 4.58 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.88-3.76 (m, 2H), 3.18-3.07 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 4H); ESI MS *m/z* 443 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 103:** Preparación de (3-Metiloxetan-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona



- 15 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general GP-A1, clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina y ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico se convirtieron a (3-metiloxetan-3-il)(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.071 g, 50%): p.f. = 100-102 °C; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 5.03 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.17 (m, 3H), 2.60 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.71 (m, 4H), 1.54 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 328 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **Ejemplo 104:** 3-(4-(2-(Trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-carbonitrilo



- 25 Etapa A: A una solución de 6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (0.365 g, 1.35 mmol) en THF (15 mL) se agregó una solución de hidrato de hidróxido de litio (0.057 g, 1.35 mmol) en agua (5 mL). La mezcla se agitó durante 20 minutos, se acidificó con HCl 2 N hasta pH 6 y se concentró bajo presión reducida. Al residuo se añadieron clorhidrato de 4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidina (0.359 g, 1.35 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (898 g, 2.03 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0.523 g, 4.05 mmol), y DMF (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (120 mL). El extracto se lavó con salmuera (2 × 120 mL), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-60% EtOAc en hexanos) para dar (6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il) (4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona como un sólido blanco (0.516 g, 84%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

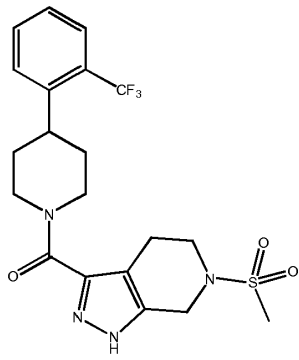
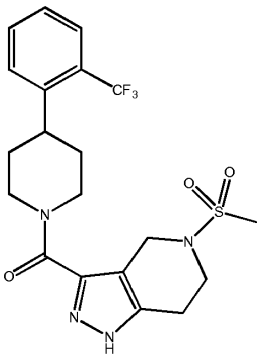
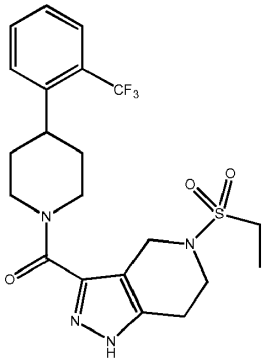
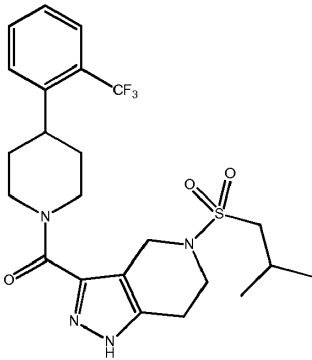
$\delta$  9.38 (m, 1H), 7.78 (dd,  $J = 9.6, 0.8$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.55-7.44 (m, 3H), 7.32 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.72-5.67 (m, 1H), 5.00-4.94 (m, 1H), 3.39-3.30 (m, 2H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.01-1.81 (m, 4H); MS (ESI+)  $m/z$  453 (M+H) .

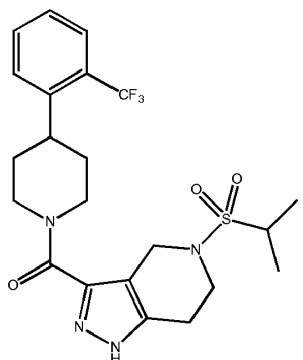
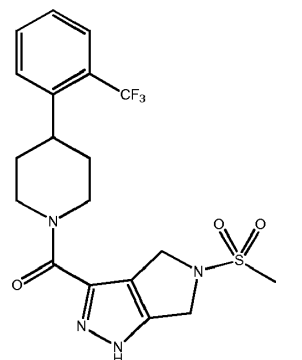
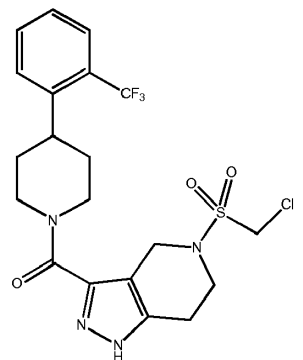
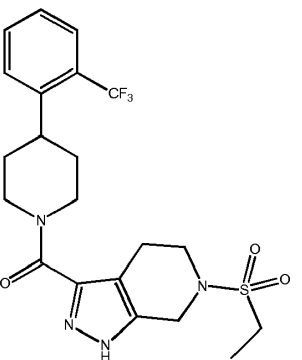
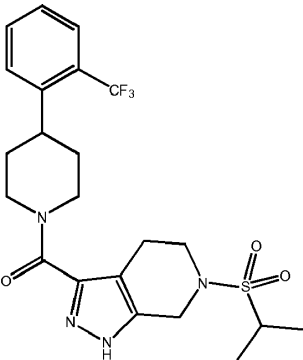
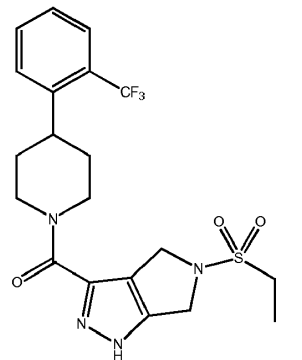
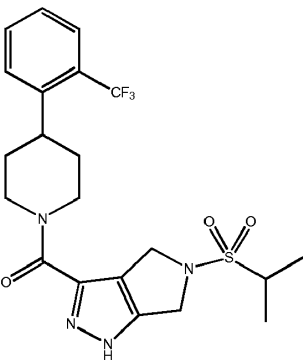
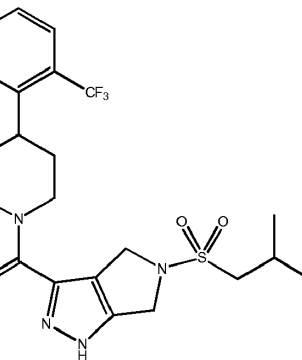
- 5 Etapa B: Una mezcla de (6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il) (4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona (0.080 g, 0.176 mmol), cianuro de zinc (0.041 g, 0.352 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0.020 g, 0.0176 mmol), y DMF (1 mL) fue calentado bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 30 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL), se lavó con salmuera (2 × 30 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel (0-40% EtOAc en hexanos) para dar 3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carbonil)-[1,2,4]triazolo [4,3-a]piridin-6-carbonitrilo como un sólido blanco (0.063 g, 87%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.72 (m, 1H), 7.97 (dd,  $J = 9.5, 1.0$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.55-7.42 (m, 3H), 7.33 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.74-5.69 (m, 1H), 5.00-4.95 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.06-1.81 (m, 4H); MS (ESI+)  $m/z$  400 (M+H).
- 10

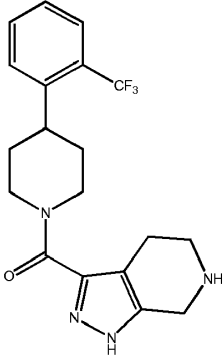
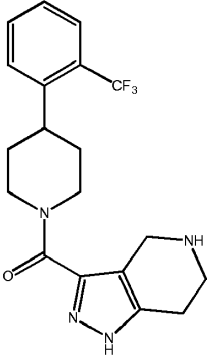
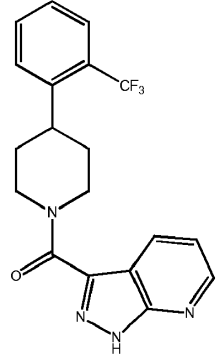
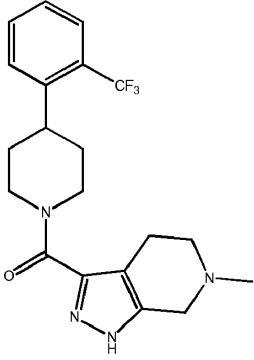
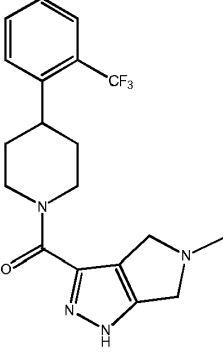
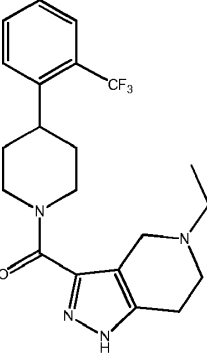
#### Ejemplo 105: Enlace de RPB4 de compuestos de piperidina

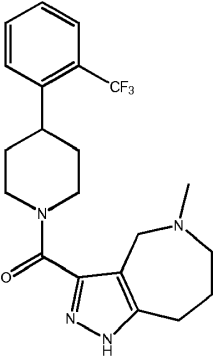
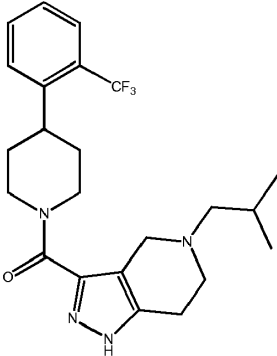
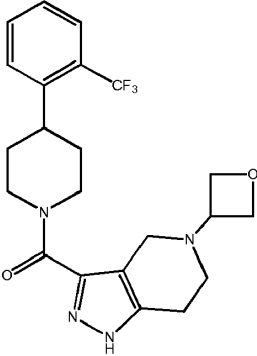
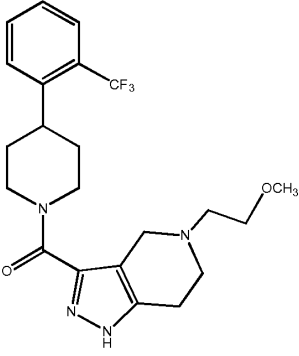
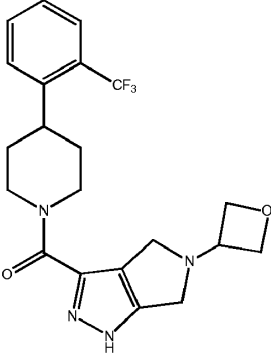
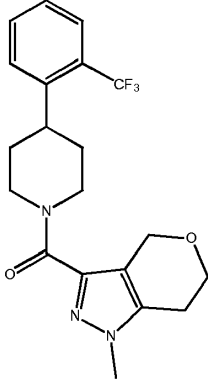
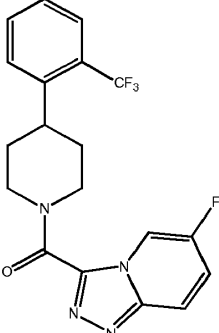
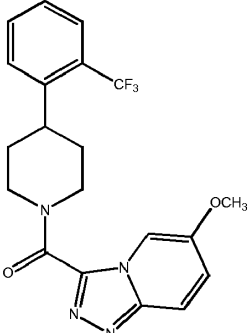
- 15 Los compuestos listados en la Tabla 1 (Compuestos 15-96 y 98-129) se probaron en dos ensayos *in vitro*, el enlace de RBP4 (SPA) y la interacción RBP4-TTR dependiente de retinol (HTRF) (Figura 8-15). Los compuestos se enlazaron a RBP4 y/o antagonizaron la interacción RBP4-TTR dependiente de retinol. Esta actividad indica que los compuestos reducen los niveles de RBP4 y retinol en suero.

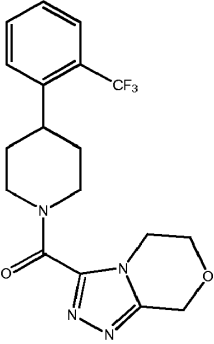
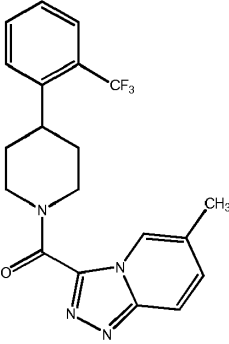
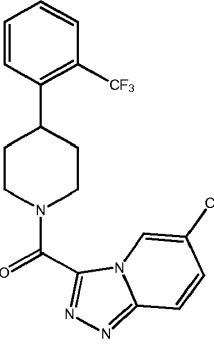
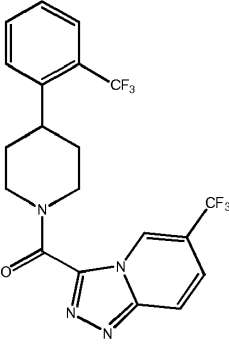
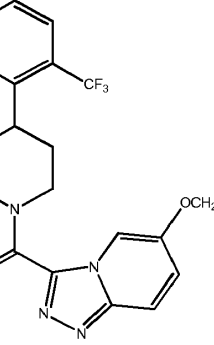
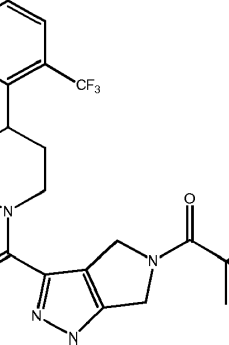
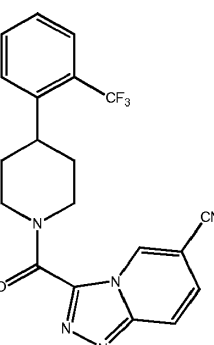
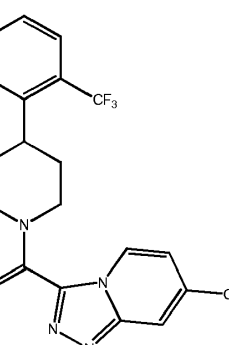
Tabla 1.

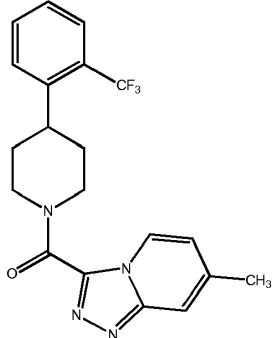
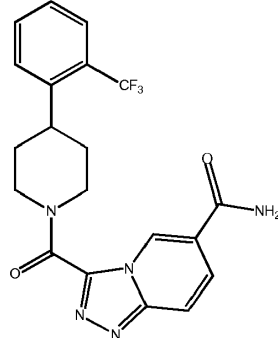
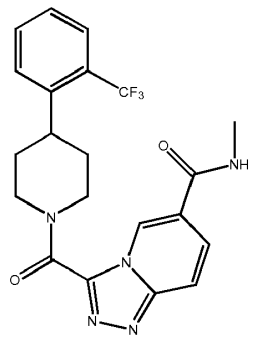
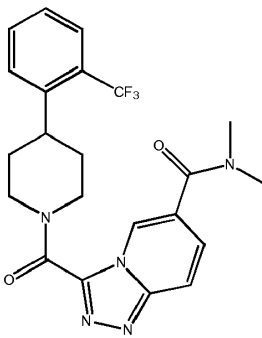
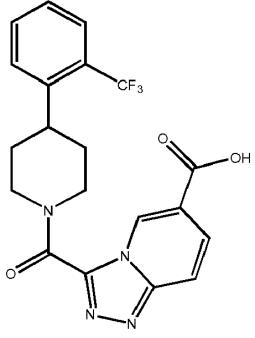
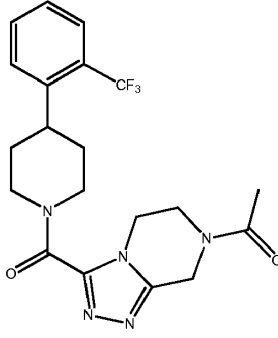
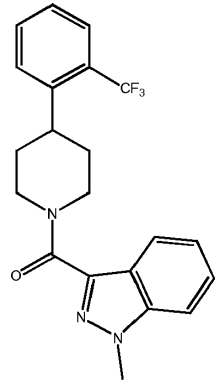
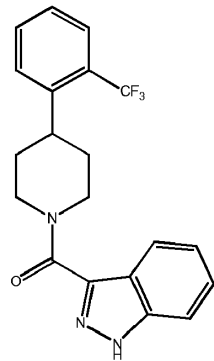
#	Estructura	#	Estructura
15		16	
17		18	
19		20	

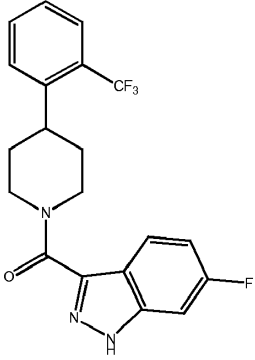
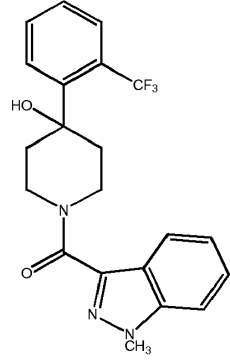
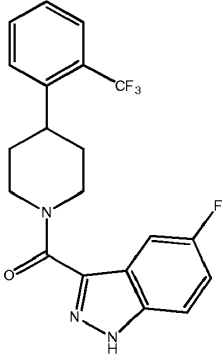
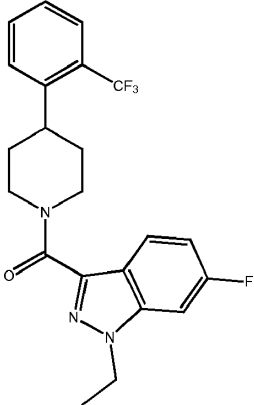
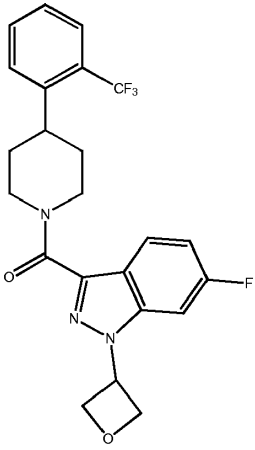
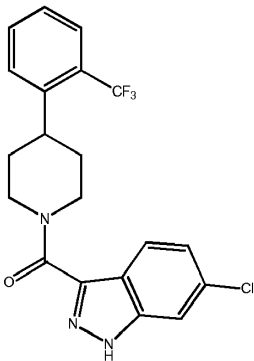
#	Estructura	#	Estructura
			
21		22	
23		24	
25		26	

#	Estructura	#	Estructura
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	

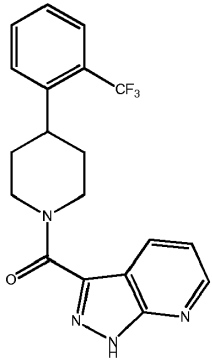
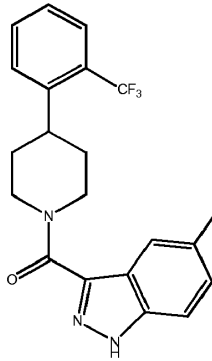
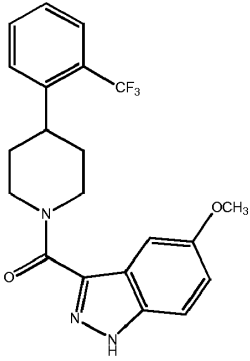
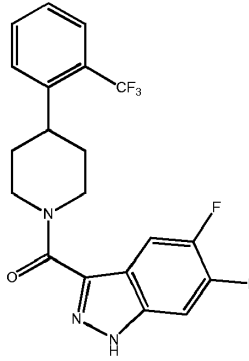
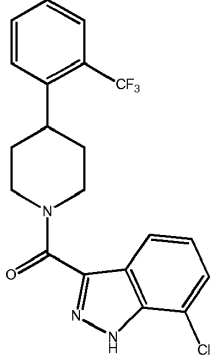
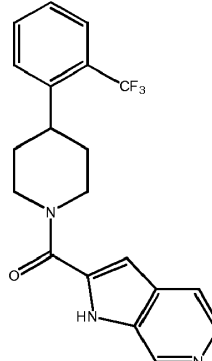
#	Estructura	#	Estructura
			
35		36	
37		38	
39		40	

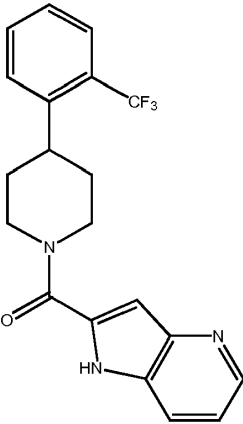
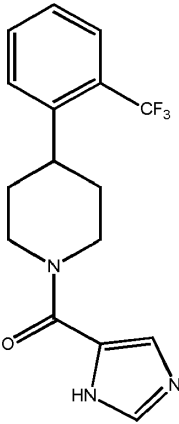
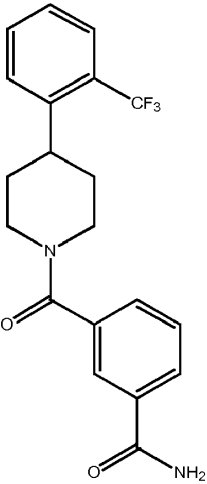
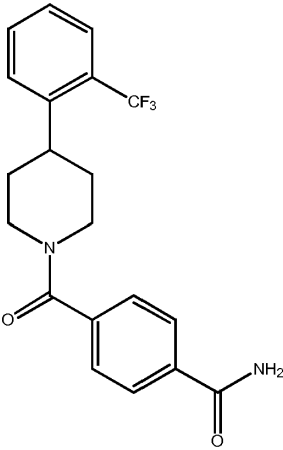
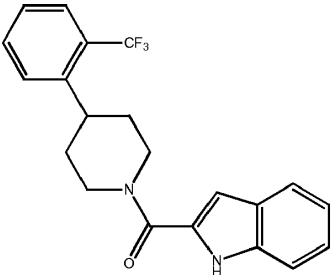
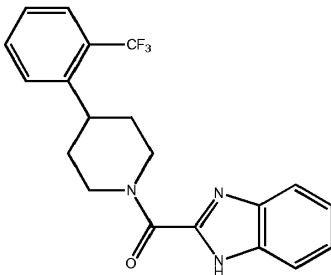
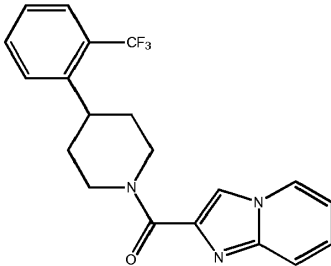
#	Estructura	#	Estructura
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

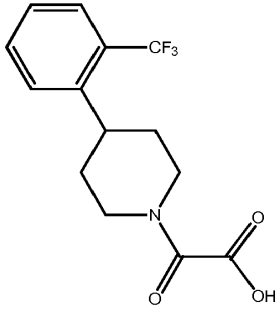
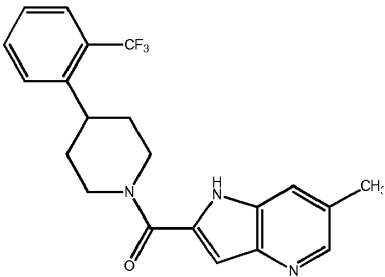
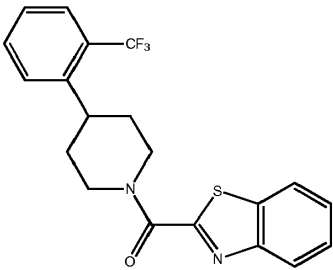
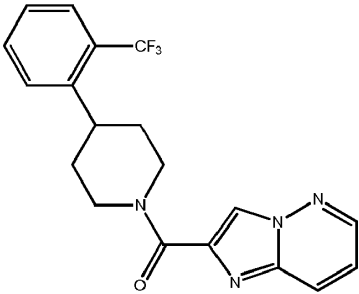
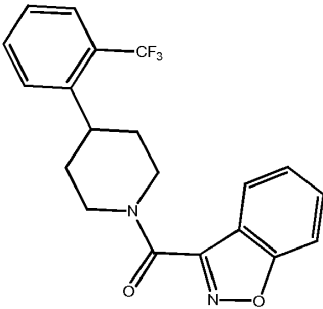
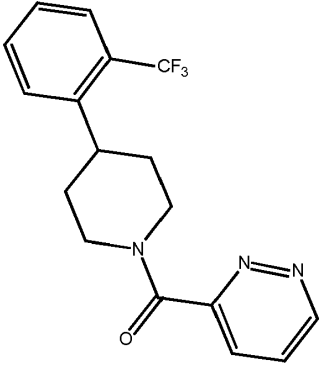
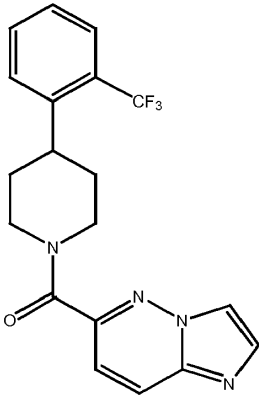
#	Estructura	#	Estructura
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	

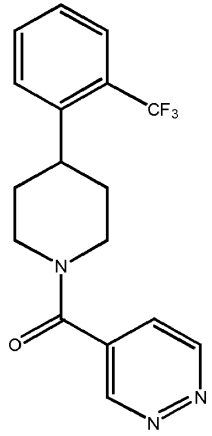
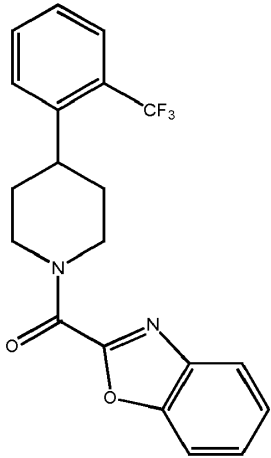
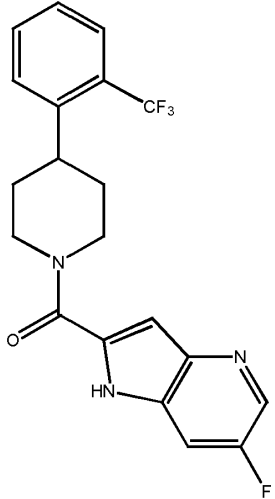
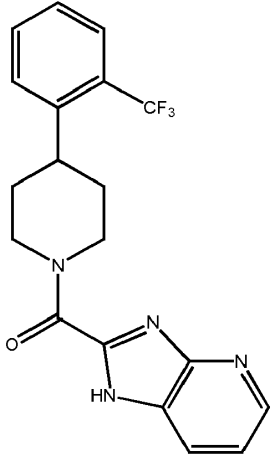
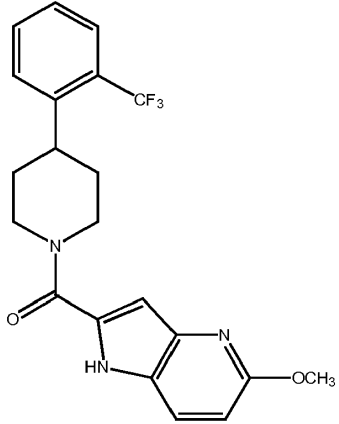
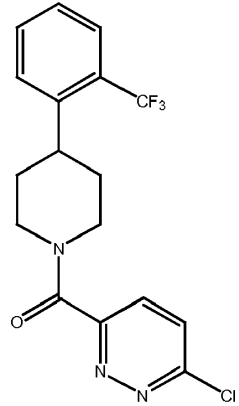
#	Estructura	#	Estructura
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	

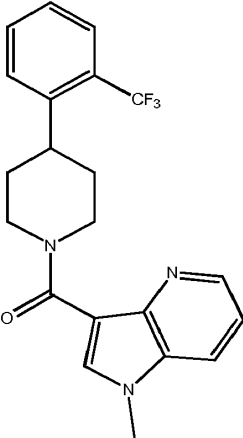
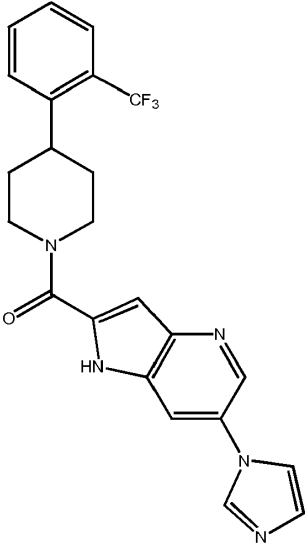
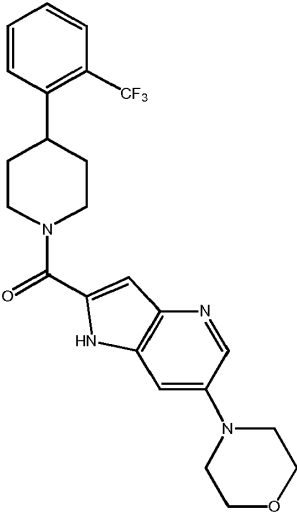
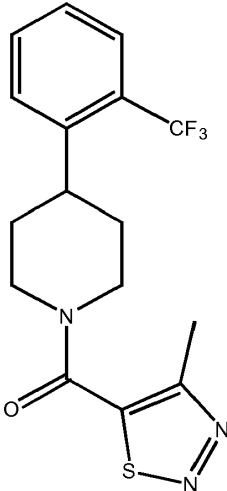
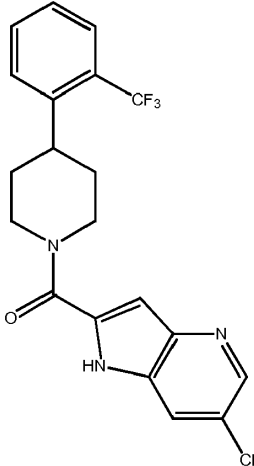
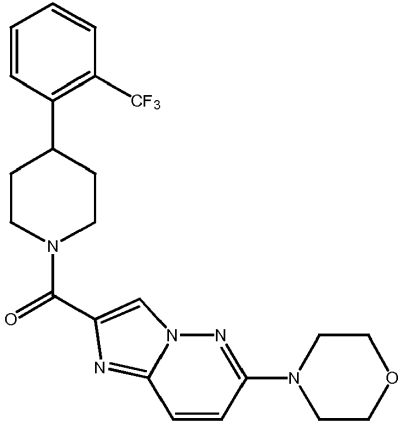


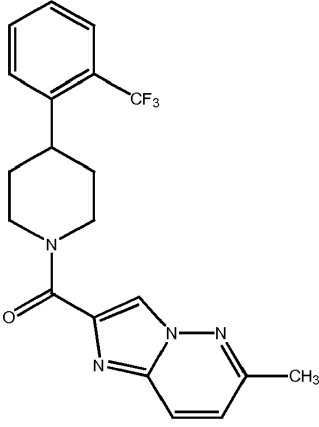
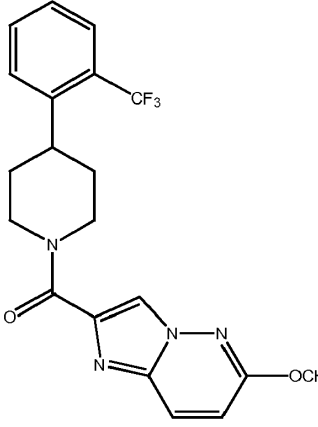
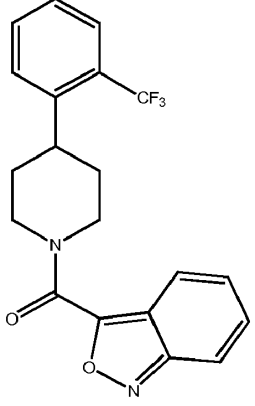
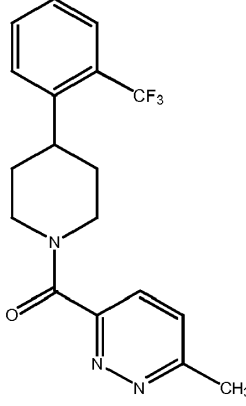
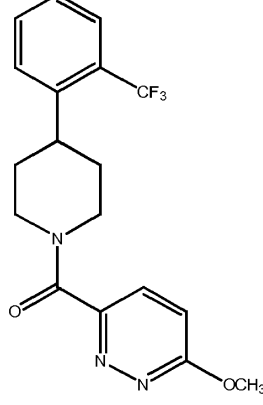
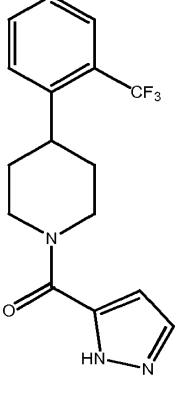
#	Estructura	#	Estructura
			
65		66	
67		68	
70		73	

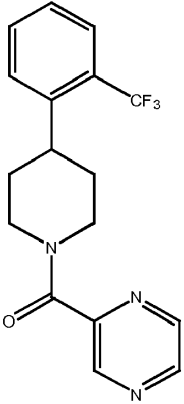
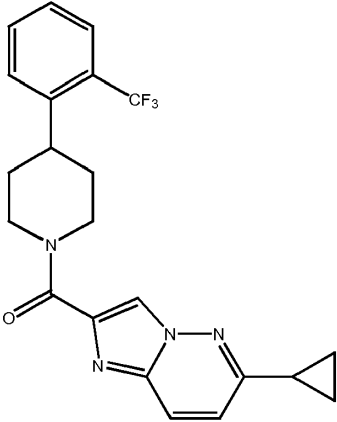
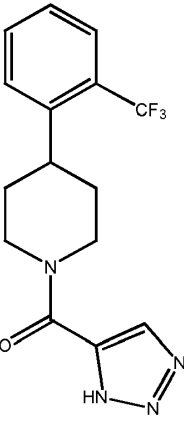
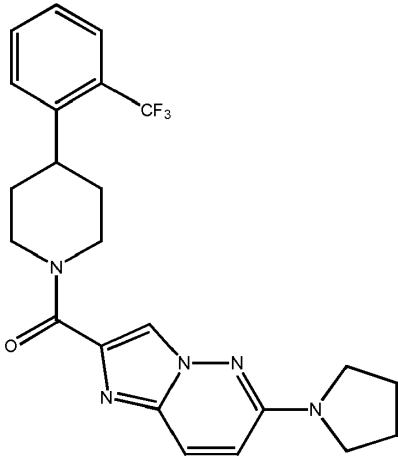
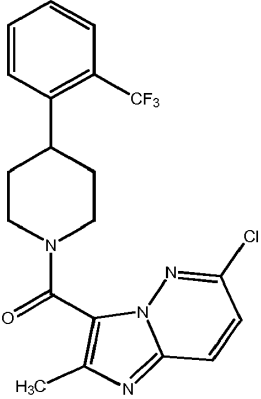
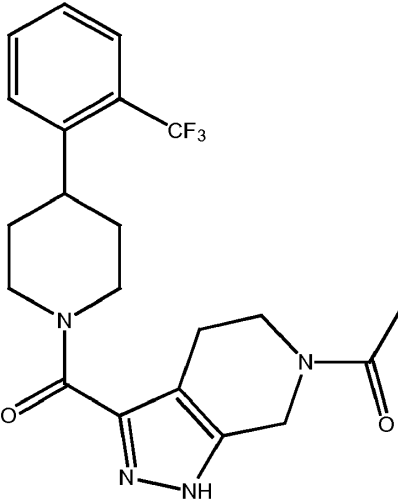
#	Estructura	#	Estructura
			
74		75	
76		77	
78		79	

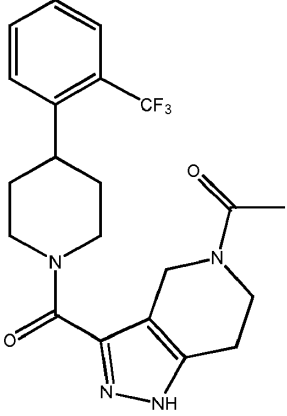
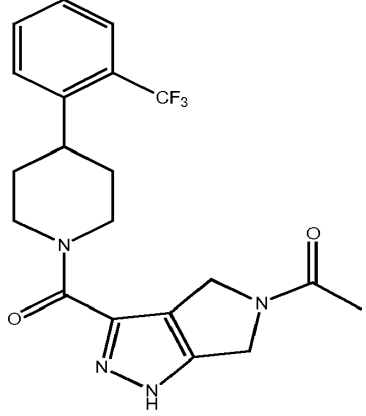
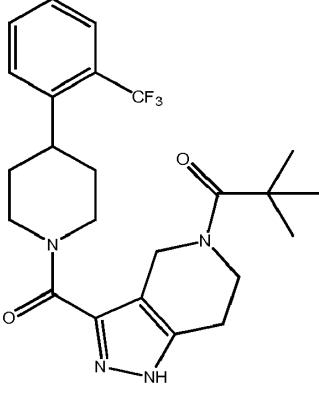
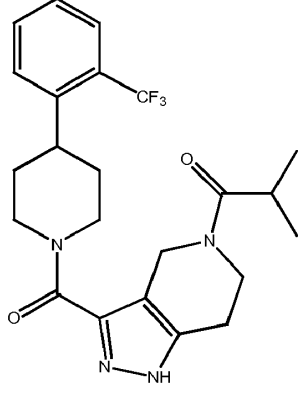
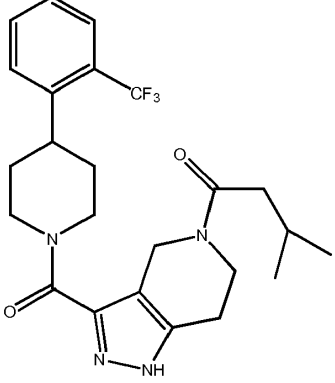
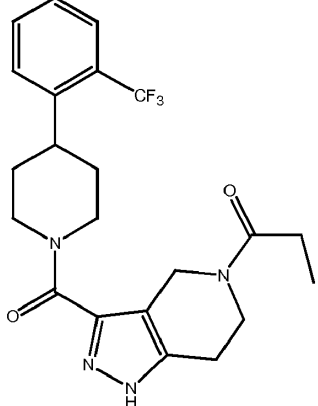
#	Estructura	#	Estructura
			
80		81	
82		83	
84		85	
87		88	

#	Estructura	#	Estructura
			
89		90	
91		92	
93		94	

#	Estructura	#	Estructura
			
95		96	
97		98	

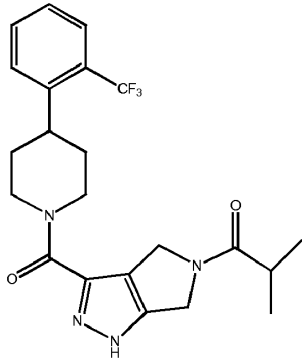
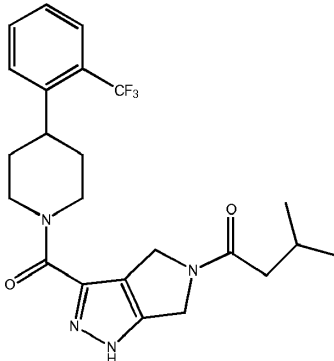
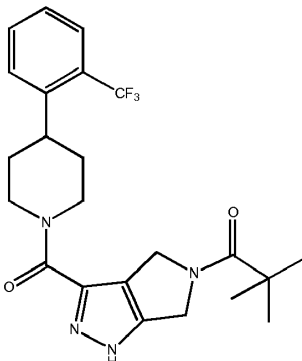
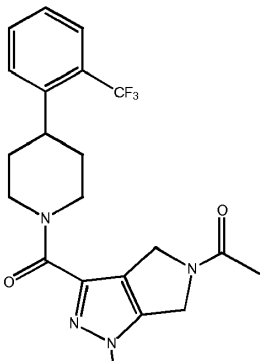
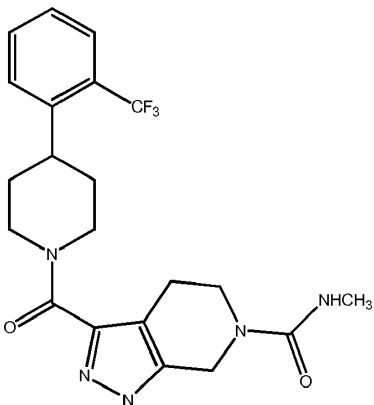
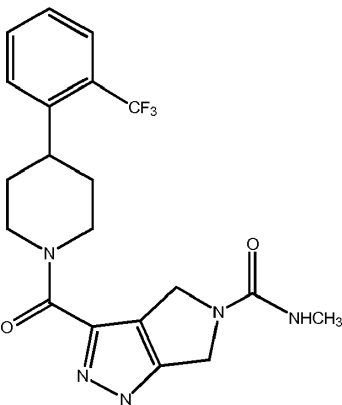
#	Estructura	#	Estructura
99	 <chem>CC1=CN2C(=N1)C(=O)N(C2)C3CCN(C3)C4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F</chem>	100	 <chem>COC1=CN2C(=N1)C(=O)N(C2)C3CCN(C3)C4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F</chem>
101	 <chem>C1=CC=C2C(=C1)OC(=O)N2C3CCN(C3)C4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F</chem>	102	 <chem>CC1=CN2C(=N1)C(=O)N(C2)C3CCN(C3)C4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F</chem>
103	 <chem>COC1=CN2C(=N1)C(=O)N(C2)C3CCN(C3)C4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F</chem>	104	 <chem>C1=CN(C=C1)C(=O)N(C2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)</chem>
105		106	

#	Estructura	#	Estructura
			
107		108	
109		110	
111		112	

#	Estructura	#	Estructura
			
113		114	
115		116	
117		118	



#	Estructura	#	Estructura
119		120	
121		122	
123		124	

#	Estructura	#	Estructura
	 <chem>CC(C)C(=O)N1CC2=C(N1)N=CN=C2C(=O)N3CCCCC3c4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>		 <chem>CC(C)CC(=O)N1CC2=C(N1)N=CN=C2C(=O)N3CCCCC3c4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>
125	 <chem>CC(C)(C)C(=O)N1CC2=C(N1)N=CN=C2C(=O)N3CCCCC3c4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>	126	 <chem>CC(=O)N1CC2=C(N1)N=CN=C2C(=O)N3CCCCC3c4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>
127	 <chem>CNC(=O)N1CC2=C(N1)N=CN=C2C(=O)N3CCCCC3c4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>	128	 <chem>CNC(=O)N1CC2=C(N1)N=CN=C2C(=O)N3CCCCC3c4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>
129			

#	Estructura	#	Estructura

#### Ejemplo 105: Unión de RPB4 de compuestos adicionales de piperidina

5 Un aspecto adicional de la invención proporciona análogos de los compuestos de la Tabla 1 que son activos como antagonistas de RBP4. Los análogos de los Compuestos 15-129 descritos en el presente documento se unen análogamente a RBP4 y antagonizan la interacción RBP4-TTR dependiente de retinol.

Compuestos de piperidina adicionales, que son análogos de los descritos en la Tabla 1, se probaron en dos ensayos en vitro, la unión de RBP4 (SPA) y la interacción RBP4-TTR dependiente de retinol (HTRF). Estos compuestos de piperidina se unen a RBP4 y antagonizan la interacción RBP4-TTR dependiente de retinol. Esta actividad indica que los compuestos reducen el nivel de RBP4 y retinol en suero.

#### 10 Ejemplo 106: Eficacia en un modelo de mamífero

15 La efectividad de los compuestos listados en la Tabla 1 se probaron en ratones de tipo silvestre y Abca4 -/-. El modelo de ratón Abca4 -/- manifiesta acumulación acelerada de lipofuscina en el RPE y se considera un modelo de eficacia preclínica para un fármaco que reduce la acumulación de lipofuscina. Los compuestos se dosifican por vía oral durante 3 semanas a 30 mg/kg. Hay una reducción en el nivel de RBP4 en suero en animales tratados. Los niveles de A2E/isoA2E y otros bisretinoides se reducen en los ratones tratados. Los niveles de A2-DHP-PE y atRAL di-PE también se reducen.

20 La efectividad de los compuestos de piperidina adicionales, que son análogos de los descritos en la Tabla 1, se prueba en ratones de tipo silvestre y Abca4 -/-. El modelo de ratón Abca4 -/- manifiesta una acumulación acelerada de lipofuscina en el RPE y se considera un modelo de eficacia preclínica para un fármaco que reduce la acumulación de lipofuscina. Los compuestos se dosifican por vía oral durante 3 semanas a 30 mg/kg. Hay una reducción en el nivel de RBP4 en suero en animales tratados. Los niveles de A2E/isoA2E y otros bisretinoides se reducen en los ratones tratados. Los niveles de A2-DHP-PE y atRAL di-PE también se reducen.

#### Discusión

25 La degeneración macular relacionada con la edad (AMD) es la principal causa de ceguera en los países desarrollados. Su prevalencia es mayor que la de la enfermedad de Alzheimer. No existe tratamiento para la forma seca más común de la AMD. La AMD seca se desencadena por anomalías en el epitelio pigmentario de la retina (RPE) que se encuentra debajo de las células fotorreceptoras y proporciona un apoyo metabólico crítico a estas células sensibles a la luz. La disfunción del RPE induce la degeneración secundaria de fotorreceptores en la parte central de la retina llamada la mácula. Los datos experimentales indican que los altos niveles de lipofuscina inducen la degeneración de RPE y los fotorreceptores adyacentes en las retinas de AMD atroficas. Además de la AMD, la acumulación dramática de lipofuscina es el sello distintivo de la enfermedad de Stargardt (STGD), una forma hereditaria de degeneración macular de aparición juvenil. El principal componente citotóxico de la lipofuscina RPE es un piridino bisretinoide A2E. La formación de A2E se produce en la retina de una manera no enzimática y puede considerarse un subproducto de un ciclo visual que funciona correctamente. Dados los efectos citotóxicos establecidos de A2E en RPE y fotorreceptores, 30 la inhibición de la formación de A2E podría provocar un retraso en la pérdida visual en pacientes con AMD seca y STGD. Se sugirió que los inhibidores del ciclo visual de moléculas pequeñas pueden reducir la formación de A2E en la retina y prolongar la supervivencia de RPE y de los fotorreceptores en pacientes con AMD seca y STGD. Las tasas del ciclo visual y la producción de A2E en la retina dependen de la afluencia de retinol todo trans del suero al RPE. La 35

captación de retinol por RPE depende de las concentraciones séricas de retinol. La subregulación farmacológica del retinol sérico es una estrategia de tratamiento válida para la AMD seca y la STGD. El retinol sérico se mantiene en circulación como un complejo terciario con proteína de unión a retinol (RBP4) y transtiretina (TTR). Sin interactuar con TTR, el complejo RBP4-retinol se elimina rápidamente debido a la filtración glomerular. La unión de retinol a RBP4 se requiere para la formación del complejo RBP4-TTR; apo-RBP4 no interactúa con TTR. Es importante destacar que el sitio de unión a retinol en RBP4 es estéricamente proximal a la interfaz que media en la interacción RBP4-TTR. Sin desear estar ligados a ninguna teoría científica, los datos en este documento muestran que los antagonistas de RBP4 de molécula pequeña que desplazan el retinol de RBP4 y rompen la interacción RBP4-TTR reducirán la concentración sérica de retinol, inhibirán la captación de retinol en la retina y actuarán como inhibidores indirectos del ciclo visual que reducen la formación de citotóxicos A2E.

#### RBP4 en suero como objetivo farmacológico para la inhibición farmacológica del ciclo visual

Como las tasas del ciclo visual y la producción de A2E en la retina dependen de la afluencia de retinol todo trans del suero al RPE (Figura 4), se ha sugerido que la subregulación farmacológica parcial del retinol sérico puede representar un área objetivo en el tratamiento de la AMD seca (11). El retinol sérico está unido a la proteína de unión al retinol (RBP4) y se mantiene en circulación como un complejo terciario con RBP4 y transtiretina (TTR) (Figura 5). Sin interactuar con TTR, el complejo RBP4-retinol se elimina rápidamente de la circulación debido a la filtración glomerular. Adicionalmente, la formación del complejo RBP4-TTR-retinol es necesaria para la captación de retinol todo trans mediada por el receptor desde el suero hasta la retina.

Sin desear estar ligado a ninguna teoría científica, los inhibidores del ciclo visual pueden reducir la formación de bisretinoides tóxicos y prolongar la supervivencia de RPE y fotorreceptores en la AMD seca. Las tasas del ciclo visual y la producción de A2E dependen de la afluencia de retinol todo trans del suero al RPE. La formación del complejo de la proteína 4 de unión a retinol terciario (RBP4)-transtiretina (TTR)-retinol en suero es necesaria para la captación de retinol desde la circulación hasta el RPE. El sitio de unión a retinol en RBP4 es estéricamente próximo a la interfaz que media en la interacción RBP4-TTR. Los antagonistas de RBP4 que compiten con el retinol sérico para unirse a RBP4 mientras bloquean la interacción RBP4-TTR reducirían el retinol sérico, ralentizarían el ciclo visual e inhibirían la formación de bisretinoides citotóxicos.

La RBP4 representa un objetivo farmacológico atractivo para la inhibición farmacológica indirecta del ciclo visual y la formación de A2E. El sitio de unión a retinol en RBP4 es estéricamente proximal a la interfaz que media en la interacción RBP4-TTR. Los antagonistas del retinol que compiten con el retinol sérico por la unión a RBP4 mientras bloquean la interacción RBP4-TTR reducirían los niveles séricos de RBP4 y retinol, lo que conduciría a una reducción de la captación de retinol a la retina. El resultado sería una inhibición del ciclo visual con la consiguiente reducción de la síntesis de A2E.

Se encontró que un retinoide sintético llamado fenretinida [N-(4-hidroxi-fenil)retinamida, 4HRP] (Figura 6) previamente considerado como un tratamiento contra el cáncer (29) se unió a RBP4, desplaza el retinol todo trans de RBP4 (13) e interrumpe la interacción RBP4-TTR (13,14).

Se demostró que la fenretinida reduce la RBP4 y el retinol en suero (15), inhibe la captación de retinol todo trans trans ocular y ralentiza el ciclo visual (11). Es importante destacar que la administración de fenretinida redujo la producción de A2E en un modelo animal de acumulación excesiva de bisretinoides, ratones Abca4 -/- (11). Los experimentos preclínicos con fenretinida validaron la RBP4 como un objetivo farmacológico para la AMD seca. Sin embargo, la fenretinida es no selectiva y tóxica. Independientemente de su actividad como antagonista de la unión del retinol a RBP4, la fenretinida es un inductor extremadamente activo de la apoptosis en muchos tipos de células (16-19), incluidas las células del epitelio pigmentario de la retina (20). Se ha sugerido que los efectos adversos de la fenretinida están mediados por su acción como un ligando de un receptor nuclear RAR (21-24). Además, al igual que otros retinoides, se informa que la fenretinida estimula la formación de hemangiosarcomas en ratones. Además, la fenretinida es teratogénica, lo que hace que su uso sea problemático en pacientes con enfermedad de Stargardt en edad fértil.

Dado que el perfil de seguridad de fenretinida puede ser incompatible con la dosificación a largo plazo en individuos con condiciones de ceguera pero que no ponen en peligro la vida, la identificación de nuevas clases de antagonistas de RBP4 es de importancia significativa. Los compuestos de la presente invención desplazan el retinol de RBP4, interrumpen la interacción RBP4-TTR inducida por retinol y reducen los niveles séricos de RBP4. Los compuestos de la presente invención inhiben la acumulación de bisretinoides en el modelo de ratón Abca4 -/- de lipofuscinogénesis excesiva, lo que indica la utilidad de un tratamiento para la AMD seca y la enfermedad de Stargardt.

La presente invención se refiere a moléculas pequeñas para el tratamiento de la degeneración macular y la enfermedad de Stargardt. En el presente documento se divulga el uso oftálmico de las moléculas pequeñas como antagonistas de RBP4 no retinoides. Se ha demostrado que los compuestos 15-110 se unen a RBP4 in vitro y/o antagonizan la interacción RBP4-TTR in vitro en concentraciones biológicamente significativas. Los compuestos adicionales descritos en el presente documento, que son análogos de los Compuestos 15-110, se unen análogamente a RBP4 in vitro y antagonizan la interacción RBP4-TTR in vitro a concentraciones biológicamente significativas.

Actualmente, no existe un tratamiento aprobado por la FDA para la AMD seca o enfermedad de Stargardt, que afecta a millones de pacientes. Se afirma que un cóctel de vitaminas antioxidantes y zinc (fórmula AREDS) no aprobado por la FDA se reivindica por ser beneficioso en un subconjunto de pacientes con AMD seca. No hay tratamientos para la enfermedad de Stargardt. La presente invención identificó antagonistas de RBP4 no retinoides que son útiles para el tratamiento de la AMD seca y otras condiciones caracterizadas por una acumulación excesiva de lipofuscina. Sin desear estar ligado a ninguna teoría científica, dado que la acumulación de lipofuscina parece ser una causa directa de la desaparición del RPE y del fotorreceptor en la retina AMD y STGD, los compuestos descritos en este documento son agentes modificadores de la enfermedad, ya que abordan directamente la causa raíz de estas enfermedades. La presente invención proporciona novedosos métodos de tratamiento que preservarán la visión en pacientes con AMD y enfermedad de Stargardt, y pacientes que padecen condiciones caracterizadas por una acumulación excesiva de lipofuscina.

Referencias

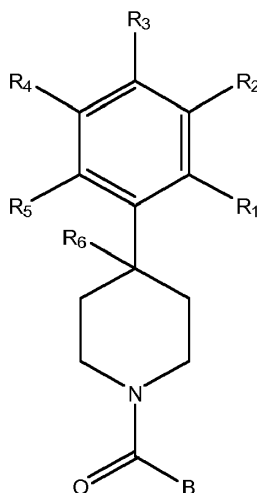
1. Petrukhin K. New therapeutic targets in atrophic age-related macular degeneration. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2007, 11(5): 625-639
- 15 2. C. Delori, D.G. Goger and C.K. Dorey, Age-related accumulation and spatial distribution of lipofuscin in RPE of normal subjects. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 42 (2001), pp. 1855-1866
3. F.C. Delori, RPE lipofuscin in ageing and age-related macular degeneration. In: G. Coscas and F.C. Piccolino, Editors, *Retinal Pigment Epithelium and Macular Disease (Documenta Ophthalmologica)* vol. 62, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands (1995), pp. 37-45.
- 20 4. C.K. Dorey, G. Wu, D. Ebenstein, A. Garsd and J.J. Weiter, Cell loss in the aging retina. Relationship to lipofuscin accumulation and macular degeneration. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 30 (1989), pp. 1691-1699.
5. L. Feeney-Burns, E.S. Hilderbrand and S. Eldridge, Aging human RPE: morphometric analysis of macular, equatorial, and peripheral cells. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 25 (1984), pp. 195-200.
- 25 6. F.G. Holz, C. Bellman, S. Staudt, F. Schutt and H.E. Volcker, Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 42 (2001), pp. 1051-1056.
7. F.G. Holz, C. Bellmann, M. Margaritidis, F. Schutt, T.P. Otto and H.E. Volcker, Patterns of increased in vivo fundus autofluorescence in the junctional zone of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium associated with age-related macular degeneration. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 237 (1999), pp. 145-152.
- 30 7. A. von Rückmann, F.W. Fitzke and A.C. Bird, Fundus autofluorescence in age-related macular disease imaged with a laser scanning ophthalmoscope. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 38 (1997), pp. 478-486.
9. F.G. Holz, C. Bellman, S. Staudt, F. Schutt and H.E. Volcker, Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 42 (2001), pp. 1051-1056.
- 35 10. Sparrow JR, Fishkin N, Zhou J, Cai B, Jang YP, Krane S, Itagaki Y, Nakanishi K. A2E, a byproduct of the visual cycle. *Vision Res.* 2003 Dec;43(28):2983-90
11. Radu RA, Han Y, Bui TV, Nusinowitz S, Bok D, Lichter J, Widder K, Travis GH, Mata NL. Reductions in serum vitamin A arrest accumulation of toxic retinal fluorophores: a potential therapy for treatment of lipofuscin-based retinal diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Dec;46(12):4393-401
- 40 12. Motani A, Wang Z, Conn M, Siegler K, Zhang Y, Liu Q, Johnstone S, Xu H, Thibault S, Wang Y, Fan P, Connors R, Le H, Xu G, Walker N, Shan B, Coward P. Identification and characterization of a non-retinoid ligand for retinol-binding protein 4 which lowers serum retinol-binding protein 4 levels in vivo. *J Biol Chem.* 2009 Mar 20;284(12):7673-80.
13. Berni R, Formelli F. In vitro interaction of fenretinide with plasma retinol-binding protein and its functional consequences. *FEBS Lett.* 1992 Aug 10;308(1):43-5.
- 45 14. Schaffer EM, Ritter SJ, Smith JE. N-(4-hydroxyphenyl)retinamide (fenretinide) induces retinol-binding protein secretion from liver and accumulation in the kidneys in rats. *J Nutr.* 1993 Sep;123 (9) :1497-503
15. Adams WR, Smith JE, Green MH. Effects of N-(4-hydroxyphenyl)retinamide on vitamin A metabolism in rats. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1995 Feb;208(2):178-85.
- 50 16. Pudevalli VK, Saito Y, Xu R, Kouraklis GP, Levin VA, Kyritsis AP. Fenretinide activates caspases and induces apoptosis in gliomas. *Clin Cancer Res.* 1999 Aug;5(8):2230-5

17. Holmes WF, Soprano DR, Soprano KJ. Synthetic retinoids as inducers of apoptosis in ovarian carcinoma cell lines. *J Cell Physiol.* 2004 Jun;199(3):317-29
- 5 18. Simeone AM, Ekmekcioglu S, Broemeling LD, Grimm EA, Tari AM. A novel mechanism by which N-(4-hydroxyphenyl)retinamide inhibits breast cancer cell growth: the production of nitric oxide. *Mol Cancer Ther.* 2002 Oct;1(12):1009-17
19. Fontana JA, Rishi AK. Classical and novel retinoids: their targets in cancer therapy. *Leukemia.* 2002 Apr;16(4):463-72
- 10 20. Samuel W, Kutty RK, Nagineni S, Vijayasarathy C, Chandraratna RA, Wiggert B. N-(4-hydroxyphenyl)retinamide induces apoptosis in human retinal pigment epithelial cells: retinoic acid receptors regulate apoptosis, reactive oxygen species generation, and the expression of heme oxygenase-1 and Gadd153. *J Cell Physiol.* 2006 Dec;209(3):854-65
21. Fontana JA, Rishi AK. Classical and novel retinoids: their targets in cancer therapy. *Leukemia.* 2002 Apr;16(4):463-72
- 15 22. Samuel W, Kutty RK, Nagineni S, Vijayasarathy C, Chandraratna RA, Wiggert B. N-(4-hydroxyphenyl)retinamide induces apoptosis in human retinal pigment epithelial cells: retinoic acid receptors regulate apoptosis, reactive oxygen species generation, and the expression of heme oxygenase-1 and Gadd153. *J Cell Physiol.* 2006 Dec;209(3):854-65
23. Sabichi AL, Xu H, Fischer S, Zou C, Yang X, Steele VE, Kelloff GJ, Lotan R, Clifford JL. Retinoid receptor-dependent and independent biological activities of novel fenretinide analogues and metabolites. *Clin Cancer Res.* 2003 Oct 1;9(12):4606-13
- 20 24. Clifford JL, Menter DG, Wang M, Lotan R, Lippman SM. Retinoid receptor-dependent and -independent effects of N-(4-hydroxyphenyl)retinamide in F9 embryonal carcinoma cells. *Cancer Res.* 1999 Jan 1;59(1):14-8.
- 25 25. Gollapalli DR, Rando RR. The specific binding of retinoic acid to RPE65 and approaches to the treatment of macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004 Jul 6;101(27):10030-5
26. Maiti P, Kong J, Kim SR, Sparrow JR, Allikmets R, Rando RR. Small molecule RPE65 antagonists limit the visual cycle and prevent lipofuscin formation. *Biochemistry.* 2006 Jan 24;45(3):852-60
- 25 27. Radu RA, Mata NL, Nusinowitz S, Liu X, Sieving PA, Travis GH. Treatment with isotretinoin inhibits lipofuscin accumulation in a mouse model of recessive Stargardt's macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003 Apr 15;100(8):4742-7
28. Monaco HL, Rizzi M, Coda A. Structure of a complex of two plasma proteins: transthyretin and retinol-binding protein. *Science.* 1995 May 19;268(5213):1039-41.
- 30 29. Bonanni B, Lazzeroni M, Veronesi U. Synthetic retinoid fenretinide in breast cancer chemoprevention. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007 Apr;7(4):423-32.
30. Sunness JS, et al. The long-term natural history of geographic atrophy from age-related macular degeneration: enlargement of atrophy and implications for interventional clinical trials. *Ophthalmology.* 2007 Feb;114(2):271-7.
- 35 31. Glickman JF et al. A comparison of ALPHAScreen, TR-FRET, and TRF as assay methods for FXR nuclear receptors. *J. Biomol. Screening* 2002;7:3-10
32. Fujimura T et al. Unique properties of coactivator recruitment caused by differential binding of FK614, an anti-diabetic agent, to PPARGgamma. *Biol. Pharm. Bull.* 2006;29:423-429
33. Zhou G et al. Nuclear receptors have distinct affinities fo coactivators: characterization by FRET. *Mol. Endocrinol.* 1998;12:1594-1605
- 40 34. Cogan U, Kopelman M, Mokady S, Shinitzky M. Binding affinities of retinol and related compounds to retinol binding proteins. *Eur J Biochem.* 1976 May 17;65(1):71-8.
35. Decensi A, Torrissi R, Polizzi A, Gesi R, Brezzo V, Rolando M, Rondanina G, Orengo MA, Formelli F, Costa A. Effect of the synthetic retinoid fenretinide on dark adaptation and the ocular surface. *J Natl Cancer Inst.* 1994 Jan 19;86(2):105-10.
- 45 36. Conley B, et al. Pilot trial of the safety, tolerability, and retinoid levels of N-(4-hydroxyphenyl) retinamide in combination with tamoxifen in patients at high risk for developing invasive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000 Jan;18(2):275-83.
37. Fain GL, Lisman JE. Photoreceptor degeneration in vitamin A deprivation and retinitis pigmentosa: the equivalent light hypothesis. *Exp Eye Res.* 1993 Sep;57(3):335-40.

38. Makimura H, Wei J, Dolan-Looby SE, Ricchiuti V, Grinspoon S. Retinol-Binding Protein Levels are Increased in Association with Gonadotropin Levels in Healthy Women. *Metabolism*. 2009 April; 58 (4) : 479-487.
39. Yang Q, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*. 2005 Jul 21;436(7049):356-62.
- 5 40. Kim SR, et al. The all-trans-retinal dimer series of lipofuscin pigments in retinal pigment epithelial cells in a recessive Stargardt disease model. *PNAS*. December 4, 2007, Vol. 104, No. 49, 19273-8.
41. Wu Y, et al. Novel Lipofuscin Bisretinoids Prominent in Human Retina and in a Model of Recessive Stargardt Disease. *Journal of Biological Chemistry*. July 24, 2009, Vol. 284, No. 30, 20155-20166.
- 10 42. F.G. Holz, et al. Patterns of increased in vivo fundus autofluorescence in the junctional zone of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium associated with age-related macular degeneration. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 237 (1999), pp. 145-152.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura:



en donde

5 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, son cada uno independientemente H, halógeno, CF<sub>3</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo;

R<sub>5</sub> es halógeno, CF<sub>3</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo;

R<sub>6</sub> es H, o halógeno;

10 B es una piridazina, pirazol sustituida o no sustituida, en la que el pirazol, cuando está sustituido, está sustituido con otro que no sea trifluorometilo, pirazina, tiadiazol, triazol o un heterobiciclo sustituido o no sustituido que tiene la estructura:



en donde

n es un entero de 0-2;

15 α, β, γ, δ, ε, y φ están cada uno independientemente ausentes o presentes, y cuando están presentes cada uno es un enlace;

Z<sub>1</sub> es S, O o N;

Z<sub>2</sub> es S, O, N o N-R<sub>7</sub>,

en donde R<sub>7</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo, u oxetano;

X es C o N;

20 Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, y cada presencia de Y<sub>4</sub> son cada uno independientemente CR<sub>8</sub>, C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, N-R<sub>10</sub>, O, N, SO<sub>2</sub>, o C=O,

en donde

R<sub>8</sub> es H, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo), C(O)OH, C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo), C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo), C(O)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)<sub>2</sub>, NHC(O)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo), NHC(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo), SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo)<sub>2</sub>, CN, o CF<sub>3</sub>;

25 R<sub>9</sub> es H o C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo;

R<sub>10</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo)-CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo)-OCH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo)-halógeno, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo), SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo)-CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo)-OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo)-halógeno, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo),



C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-OCH<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-halógeno, C(O)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub> u oxetano,

en donde

5 cuando α está presente, entonces Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> son N, X es N, β está presente, y χ y δ están ausentes, o cuando α está presente, entonces Z<sub>1</sub> es O o S, Z<sub>2</sub> es N, X es C, χ está presente, y β y δ están ausentes;

cuando α está ausente, entonces Z<sub>1</sub> es N, Z<sub>2</sub> es N-R<sub>7</sub>, X es C, β y δ están presentes, y χ está ausente, o cuando α está ausente, entonces Z<sub>1</sub> es N, Z<sub>2</sub> es O o S, X es C, β y δ están presentes, y χ está ausente.

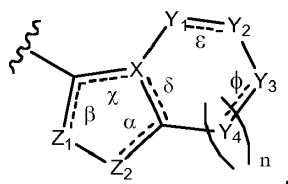
cuando ε y φ están cada uno presentes, entonces n = 1, y cada uno de Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, y Y<sub>4</sub> son independientemente C-R<sub>8</sub> o N; y

10 cuando ε y φ están cada uno ausentes, entonces n = 0, 1 o 2, cada uno de Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, y cada presencia de Y<sub>4</sub> son independientemente C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, N-R<sub>10</sub>, O, o SO<sub>2</sub>,

en donde cada presencia de alquilo está sustituida o no sustituida y cuando está sustituida, está sustituida con un halógeno, alcoxi, alquiltio, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, ciano o carbamoilo,

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde B tiene la estructura:



en donde

n es un entero de 0-2;

20 α, β, χ, δ, ε, y φ están cada uno independientemente ausentes o presentes, y cuando están presentes cada uno es un enlace;

Z<sub>1</sub> es S, O o N;

Z<sub>2</sub> es S, O, N o N-R<sub>7</sub>,

en donde R<sub>7</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo, u oxetano;

25 X es C o N;

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, y cada presencia de Y<sub>4</sub> son cada uno independientemente CR<sub>8</sub>, C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, N-R<sub>10</sub>, O, N, SO<sub>2</sub>, o C=O,

en donde

30 R<sub>8</sub> es H, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)OH, C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, NHC(O)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), NHC(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)<sub>2</sub>, CN, o CF<sub>3</sub>;

R<sub>9</sub> es H o C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo;

35 R<sub>10</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-OCH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-halógeno, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-halógeno, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-OCH<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-halógeno, C(O)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub> u oxetano,

en donde

cuando α está presente, entonces Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> son N, X es N, β está presente, y χ y δ están ausentes, o cuando α está presente, entonces Z<sub>1</sub> es O o S, Z<sub>2</sub> es N, X es C, χ está presente, y β y δ están ausentes;

40 cuando α está ausente, entonces Z<sub>1</sub> es N, Z<sub>2</sub> es N-R<sub>7</sub>, X es C, β y δ están presentes, y χ está ausente, o cuando α está ausente, entonces Z<sub>1</sub> es N, Z<sub>2</sub> es O o S, X es C, β y δ están presentes, y χ está ausente.

cuando  $\epsilon$  y  $\varphi$  están cada uno presentes, entonces  $n = 1$ , y cada uno de  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ , y  $Y_4$  son independientemente C-R<sub>8</sub> o N; y

cuando  $\epsilon$  y  $\varphi$  están cada uno ausentes, entonces  $n = 0, 1$  o  $2$ , cada uno de  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ , y cada presencia de  $Y_4$  son independientemente C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, N-R<sub>10</sub>, O, o SO<sub>2</sub>,

5 en donde cada presencia de alquilo está sustituida o no sustituida y cuando está sustituida, está sustituida con un halógeno, alcoxi, alquiltio, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, ciano o carbamoilo.

3. El compuesto de la reivindicación 2,

en donde

10  $\beta$  y  $\delta$  están presentes;

$\alpha$ ,  $\chi$ ,  $\epsilon$ , y  $\varphi$  están ausentes;

Z<sub>1</sub> es N;

Z<sub>2</sub> es O, S, o N-R<sub>7</sub>,

en donde R<sub>7</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, u oxetano; y

15 X es C; o

$\beta$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ , y  $\varphi$  están presentes;

$\alpha$  y  $\chi$  están ausentes;

Z<sub>1</sub> es N;

Z<sub>2</sub> es O o N-R<sub>7</sub>,

20 en donde R<sub>7</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, u oxetano; y

X es C; o

$\alpha$  y  $\beta$  están presentes;

$\chi$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ , y  $\varphi$  están ausentes;

Z<sub>1</sub> es N;

25 Z<sub>2</sub> es N; y

X es N; o

$\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$ , y  $\varphi$  están presentes;

$\chi$  y  $\delta$  están ausentes;

Z<sub>1</sub> es N;

30 Z<sub>2</sub> es N; y

X es N; o

$\alpha$ ,  $\chi$ ,  $\epsilon$ , y  $\varphi$  están presentes;

$\beta$  y  $\delta$  están ausentes;

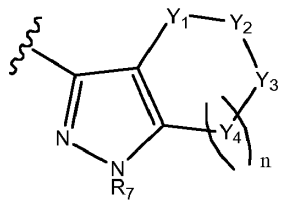
Z<sub>1</sub> es O o S;

35 Z<sub>2</sub> es N; y

X es C,

en donde cada presencia de alquilo está sustituida o no sustituida y cuando está sustituida, está sustituida con un halógeno, alcoxi, alquiltio, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, ciano o carbamoilo.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en donde B tiene la estructura:



en donde

n es 0;

5 R<sub>7</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, u oxetano;

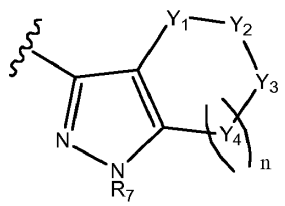
Y<sub>1</sub> y Y<sub>3</sub> son cada uno CH<sub>2</sub> o C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y

Y<sub>2</sub> es O, SO<sub>2</sub>, o N-R<sub>10</sub>,

en donde

10 R<sub>10</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil) -CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-OCH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-OCH<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, C(O)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub> u oxetano, o

B tiene la estructura:



15 en donde

n es 1;

R<sub>7</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, u oxetano;

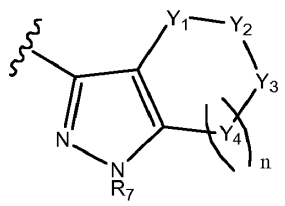
Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> y Y<sub>4</sub> son cada uno CH<sub>2</sub> o C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y

Y<sub>3</sub> es O, SO<sub>2</sub>, o N-R<sub>10</sub>,

20 en donde

R<sub>10</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-OCH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-OCH<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, C(O)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub> u oxetano, o

25 B tiene la estructura:



en donde

n es 1;

R<sub>7</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, u oxetano;

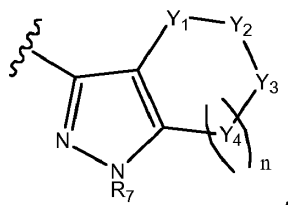
Y<sub>1</sub>, Y<sub>3</sub> y Y<sub>4</sub> son cada uno CH<sub>2</sub> o C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y

Y<sub>2</sub> es O, SO<sub>2</sub>, o N-R<sub>10</sub>,

en donde

- 5 R<sub>10</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-OCH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil) -halógeno, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-OCH<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, C(O)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub> u oxetano, o

B tiene la estructura:



- 10 en donde

n es 2;

R<sub>7</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, u oxetano;

Y<sub>1</sub>, Y<sub>3</sub> y cada presencia de Y<sub>4</sub> son cada uno CH<sub>2</sub> o C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y

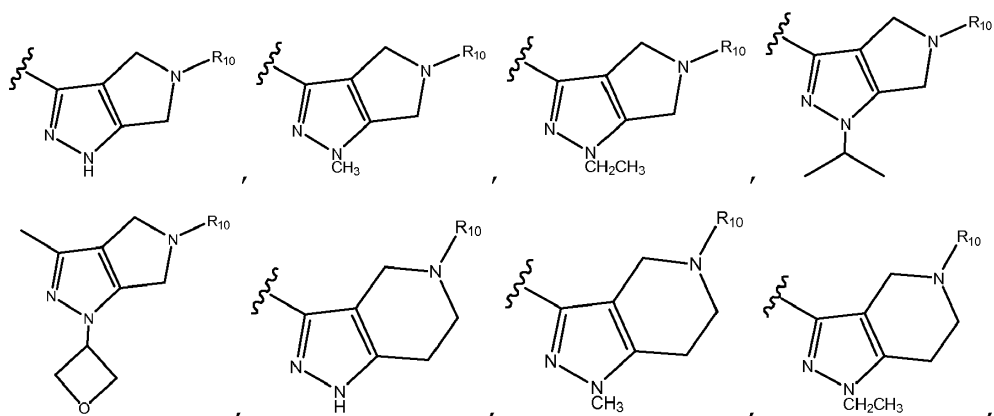
Y<sub>2</sub> es O, SO<sub>2</sub>, o N-R<sub>10</sub>,

- 15 en donde

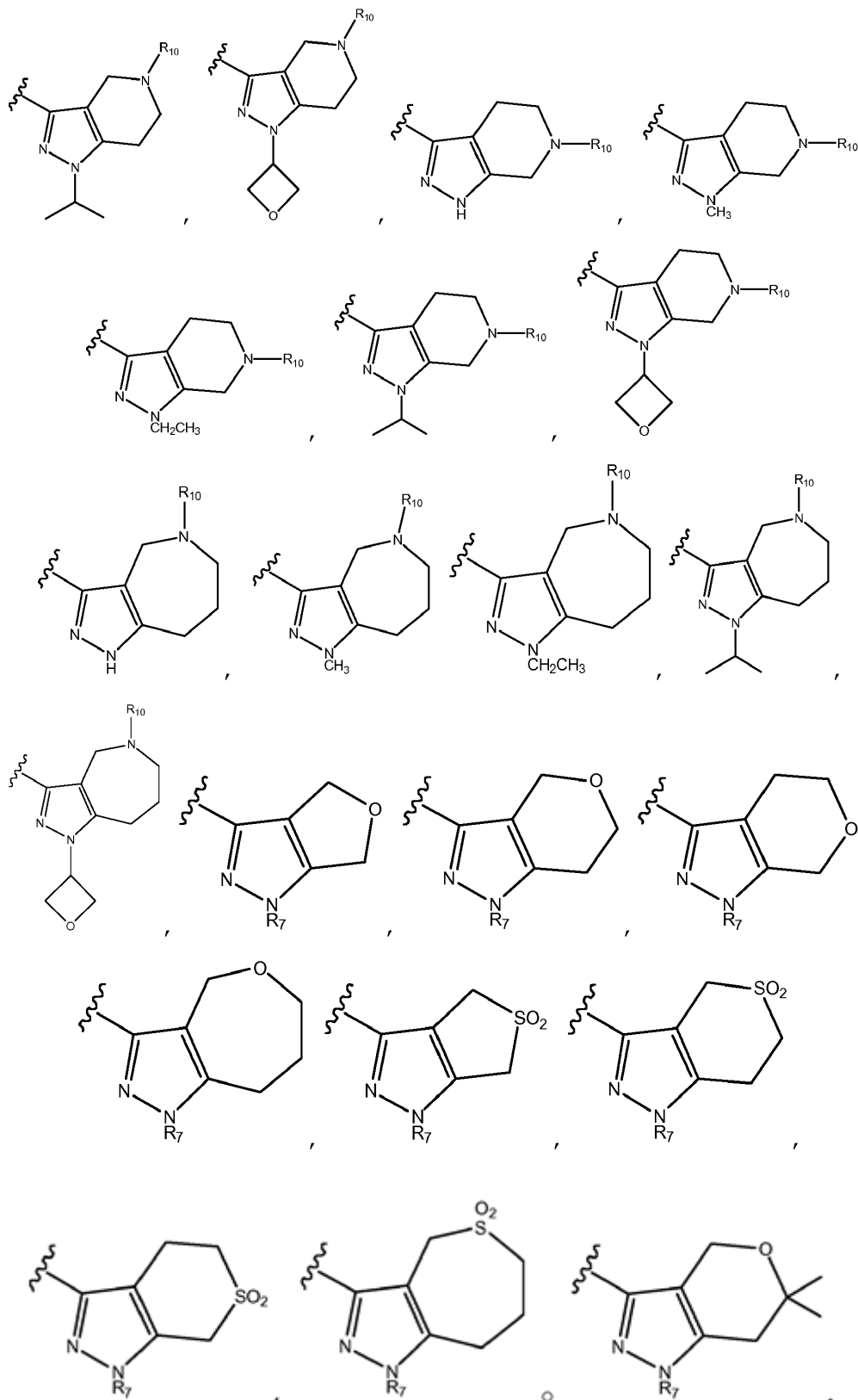
R<sub>10</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-OCH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-OCH<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, C(O)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub> u oxetano,

- 20 en donde cada presencia de alquilo está sustituida o no sustituida y cuando está sustituida, está sustituida con un halógeno, alcoxi, alquiltio, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, ciano o carbamilo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde B tiene la estructura:

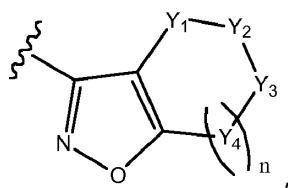


- 25



5

6. El compuesto de la reivindicación 2, en donde B tiene la estructura:



en donde

n es 1;

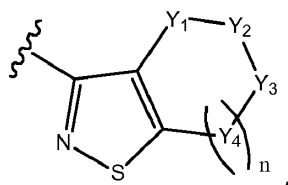
Y<sub>1</sub> y Y<sub>4</sub> son cada uno CH<sub>2</sub>; y

- 5 uno de Y<sub>2</sub> o Y<sub>3</sub> es CH<sub>2</sub> y el otro de Y<sub>2</sub> o Y<sub>3</sub> es O, SO<sub>2</sub>, o N-R<sub>10</sub>,

en donde

- 10 R<sub>10</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-OCH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-OCH<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, C(O)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub> u oxetano, o

B tiene la estructura:



en donde

n es 1;

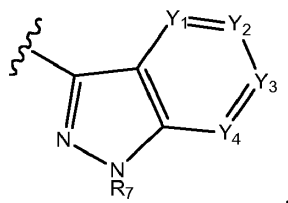
- 15 Y<sub>1</sub> y Y<sub>4</sub> son cada uno CH<sub>2</sub>; y

uno de Y<sub>2</sub> o Y<sub>3</sub> es CH<sub>2</sub> y el otro de Y<sub>2</sub> o Y<sub>3</sub> es O, SO<sub>2</sub>, o N-R<sub>10</sub>,

en donde

- 20 R<sub>10</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-OCH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-OCH<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, C(O)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub> u oxetano, o

B tiene la estructura:



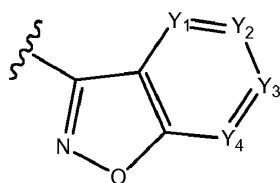
en donde

- 25 R<sub>7</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, u oxetano; y

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub> y Y<sub>4</sub> son cada uno independientemente CR<sub>8</sub> o N,

en donde cada R<sub>8</sub> es independientemente H, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cicloalquilo, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)-NHCH<sub>3</sub>, NHC(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CN o CF<sub>3</sub>, o

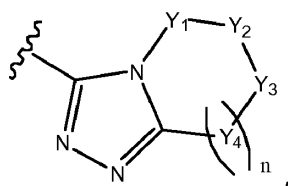
B tiene la estructura:



en donde

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub> y Y<sub>4</sub> son cada uno independientemente CR<sub>8</sub> o N, en donde R<sub>8</sub> es H, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)-NHCH<sub>3</sub>, NHC(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CN o CF<sub>3</sub>, o

5 B tiene la estructura:



en donde

n es 1;

Y<sub>1</sub> y Y<sub>4</sub> son cada uno CH<sub>2</sub>; y

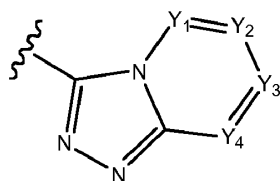
10 uno de Y<sub>2</sub> o Y<sub>3</sub> es CH<sub>2</sub> y el otro de Y<sub>2</sub> o Y<sub>3</sub> es O, SO<sub>2</sub>, o N-R<sub>10</sub>,

en donde

R<sub>10</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-OCH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CF<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-OCH<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-halógeno, C(O)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub> u oxetano, o

15

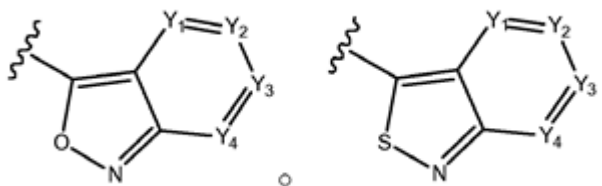
B tiene la estructura:



en donde

20 Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub> y Y<sub>4</sub> son cada uno independientemente CR<sub>8</sub> o N, en donde cada R<sub>8</sub> es independientemente H, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), CN, CF<sub>3</sub>, C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)-NHCH<sub>3</sub>, o NHC(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, o

B tiene la estructura:

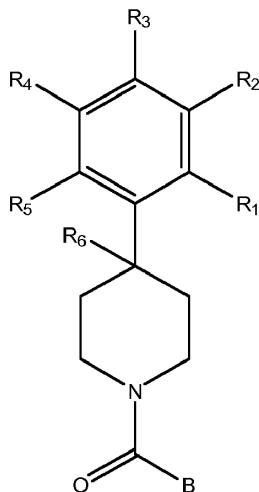


en donde

25 Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub> y Y<sub>4</sub> son cada uno independientemente CR<sub>8</sub> o N, en donde cada R<sub>8</sub> es independientemente H, halógeno, O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, CN, o CF<sub>3</sub>,

en donde cada presencia de alquilo está sustituida o no sustituida y cuando está sustituida, está sustituida con un halógeno, alcoxi, alquiltio, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, ciano o carbamoilo.

7. Un compuesto que tiene la estructura:

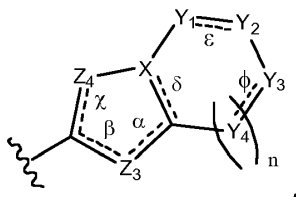


5

en donde

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> son cada uno H, R<sub>5</sub> es CF<sub>3</sub>, y R<sub>6</sub> es H; y

B es un heterociclo sustituido o no sustituido que tiene la estructura:



10 en donde

n es un entero de 0-2;

α, β, γ, δ, ε, y φ están cada uno independientemente ausentes o presentes, y cuando están presentes cada uno es un enlace;

X es C o N;

15 Z<sub>3</sub> es CH, S, O, N o NR<sub>11</sub>,

en donde R<sub>11</sub> es H o C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo;

Z<sub>4</sub> es CH, S, O, N o NR<sub>12</sub>,

en donde R<sub>12</sub> es H o C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo;

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, y cada presencia de Y<sub>4</sub> son cada uno independientemente CR<sub>13</sub>, C(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, N-R<sub>15</sub>, O, N, SO<sub>2</sub>, o C=O,

20 en donde

R<sub>13</sub> es H, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, 0- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquil), C(O)OH, C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil), C(O)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, NHC(O)-NH (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), NHC(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquil)<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, imidazol, morfolino, o pirrolidina

R<sub>14</sub> es H o C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo;

25 R<sub>15</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil) -CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-OCH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-halógeno, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil) -CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-OCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquil)-halógeno, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil) -CF<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-OCH<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil)-halógeno, C(O)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil) <sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil) -C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub> u oxetano,



en donde

cuando  $\alpha$  está presente, entonces  $Z_3$  son N,  $Z_4$  es CH, X es N,  $\beta$  y  $\delta$  están ausentes, y  $\chi$  está presente;

cuando  $\alpha$  está ausente, entonces  $Z_3$  es CH o N,  $Z_4$  es  $NR_{12}$ , S, o O, X es C,  $\beta$  y  $\delta$  están presentes, y  $\chi$  está ausente;

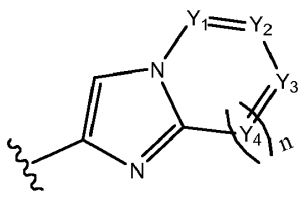
5 cuando  $\epsilon$  y  $\phi$  están cada uno presentes, entonces  $n = 1$ , y cada uno de  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ , y  $Y_4$  son independientemente C- $R_{13}$  o N; y

cuando  $\epsilon$  y  $\phi$  están cada uno ausentes, entonces  $n = 0, 1$  o  $2$ , cada uno de  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ , y cada presencia de  $Y_4$  son independientemente  $C(R_{14})_2$ , N- $R_{15}$ , O, o  $SO_2$ ,

10 en donde cada presencia de alquilo está sustituida o no sustituida y cuando está sustituida, está sustituida con un halógeno, alcoxi, alquiltio, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, ciano o carbamoilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde B tiene la estructura:



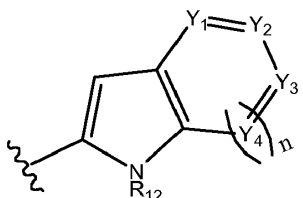
en donde

15 n es 1; y

$Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ , y  $Y_4$  son cada uno C- $R_{13}$  o N,

en donde  $R_{13}$  es H, halógeno,  $C_1$ - $C_4$  alquilo,  $C_3$ - $C_6$  cicloalquilo, O-( $C_1$ - $C_4$  alquil),  $C(O)OH$ ,  $C(O)-NH_2$ ,  $C(O)-N(CH_3)_2$ ,  $C(O)-NHCH_3$ ,  $NHC(O)-N(CH_3)_2$ , CN,  $CF_3$ , imidazol, morfolino, o pirrolidina, o

B tiene la estructura:



20

en donde

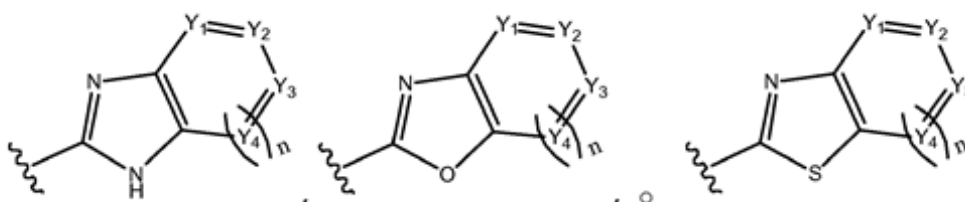
n es 1;

$R_{12}$  es H o  $C_1$ - $C_4$  alquilo;

$Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ , y  $Y_4$  son cada uno C- $R_{13}$  o N,

25 en donde  $R_{13}$  es H, halógeno,  $C_1$ - $C_4$  alquilo,  $C_3$ - $C_6$  cicloalquilo, O-( $C_1$ - $C_4$  alquil),  $C(O)OH$ ,  $C(O)-NH_2$ ,  $C(O)-N(CH_3)_2$ ,  $C(O)-NHCH_3$ ,  $NHC(O)-N(CH_3)_2$ , CN,  $CF_3$ , imidazol, morfolino o pirrolidina, o

B tiene la estructura:



en donde

n es 1; y

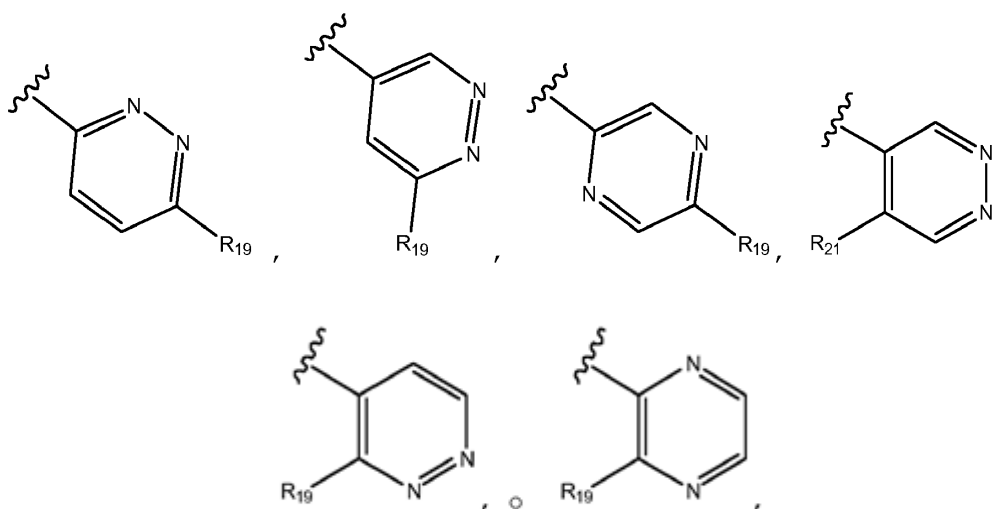
Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, y Y<sub>4</sub> son cada uno C-R<sub>13</sub> o N,

5 en donde R<sub>13</sub> es H, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)-NHCH<sub>3</sub>, NHC(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, imidazol, morfolino, o pirrolidina,

en donde cada presencia de alquilo está sustituida o no sustituida y cuando está sustituida, está sustituida con un halógeno, alcoxi, alquiltio, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, ciano o carbamoilo.

10 9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde B es una piridazina, pirazol, pirazina, tiadiazol o triazol sustituido o no sustituido.

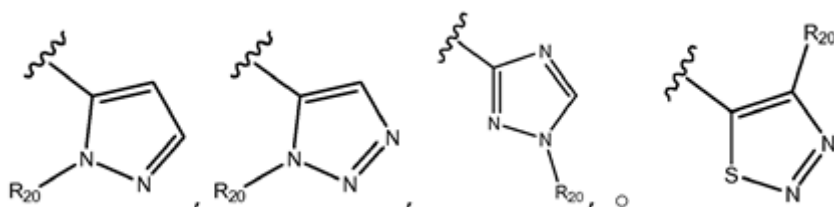
10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde B tiene la estructura:



en donde R<sub>19</sub> es

15 H, halógeno CN, CF<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, C(O)OH, C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(aril), O(SO<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub>, NHC(O)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), NHC(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil) o tetrazol, o

B tiene la estructura:



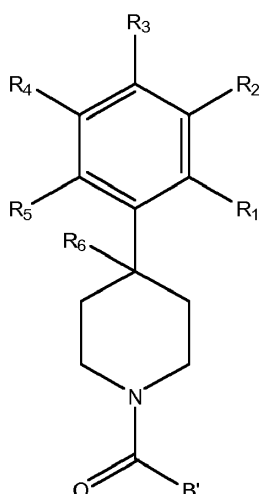
20

en donde

R<sub>20</sub> es H, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)OH, C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)-NHCH<sub>3</sub>, NHC(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CN o CF<sub>3</sub>,

25 en donde cada presencia de alquilo está sustituida o no sustituida y cuando está sustituida, está sustituida con un halógeno, alcoxi, alquiltio, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, ciano o carbamoilo.

11. Un compuesto que tiene la estructura:



en donde

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, y R<sub>5</sub> son cada uno independientemente H, halógeno, CF<sub>3</sub> or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo;

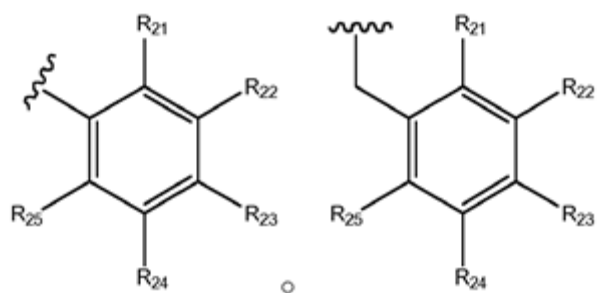
R<sub>6</sub> es H, OH, o halógeno;

- 5 B' es un fenilo, piridina, pirimidina, bencilo, pirrolidina, sulfolano, oxetano, CO<sub>2</sub>H o (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-CO<sub>2</sub>H, sustituido o no sustituido,

en donde el fenilo sustituido está sustituido con otro que no sea trifluorometilo o 3- (carboxilato de metilo), la piridina sustituida está sustituida por otra que no sea trifluorometilo y la pirrolidina sustituida está sustituida por otra que no sea ácido hidroxámico, y

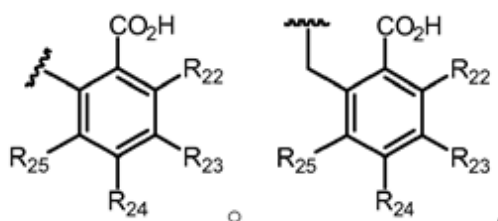
- 10 la pirrolidina sustituida o no sustituida está unida al carbonilo a través de un enlace carbono-carbono, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde B' tiene la estructura:



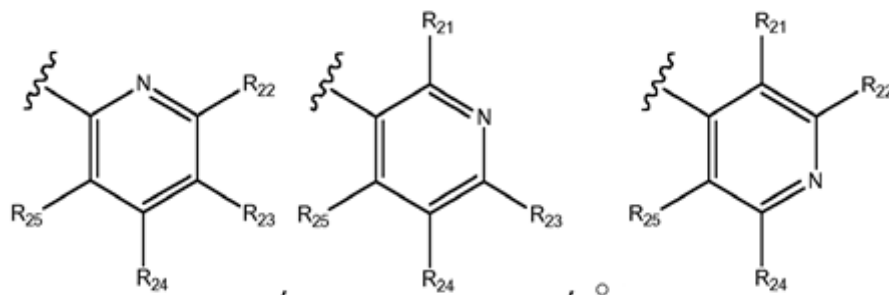
- 15 en donde R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, y R<sub>25</sub> son cada uno independientemente H, halógeno CN, CF<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, C(O)OH, C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(aril), O(SO<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub>, NHC(O)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), NHC(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil) o tetrazol, o

B' tiene la estructura:



en donde R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub> y R<sub>25</sub> son cada uno independientemente H, halógeno, OH, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, C(O)OH, C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil), C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(aril), O(SO<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), o

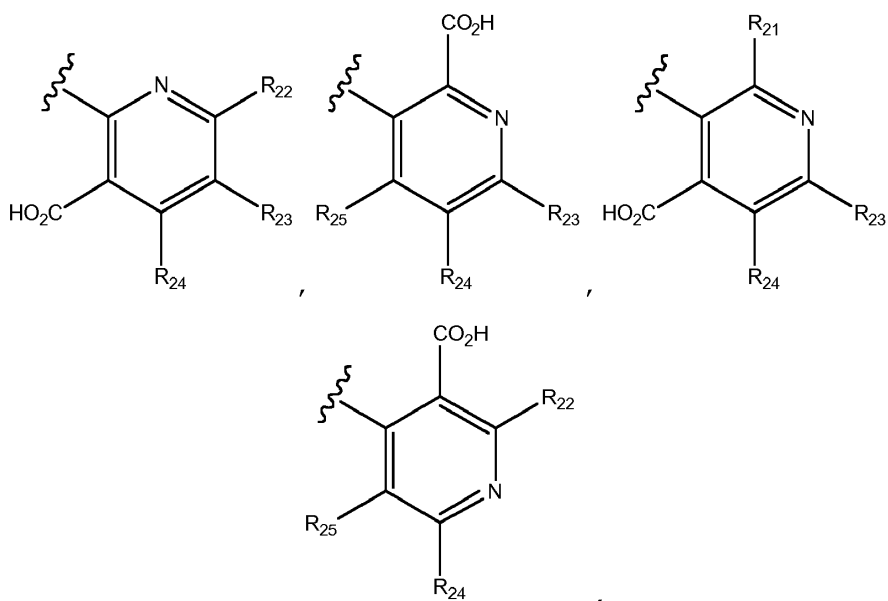
5 B' tiene la estructura:



en donde R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, y R<sub>25</sub> son cada uno independientemente H, halógeno CN, OH, NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, C(O)OH, C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquil), C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(aril), O(SO<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub>, NHC(O)-NH (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), NHC(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), o

10

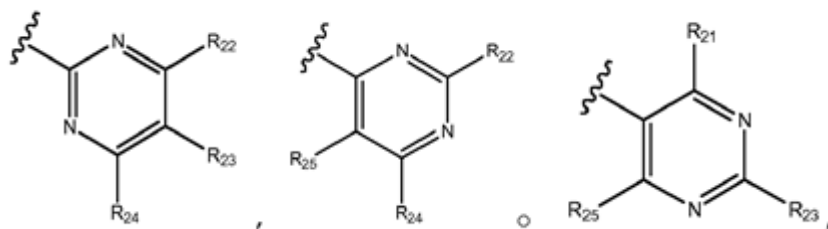
B' tiene la estructura:



15

en donde R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub> y R<sub>25</sub> son cada uno independientemente H, halógeno, OH, NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, C(O)OH, C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil), C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)- (aril), O(SO<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil), o

en donde B' tiene la estructura:

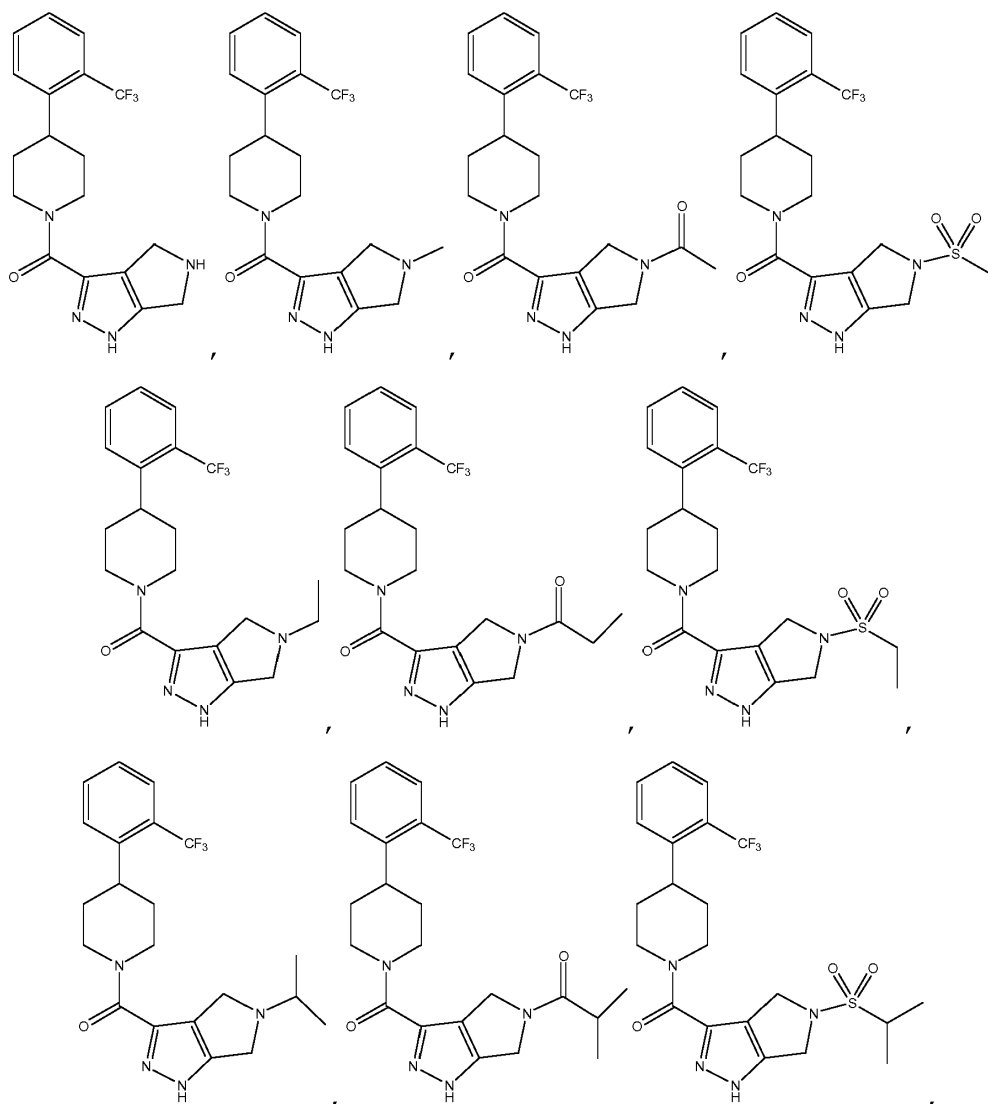


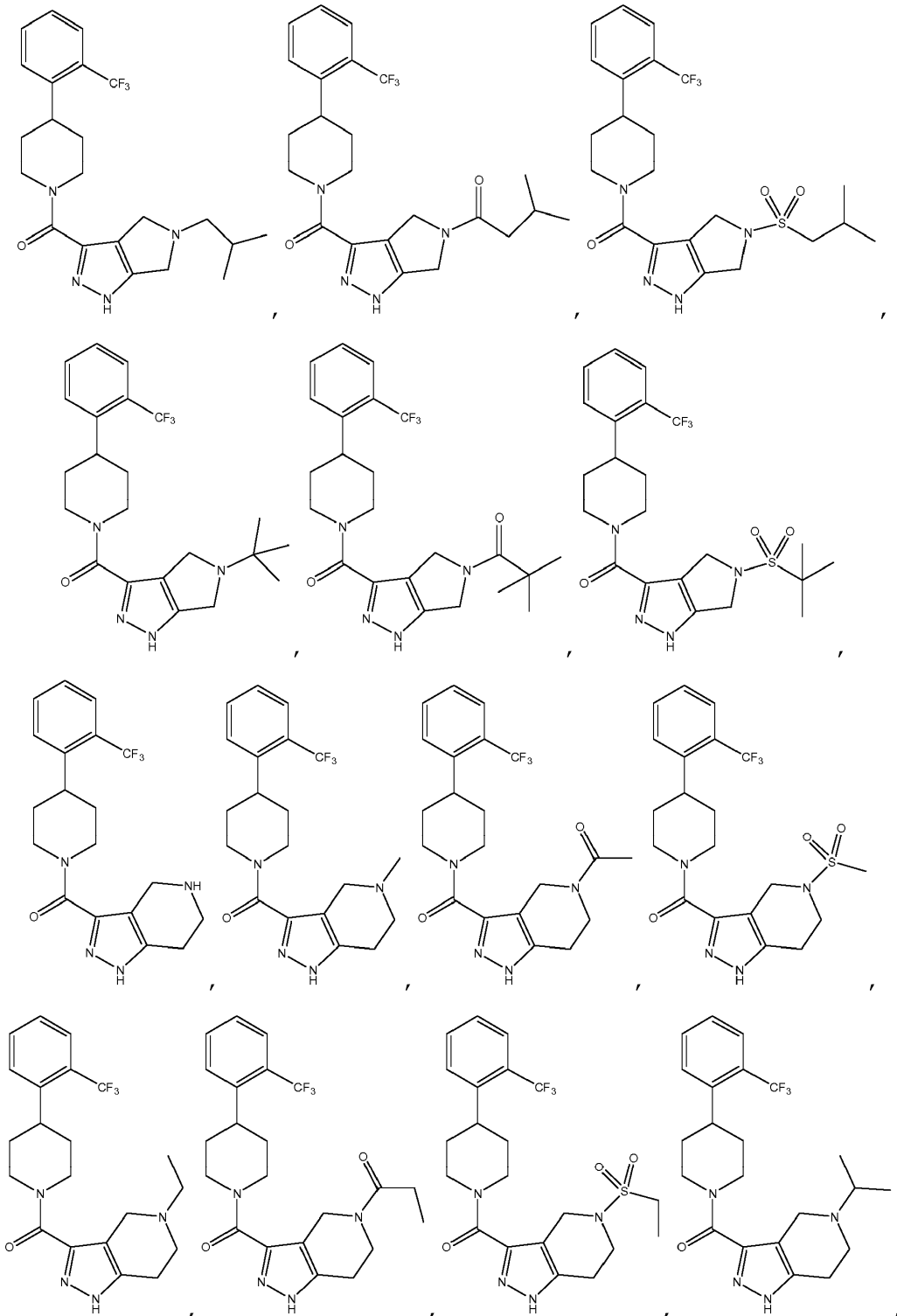
en donde R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, y R<sub>25</sub> son cada uno independientemente

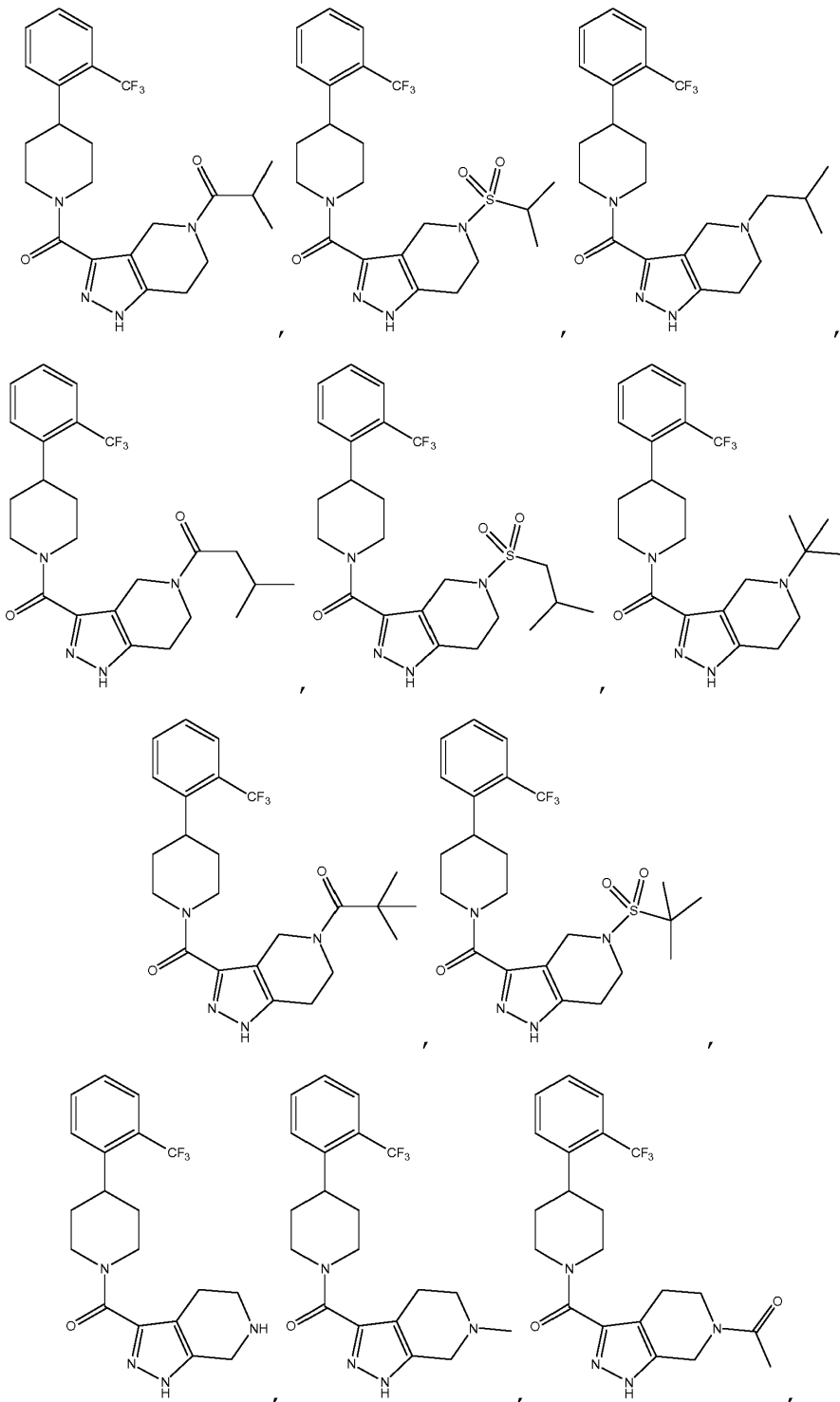
- 5 H, halógeno CN, CF<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquil), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub>, C(O)OH, C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquil), C(O)NH(SO<sub>2</sub>)-(aril), O(SO<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub>, NHC(O)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil), NHC(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquil),

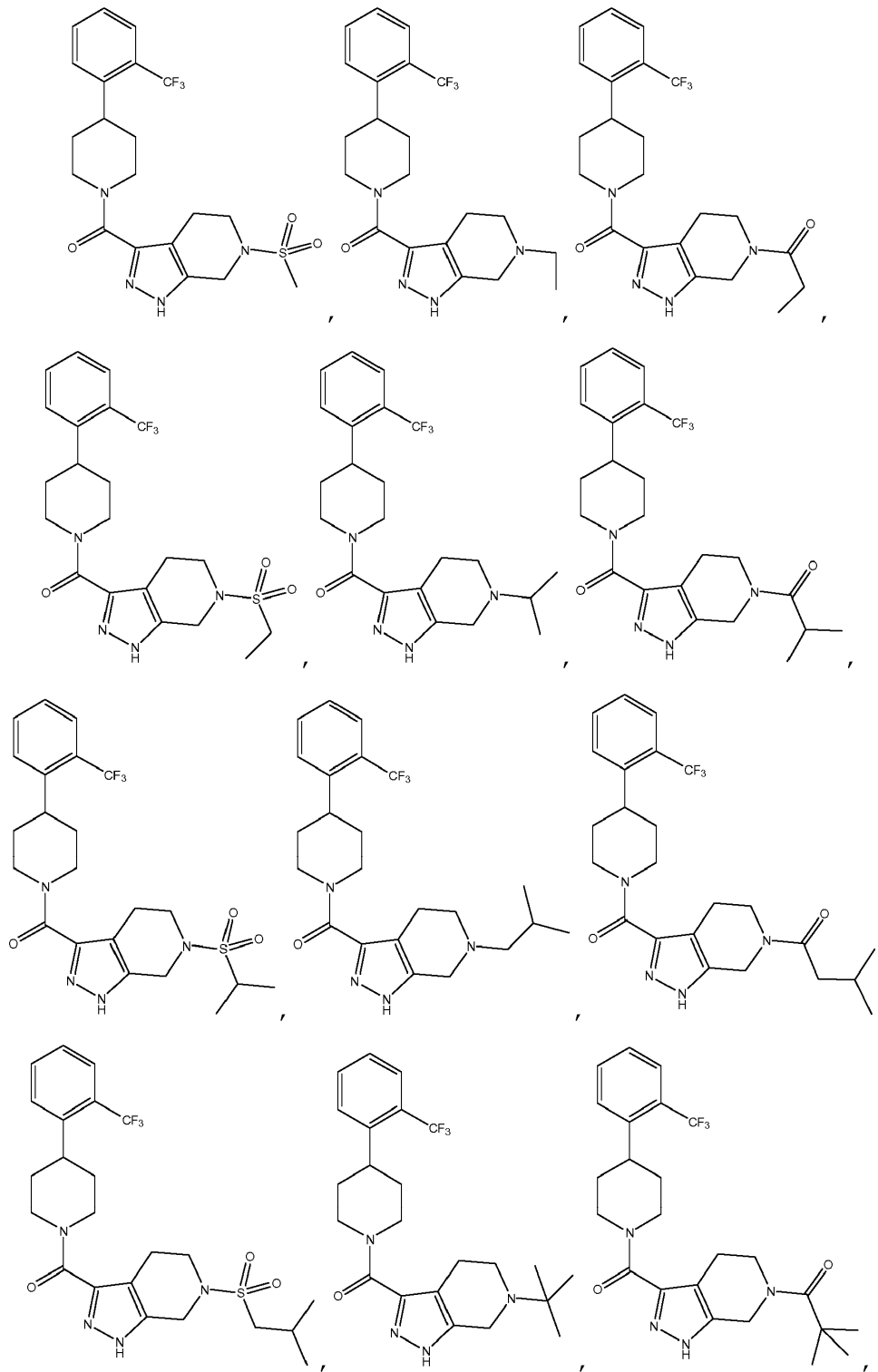
en donde cada presencia de alquilo está sustituida o no sustituida y cuando está sustituida, está sustituida con un halógeno, alcoxi, alquilitio, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, ciano o carbamoilo.

- 10 13. El compuesto de la reivindicación 1, 7 u 11 que tiene la estructura:

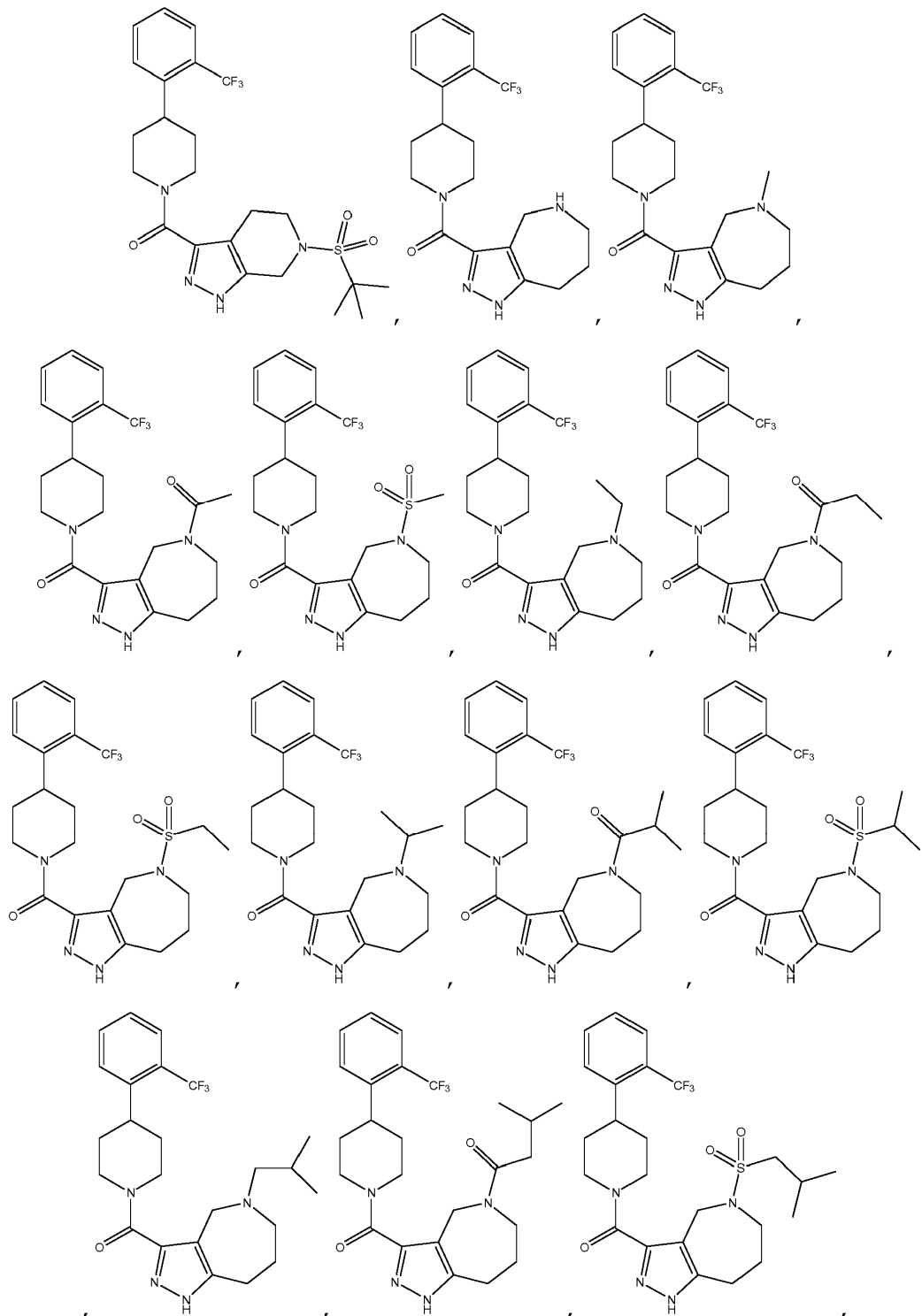


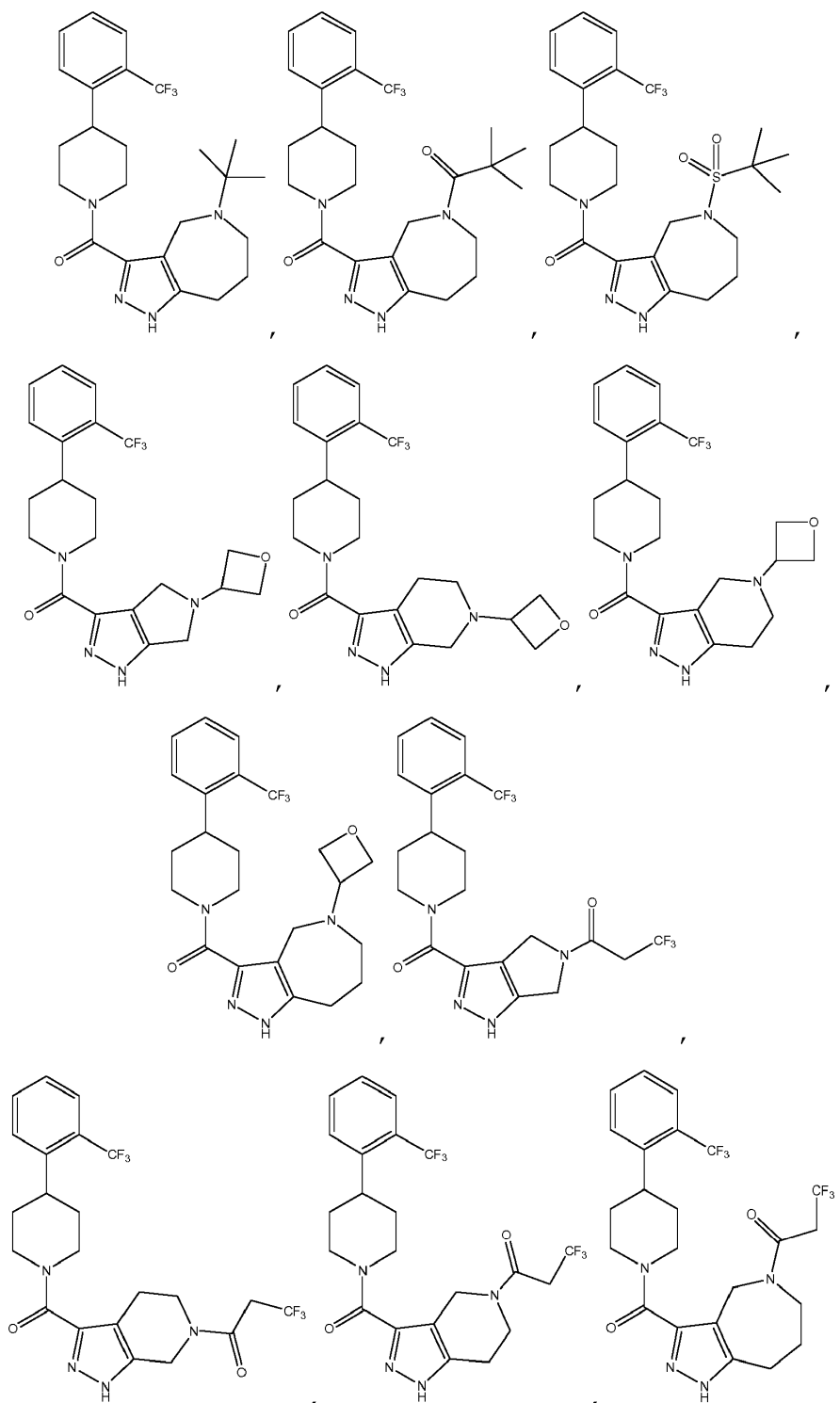




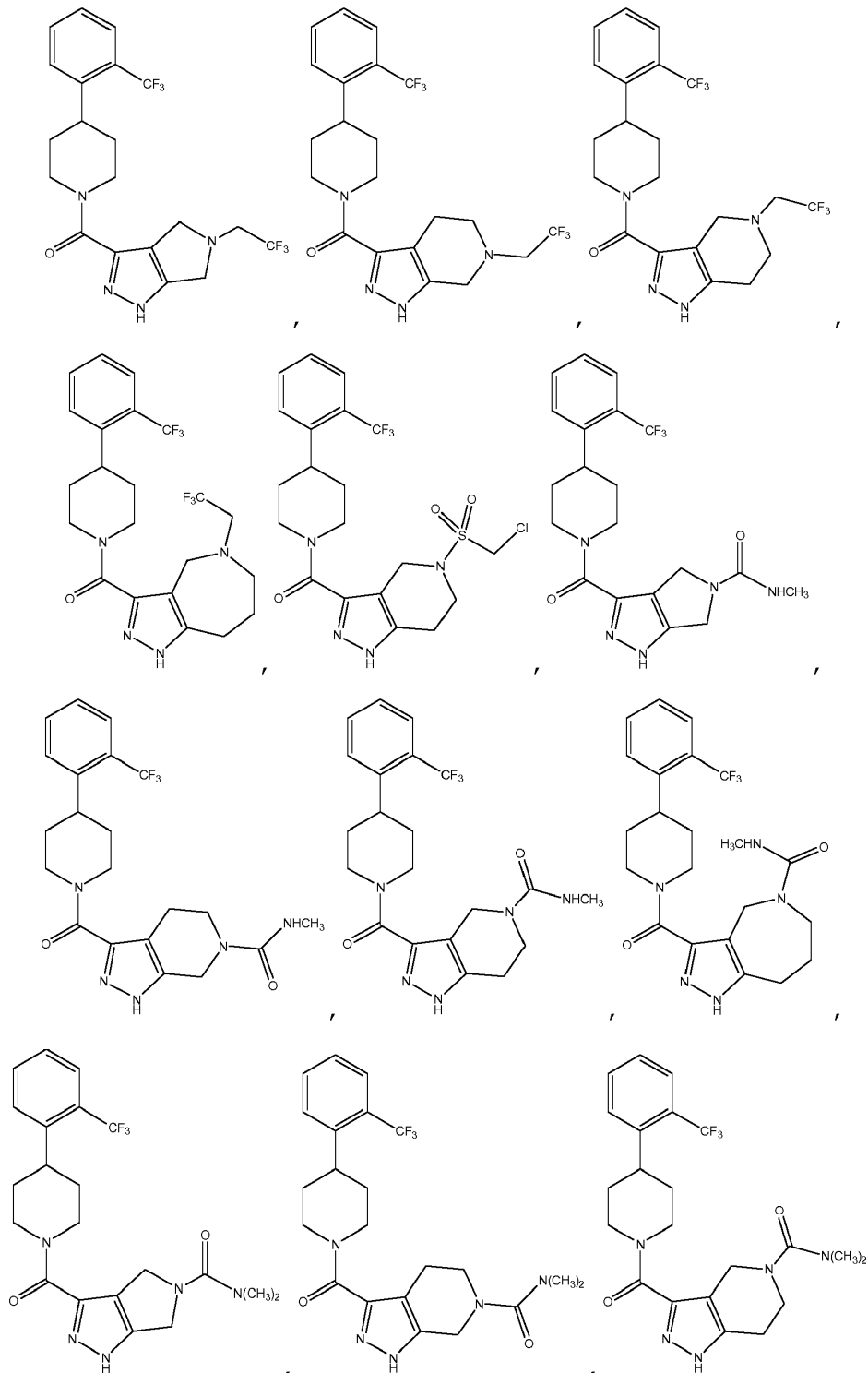


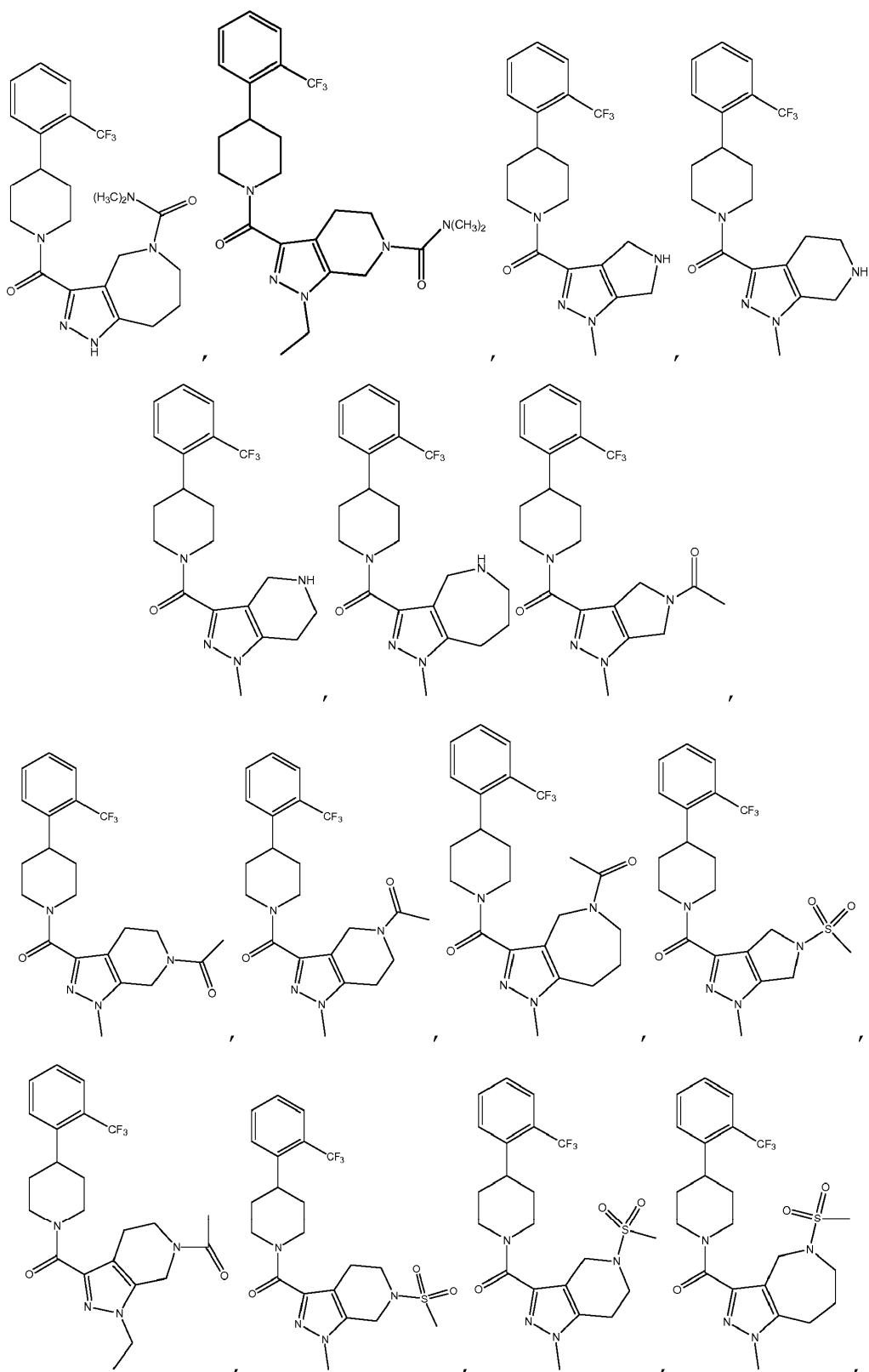


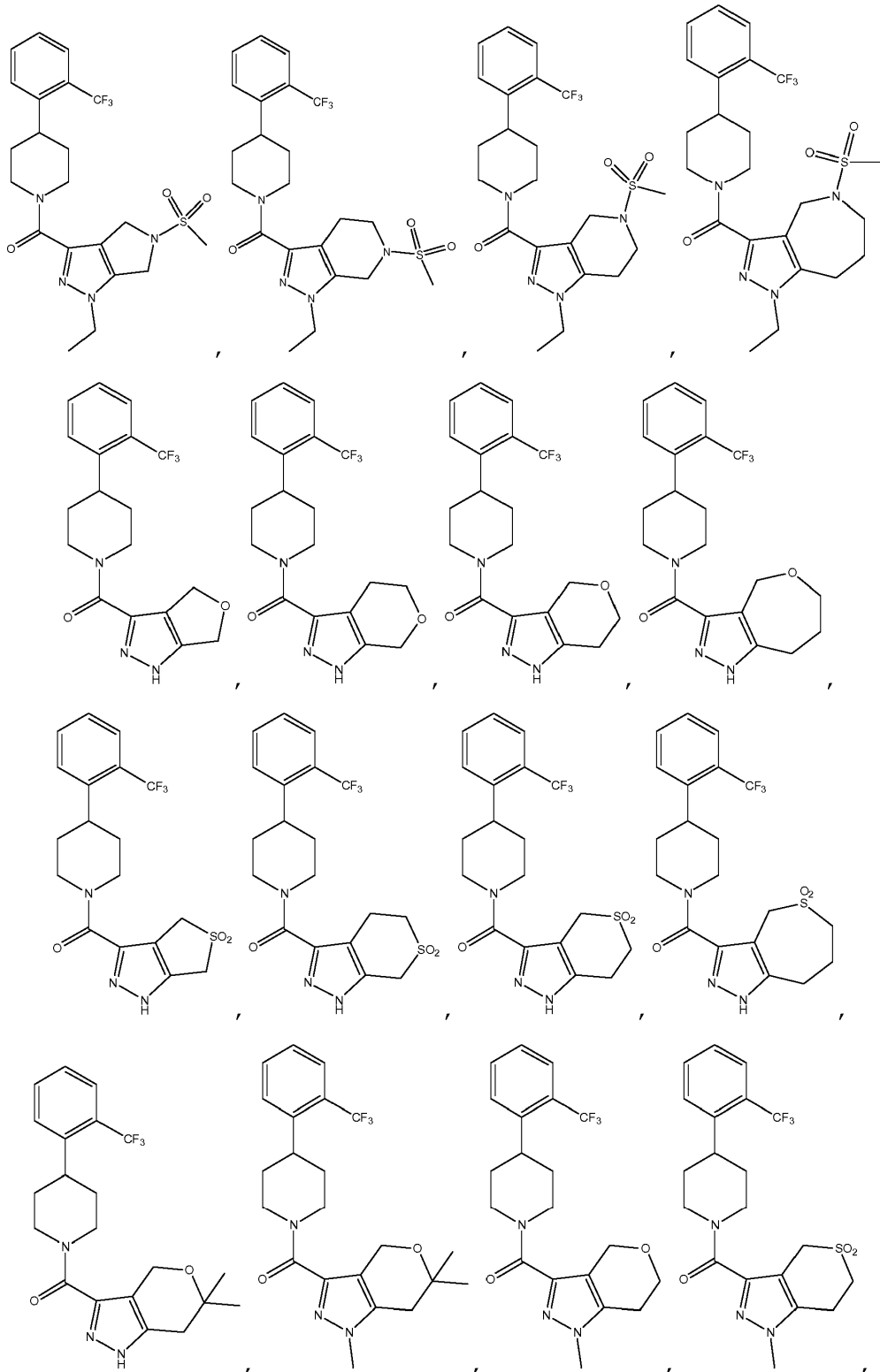


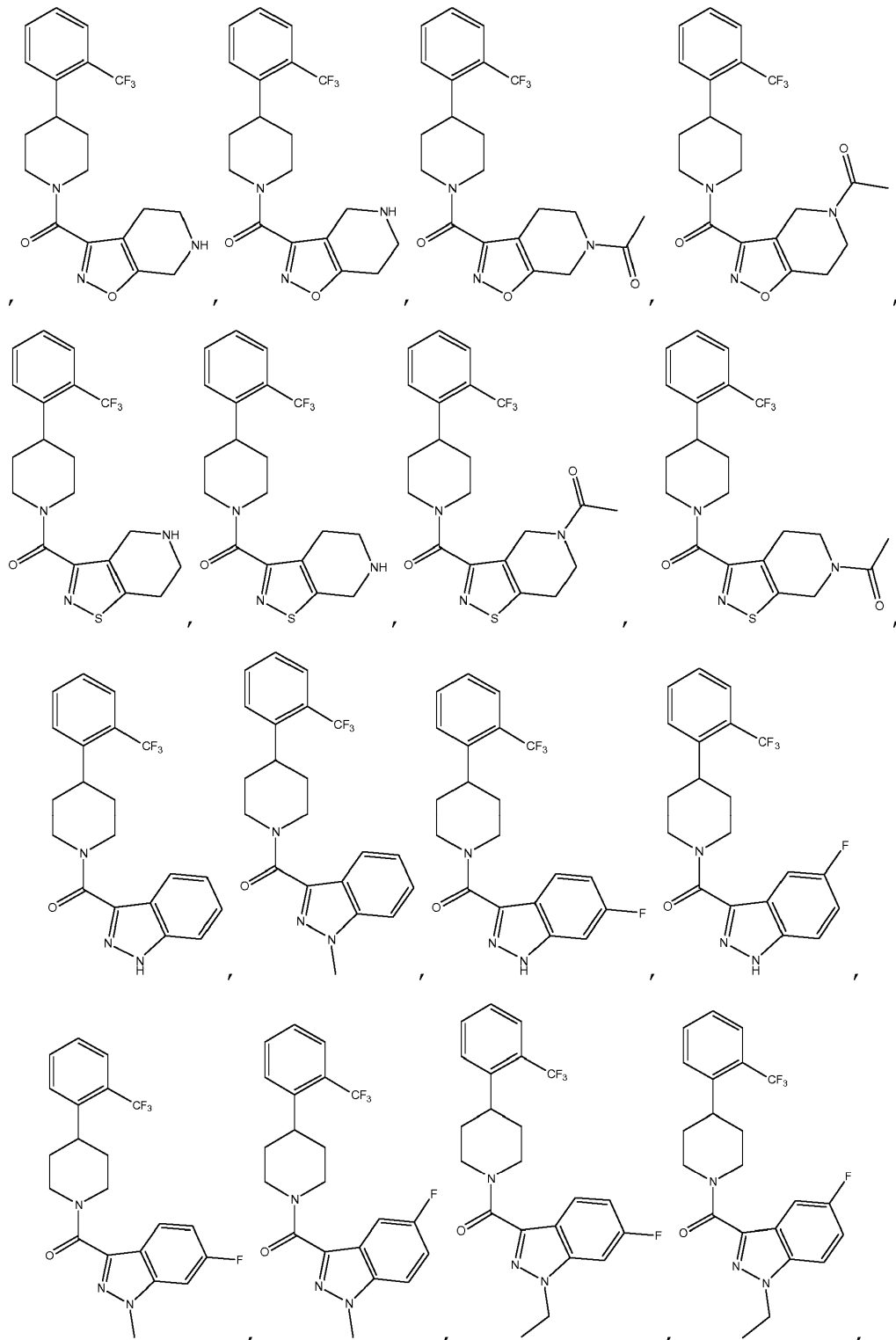


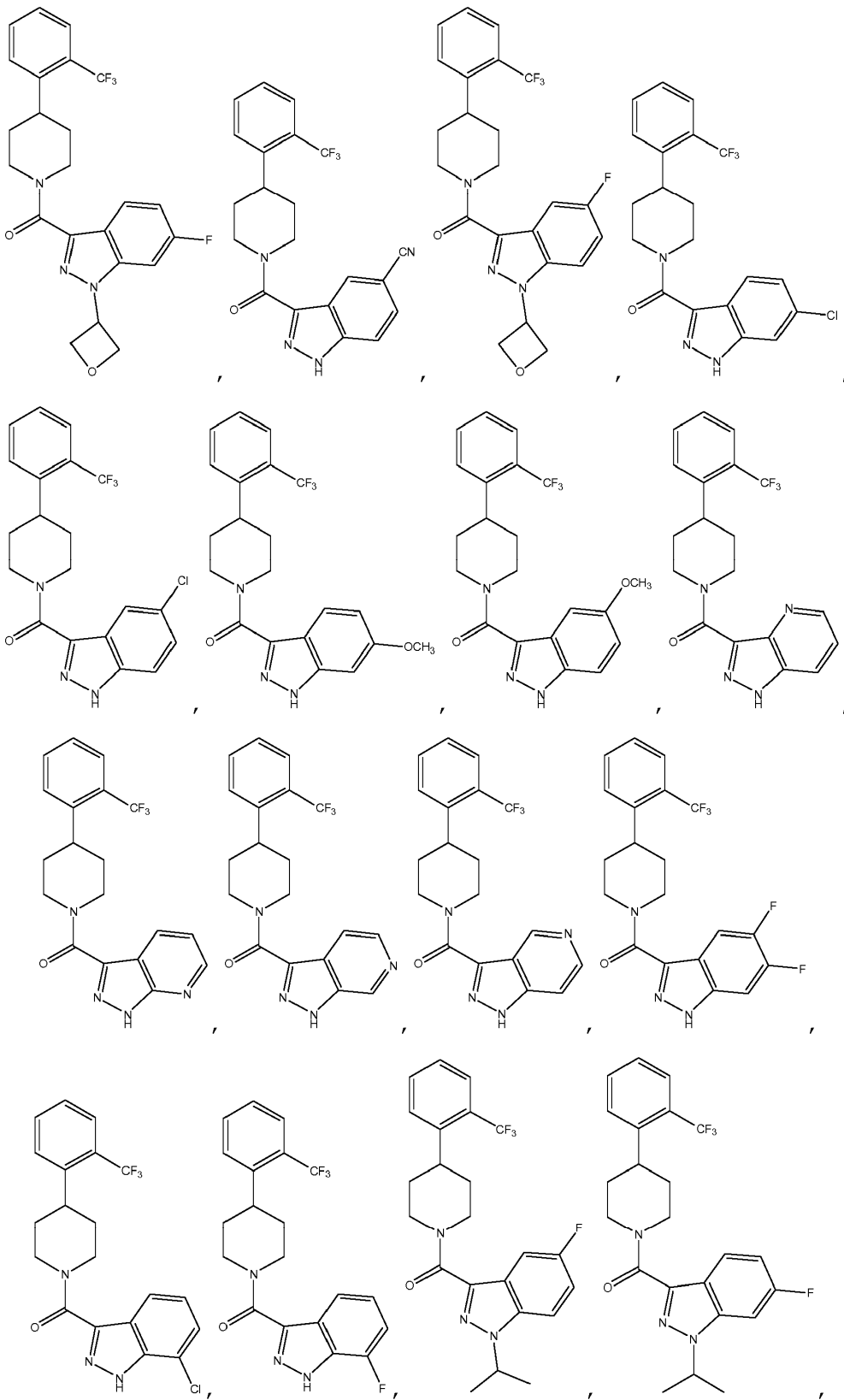




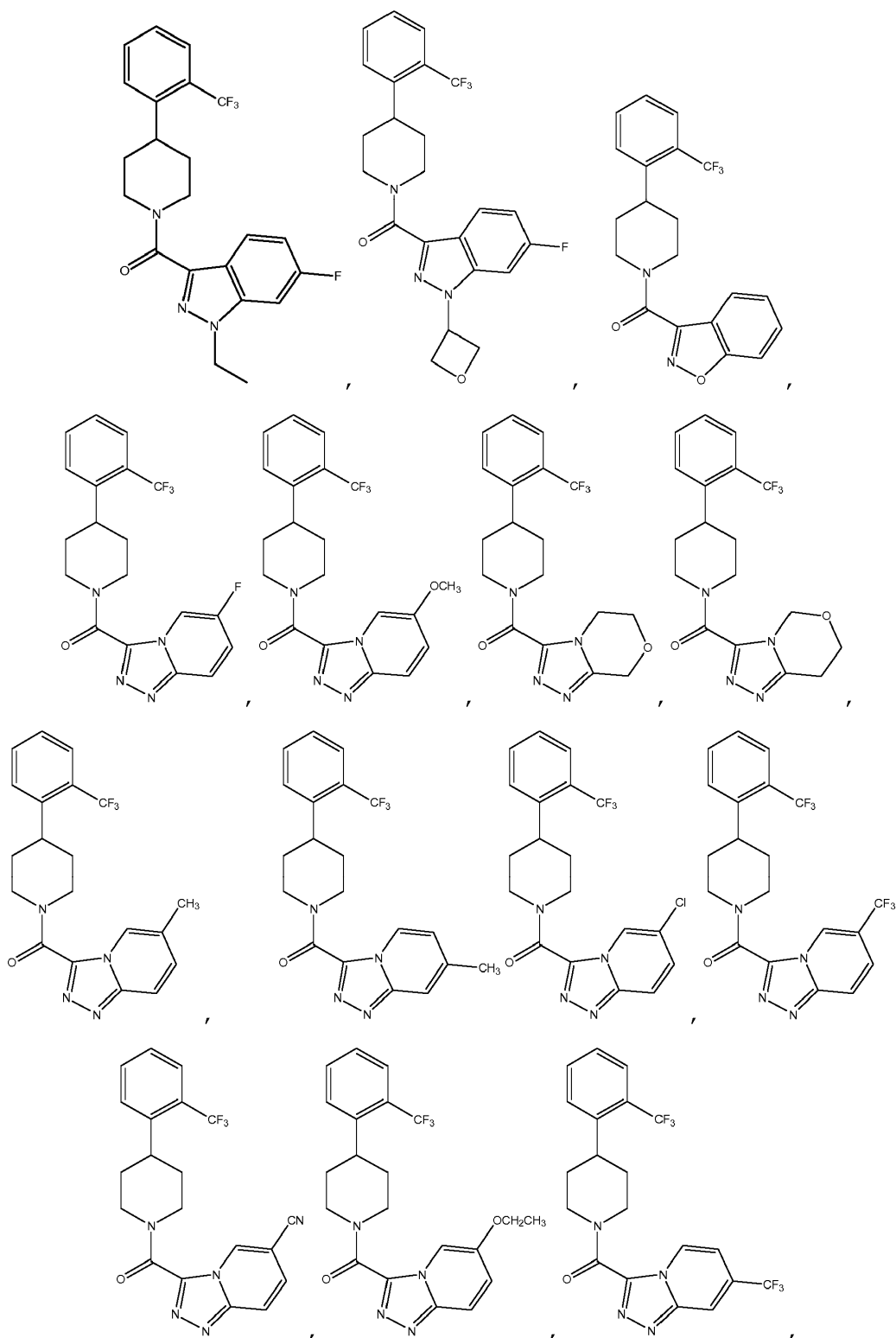


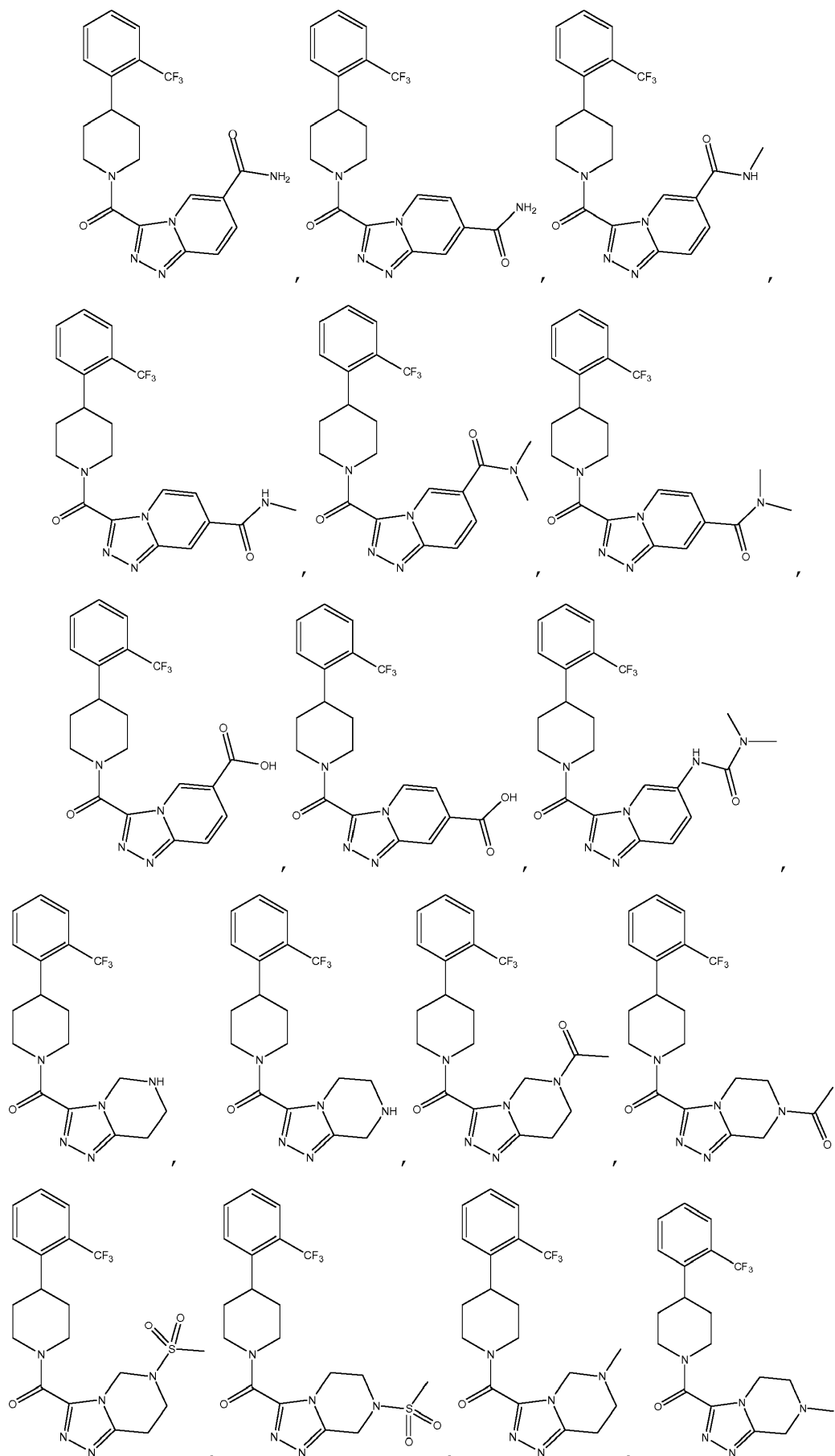


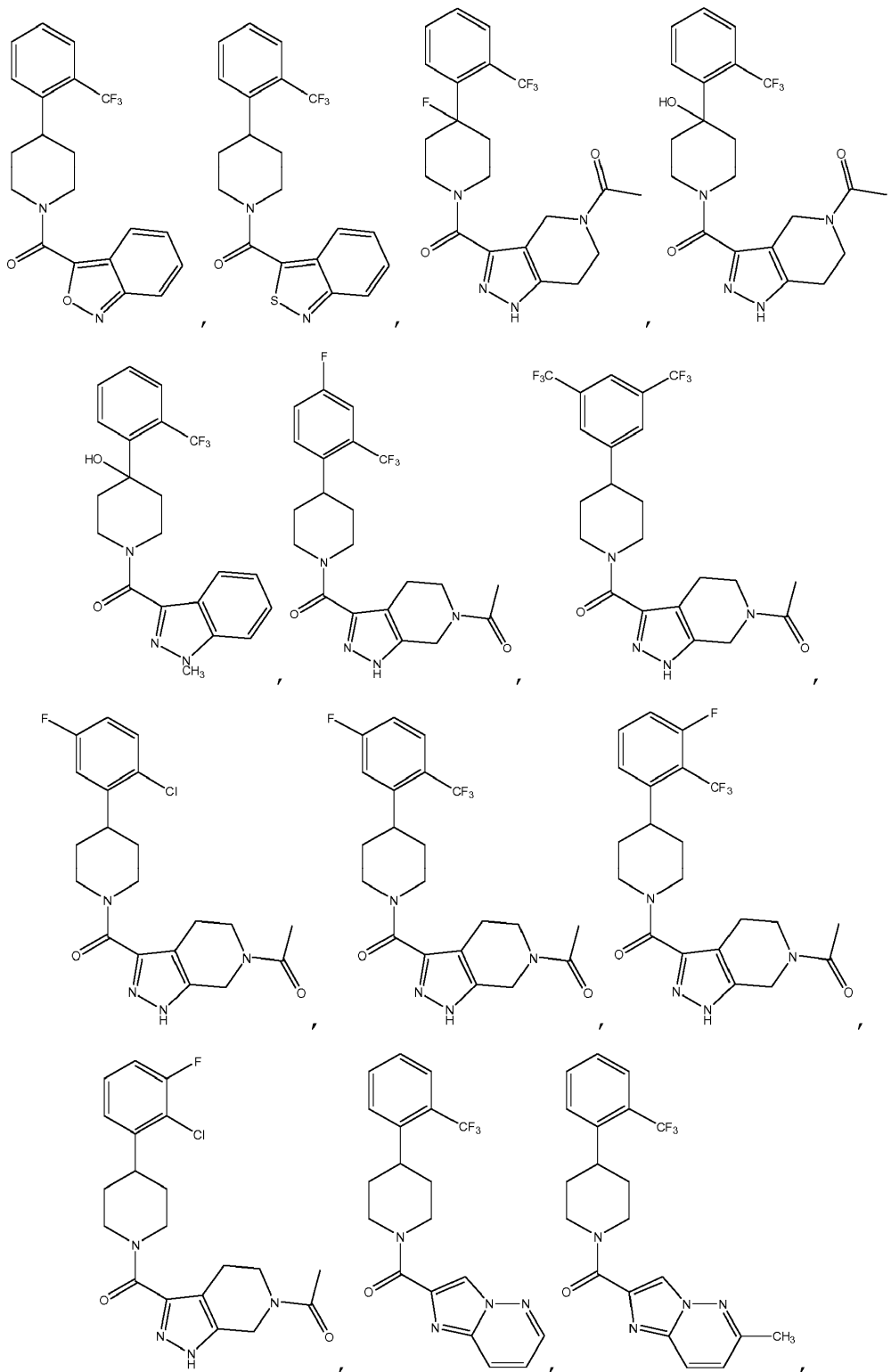


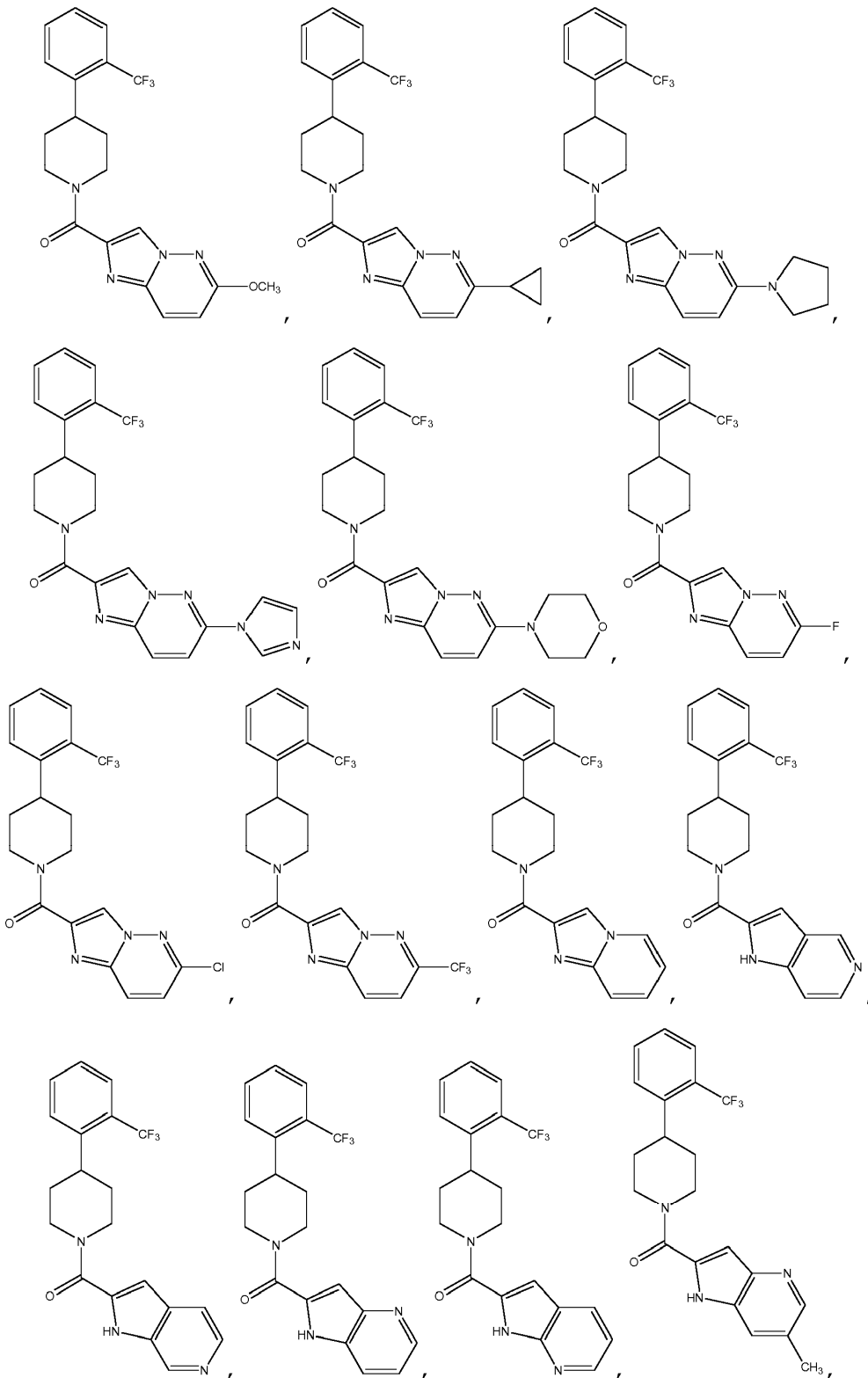


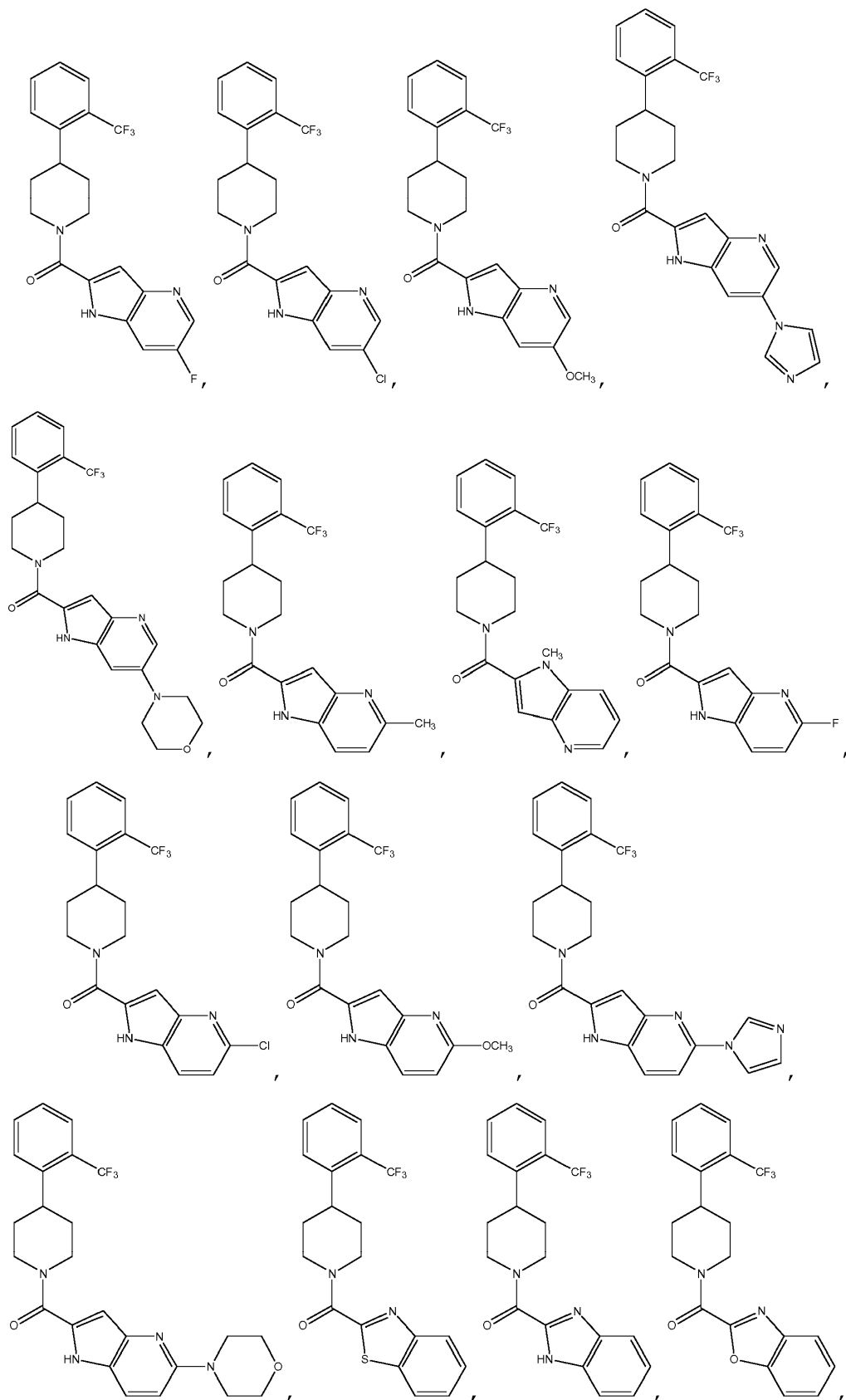


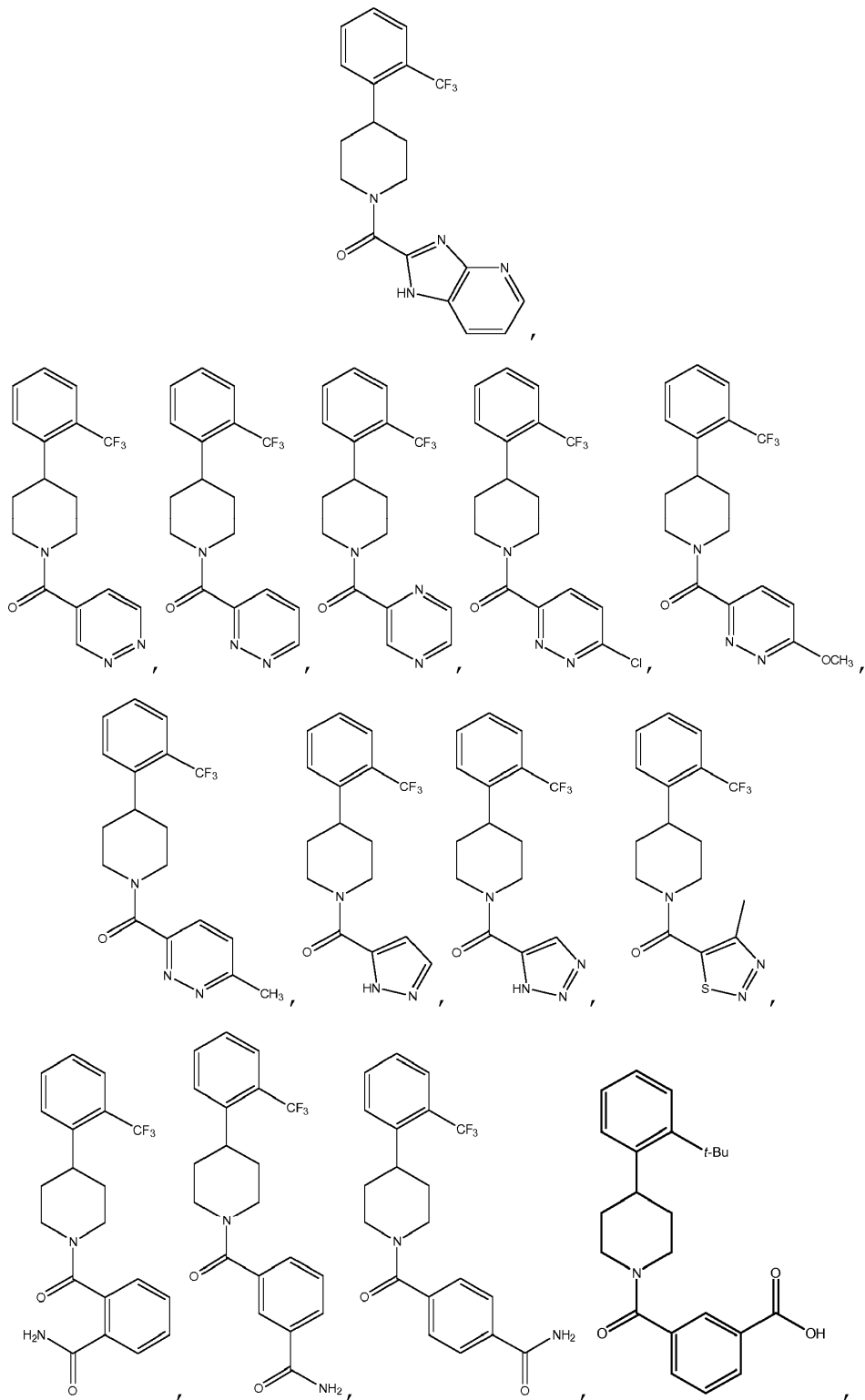


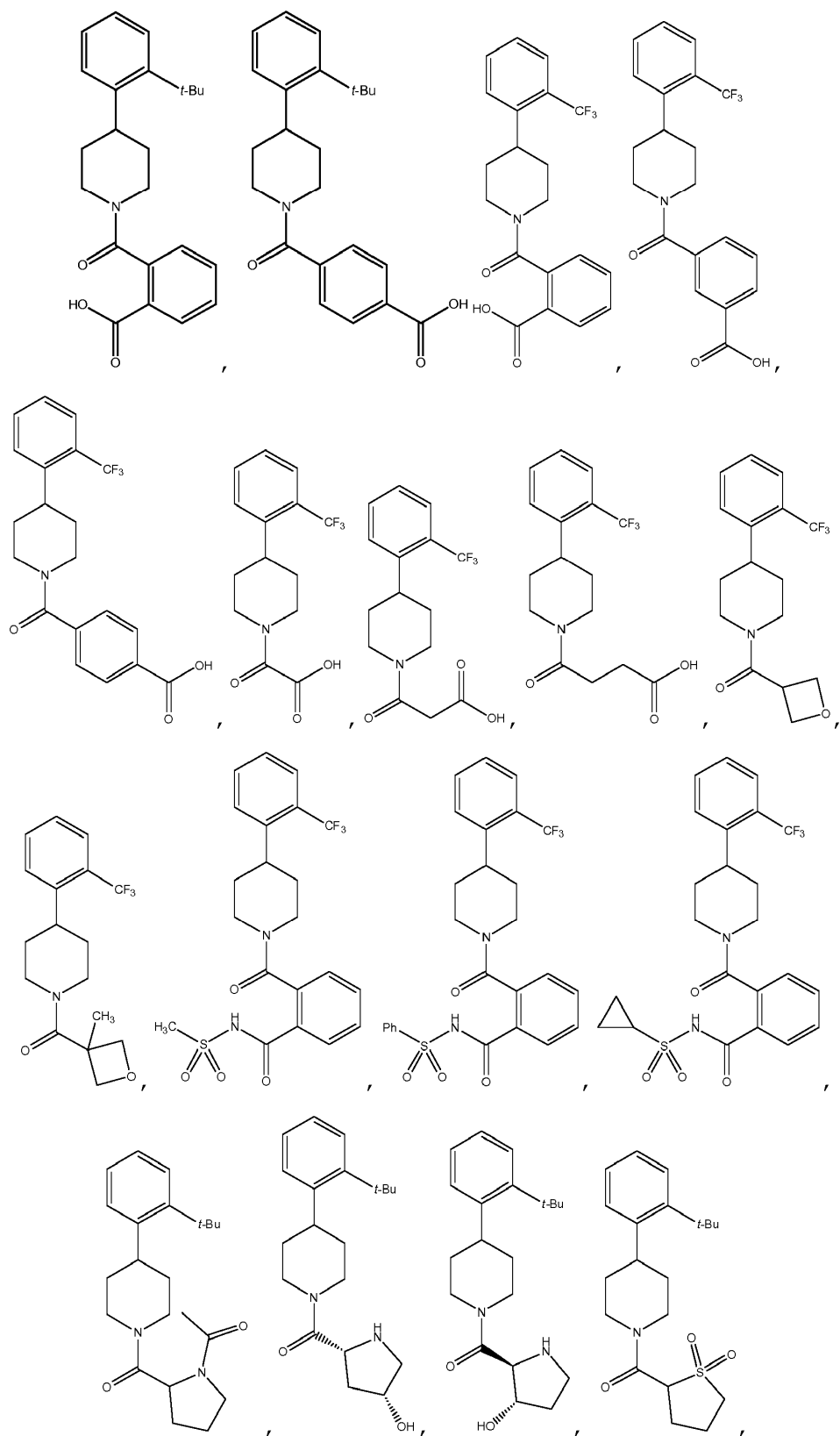


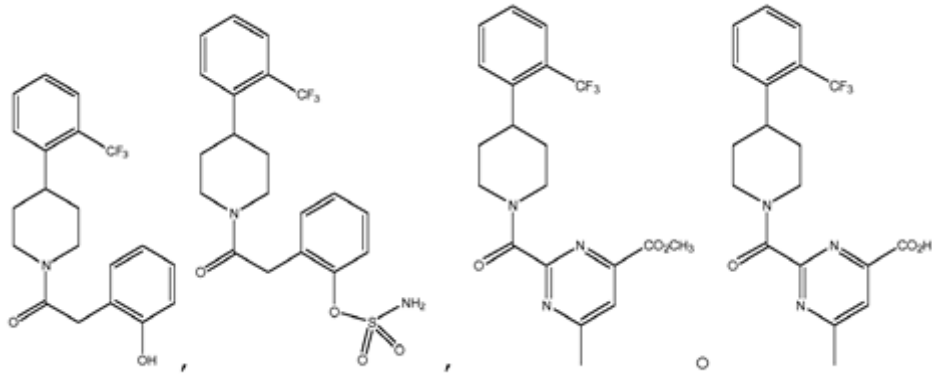












o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para uso como un medicamento; o para uso en el tratamiento de una enfermedad caracterizada por una acumulación excesiva de lipofuscina en la retina.



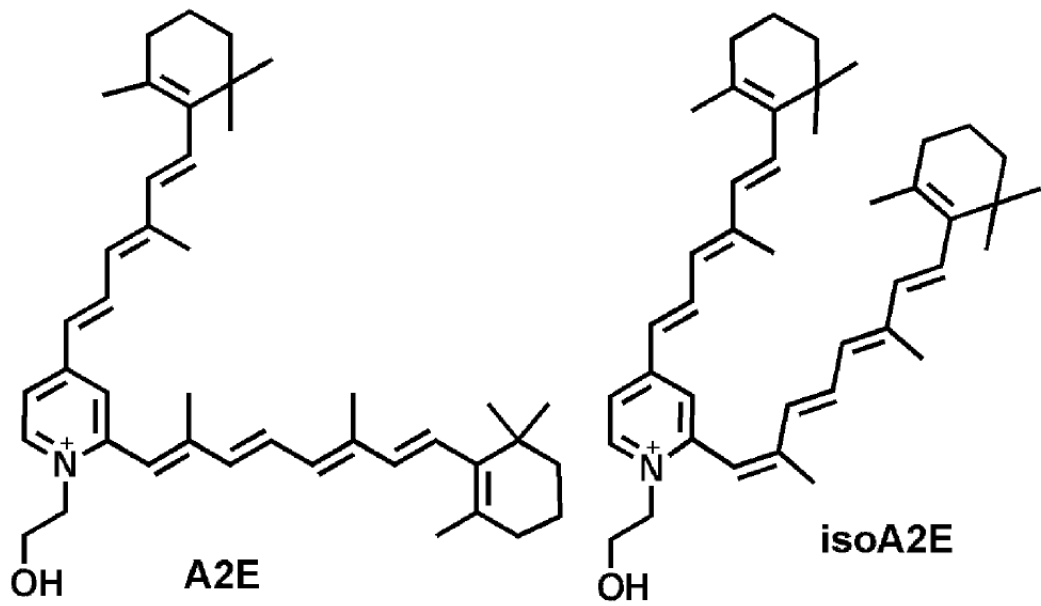
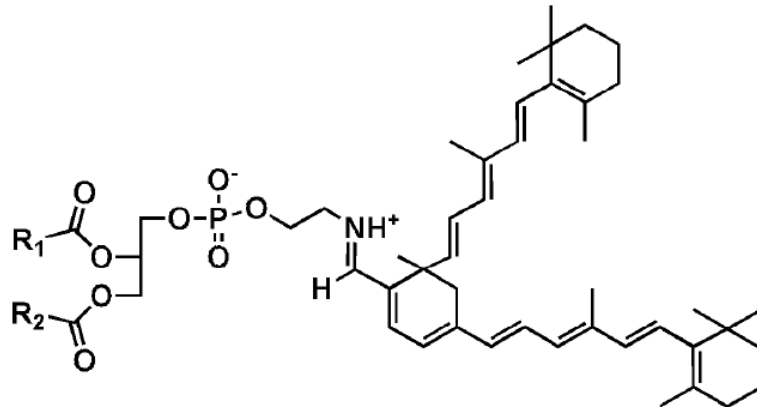
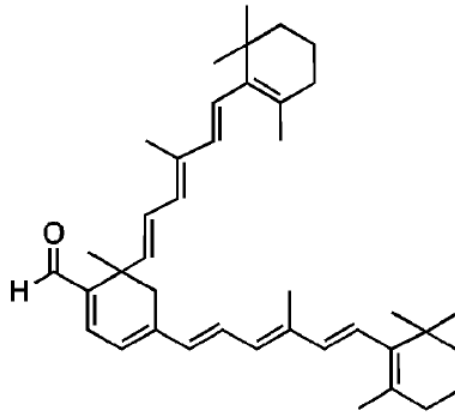


Figura 1



**dímero-fosfatidiletanolamina todo trans-retinal**



**dímero todo trans-retinal**

Figura 2

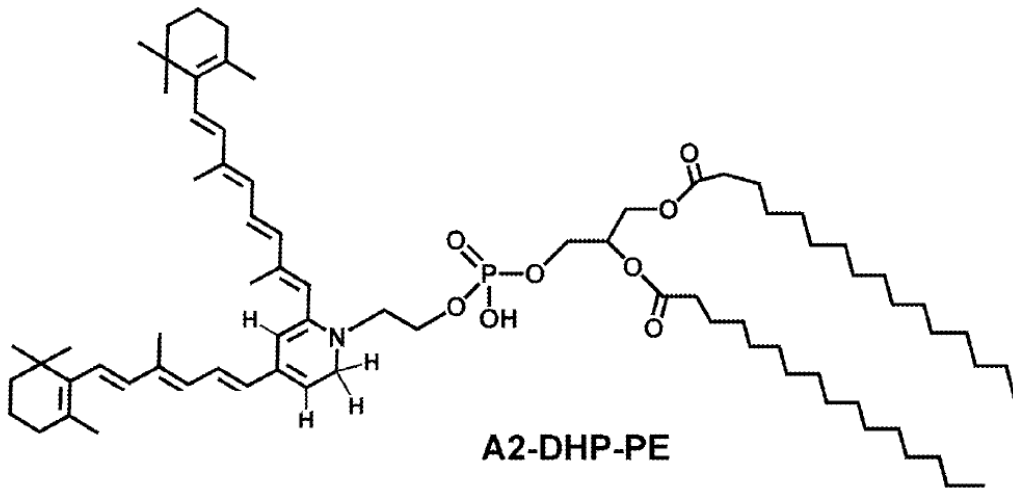


Figura 3

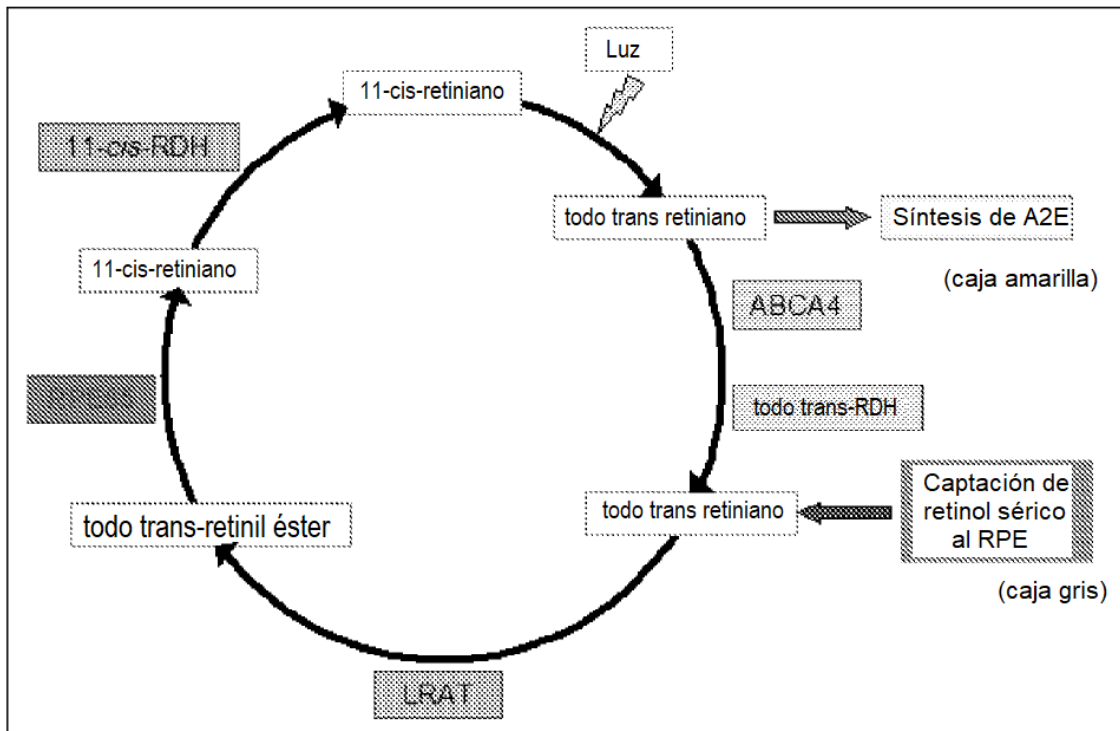


Figura 4

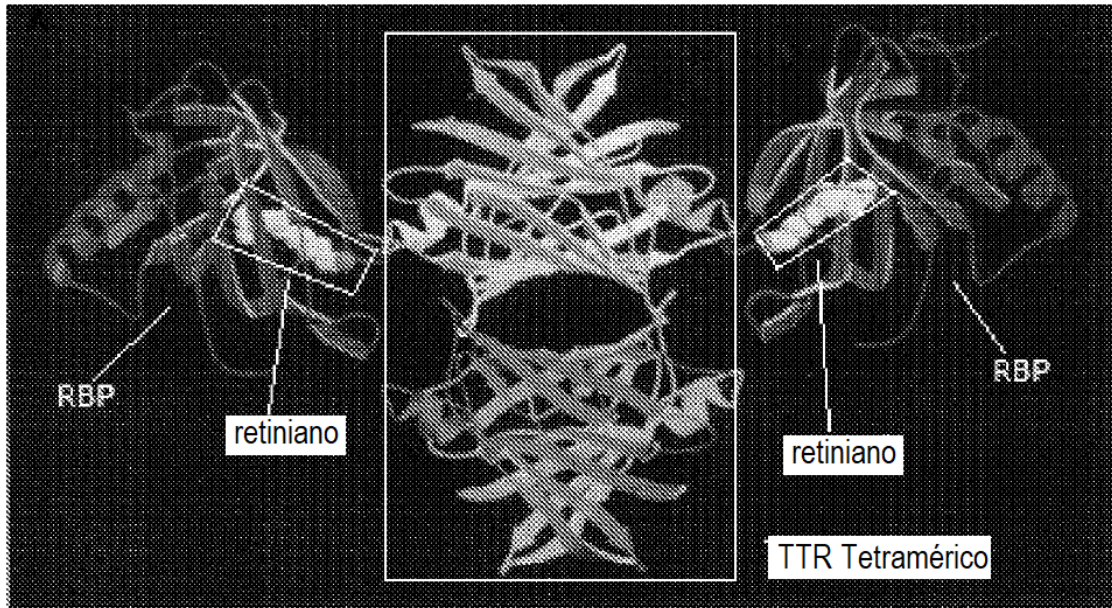


Figura 5

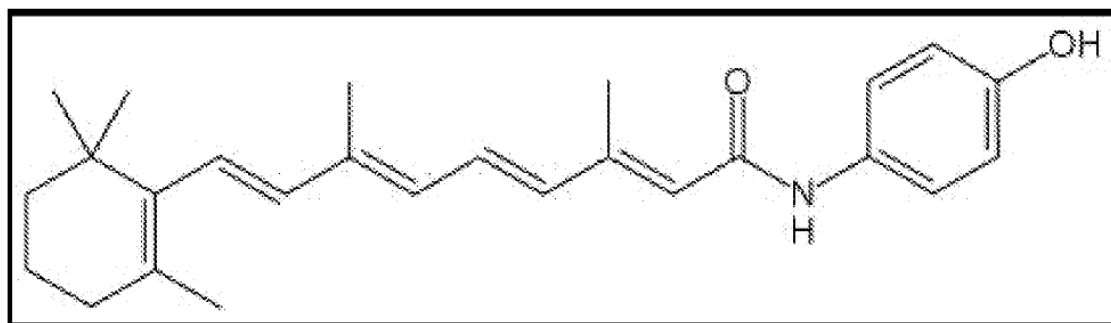


Figura 6

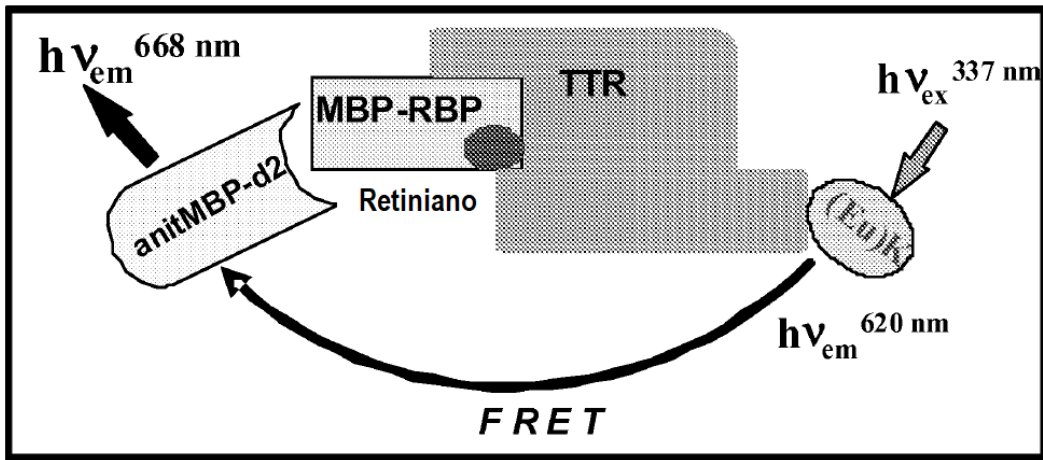


Figura 7

Compuesto	Unión de RBP4 SPA IC <sub>50</sub> (μM)	Ensayo HTRF para antagonistas de interacción RBP4-TTR IC <sub>50</sub> (μM)	Solubilidad	Estabilidad metabólica (% que permanece @ 30 minutos)					IC <sub>50</sub> de inhibición de CYP (μM)				%PPB		hERG
				H	R	M	D	2C9	2C19	2D6	3A4	H	R		
15	0.00674	0.0708	22	45	21	0.3	80	> 100.0	30	> 100.0	25				
16	0.00759	0.0641	12	52	16	0.2	88	> 100.0	> 100.0	> 100.0	> 100.0	97.9 ± 1.3	99.1 ± 0.0	>30	
17	0.00268	0.0556	9.3	13	4	0.5	64	> 100.0	3.1	> 100.0	14				
18	0.00588	0.1	11	0.7	0.9	0.2	17	4.7	< 0.046	> 100.0	0.84				
19	0.00691	0.0788	30	9.4	1.2	0.3	39	9.6	0.1	> 100.0	0.31				
20	0.00397	0.045	48	76	26	6.9	80	55	7.5	> 100.0	52				
21	0.015	0.0566	24	39	4.1	0.8	97	> 100.0	15	> 100.0	64				
22	0.0077	0.0705	9.9	19	9.1	0.3	74	> 100.0	16	> 100.0	29	97.9 ± 1.3	99.1 ± 0.0		
23	0.00617	0.0703	51	16	1.3	0.2	50	10	0.18	> 100.0	< 0.046				
24	0.00642	0.092	> 100.0	46	14	0.1	69	50	4.9	> 100.0	15				
25	0.00843	0.127	64	7.9	3	0.2	21	14	2	> 100.0	8.9				
26	0.00391	0.129	35	1.2	6.9	0.2	28	8	0.35	> 100.0	7.4				

Figura 8



Compuesto	Ensayo de unión a SPA para RBP4 IC <sub>50</sub> (μM)	Ensayo HTRF para antagonistas de interacción RBP4-TTR IC <sub>50</sub> (μM)	Solubilidad	Estabilidad metabólica (% que permanece @ 30 minutos)				IC <sub>50</sub> de inhibición de CYP (μM)				% PPB		NERG	
				H	R	M	D	2C9	2C19	2D6	3A4	H	R		
27	0.114		>100.0	99	64	89	100	>100.0	78	>100.0	48				
28	0.0966		>100.0	98	88	90	98	>100.0	>100.0	>100.0	38				
29	0.0069	0.0369	51	99	2	51	100	59	10	>100.0	11				
30	0.00879	0.0715	>100.0	99	53	87	100	>100.0	10	>100.0	17	97.1 ± 0.4	91.2 ± 0.2	5.71	
31	0.0133	0.117	30	64	3	22	80	>100.0	3.2	>100.0	48				
32	0.009	0.0717	>100.0	74	70	78	91	74	8.1	>100.0	11				
33	0.0566	0.714	>100.0	80	62	43	100	>100.0	>100.0	>100.0	35				
34	0.00623	0.0834	93	16	35	1	88	15	0.32	85	1.9				
35	0.00729	0.083	>100.0	28	31	5.3	100	>100.0	8.6	>100.0	2.2				
36	0.00913	0.179	>100.0	30	43	16	79	58	8	>100.0	5.1				
37	0.00863	0.394	>100.0	50	63	17	100	14	31	>100.0	6.3				
38	0.00508	0.0459	>100.0	1	0	0	0	16	3.8	>100.0	0.18				

Figura 9

Compuesto	Unión de RBP4 SPA IC <sub>50</sub> (µM)	Ensayo HTRF para antagonistas de interacción RBP4-TTR IC <sub>50</sub> (µM)	Solubilidad	Estabilidad metabólica (% que permanece @ 30 minutos)				IC <sub>50</sub> de inhibición de CYP (µM)				%PPB		hERG	
				H	R	M	D	2C9	2C19	2D6	3A4	H	R		
39	0.00455	0.0225	8	80	4.9	2.4	> 100.0	22	> 100.0	35					
40	0.0037	0.0128	25	74	31	32	70	18	> 100.0	> 100.0	15	99.0 ± 0.1	97.7 ± 0.3		12.06
41	0.00675	0.0601	> 100.0	60	2.8	17	100	> 100.0	> 100.0	> 100.0	> 100.0				
42	0.00635	0.0166	28.6	100	57	27	100	69	67	> 100.0	39	97.9 ± 1.3	99.1 ± 0.0	> 30.00	
43	0.00401	0.0252	11	81	22	44	63	13	12	> 100.0	29	97.3 ± 0.2	96.0 ± 0.4	24.46	
44	0.00375	0.0283	1.9	85	92	98	92	1.9	2.1	> 100.0	49				
45	0.00397	0.0206	2.5	77	31	2.5	38	4.4	56	> 100.0	19				
46	0.00434	0.0623	69	66	29	1.3	51	> 100.0	2.7	> 100.0	> 100.0				
47	0.00514	0.0609	44	99	82	100	96	4.7	30	> 100.0	50				
48	0.00758	0.145	7.3	100	100	100	100	17	6.7	> 100.0	56				
49	0.00447	0.0654	66	75	38	15	83	32	15	67	11				
50	0.00813	0.129	5.2	3.9	0.6	0.6	44	> 100.0	> 100.0	> 100.0	> 100.0				
51	0.0055		44	74	75	77	90								
52	0.0046		94	71	62	64	66								
53	0.0394		>100	35	100	94	94								
54	0.0174		>100	75	80	78	88								

Figura 10 :

Compuesto	Unión de RBP4 SPA IC <sub>50</sub> (µM)	Ensayo HTRF para antagonistas de interacción RBP4-TTR IC <sub>50</sub> (µM)	Solubilidad	Estabilidad metabólica (% que permanece @ 30 minutos)				IC <sub>50</sub> de inhibición de CYP (µM)			
				H	R	M	D	2C9	2C19	2D6	3A4
55	0.00371	0.0561	3.6	0.7	0	0.2	6.6	> 100.0	2.4	> 100.0	0.82
56	0.00642	0.046	7.4	7.5	0	0.6	51	18	0.22	15	0.38
57	0.00471	0.049	3	68	0.2	8.7	86	8.7	0.12	8.9	1
58	0.00906	0.0986	86	0.4	0.2	0.2	17	50	0.26	> 100.0	0.087
59	0.00471	0.0483	1.9	36	0.5	6.8	65	10	0.056	8.2	0.34
60	0.00954	0.242	2.1	1.3	0.3	1.2	25	0.64	> 100.0	1.8	
61	0.00412	0.0356	4.7	4.1	0.1	10	4.3	1.2	> 100.0	< 0.046	
62	0.00753	0.0671	< 1.6	100	0.1	100	100	18	3.5	> 100.0	3.6
63	0.0069	0.0369	51	99	2	51	100	59	10	> 100.0	11
64	0.00699	0.0586	< 1.6	100	0.8	51	67	4.4	0.27	26	2.9
65	0.0446	0.843									
66	0.00657	0.0503	< 1.6	100	1.2	95	100	73	2.4	> 100.0	> 100.0
67	0.00547	0.0825	2.5	78	0.2	34	69	4.5	0.34	> 100.0	2

Figura 11

Compuesto	Unión de RBP4 SPA IC <sub>50</sub> (μM)	Ensayo HTRF para antagonistas de interacción RBP4-TTR IC <sub>50</sub> (μM)	Solubilidad	Estabilidad metabólica (% que permanece @ 30 minutos)					IC <sub>50</sub> de inhibición de CYP (μM)				
				H	R	M	D	2C9	2C19	2D6	3A4		
68	0.0842	3.72											
70	0.0298	0.141	< 1.6	49	1	6.7	0.5	56	30	> 100.0	60		
73	0.00568	0.106											
74	> 3.0	12.8											
75	0.0963	4.93											
75	0.0991	7.24											
76	0.0159	1.78											
77	0.00682	0.343											
78	0.234	3.14											
79	0.00971	0.211	51	9	0	0	23	33	0.84	> 100.0	3.5		
80	0.0355	0.158	< 1.6	73	35	11	6.6	> 100.0	66	> 100.0	31		
81	0.00961	0.472											
82	0.00389	0.0285											
82	0.00498	0.0279	83	3.7	0.5	0.3	89	> 100.0	0.26	> 100.0	20		
83	0.00628	0.0795	84	0.4	0	0		52	0.44	> 100.0	12		
84	0.00918	0.116	> 100.0	61	7.3	4		> 100.0	0.34	> 100.0	> 100.0		
85	0.0599	2.52											
87	0.0857	4.33											
88	0.00849	0.157	2.9	0.4	0	0		20	< 0.046	> 100.0	11		
89	0.0525	0.384											

Figura 12

Compuesto	Unión de RBP4 SPA IC <sub>50</sub> (μM)	Ensayo HTRF para antagonistas de interacción RBP4-TTR IC <sub>50</sub> (μM)	Solubilidad	Estabilidad metabólica (% que permanece @ 30 minutos)				IC <sub>50</sub> de inhibición de CYP (μM)					% PPB		hERG
				H	R	M	D	2C9	2C19	2D6	3A4	H	R		
90		0.0151	0.289	2.9	10	2.4	14	> 100.0	> 100.0	> 100.0	> 100.0	> 100.0	55		
91	0.0353	0.48													
92	0.00495	0.139	50	0	0	0	> 100.0	0.27	> 100.0	80					
93	0.0626	3.02													
94	0.075	0.876													
95	0.0503	0.367													
96	0.0616	1.04													
97			< 1.6	56	64	56	86	> 100.0	> 100.0	> 100.0	> 100.0	> 100.0			
98	0.00674	0.112	47	65	53	44	58	12	6	58	1				11.34
99	0.00266	0.0326	72	67	12	0.2	82	14	1.2	> 100.0	0.92				
100	0.00636	0.0368	47	99	47	0.1	100	56	5.3	81	3.9				
101	0.00826	0.0988	6.2	1.5	0	0	90	61	0.25	> 100.0	14				
102	0.00796	0.165	> 100.0	24	0.1	0	100	> 100.0	4	> 100.0	39				
103	0.00612	0.0905	89	1.4	0.3	0	100	> 100.0	3.1	> 100.0	0.67				
104	0.00628	0.0529	> 100.0	52	0.2	0.2	47	16	0.61	> 100.0	56				
105	0.00531	0.0667	> 100.0	61	0	0	10	> 100.0	0.29	> 100.0	> 100.0				
106	0.0036	0.103	14	73	51	0.4	10	4.1	2.8	> 100.0	0.83				
107	0.0129	0.0851	> 100.0	86	92	31	77	4.9	1.4	> 100.0	5				
108	0.0108	0.134	5.6	45	2.1	4.9	9.2	13	1.6	> 100.0	0.23				
109	0.0828	6.15	13	56	1.1	19	84	> 100.0	0.32	> 100.0	5.5				

Figura 13

Compuesto	Unión de RBP4 SPA IC <sub>50</sub> (μM)	Ensayo HTRF para antagonistas de interacción RBP4-TTR IC <sub>50</sub> (μM)	Solubilidad	Estabilidad metabólica (% que permanece @ 30 minutos)				IC <sub>50</sub> de inhibición de CYP (μM)			
				H	R	M	D	2C9	2C19	2D6	3A4
110	0.00729	0.0605	> 100.0	65	19	16	92	32	14	> 100.0	4.8
111	0.00751	0.0292	87	95	42	13	41	87	52	> 100.0	85
112	0.00685	0.129	67	8.2	5.5	0.1	56	3.5	0.65	> 100.0	< 0.046
113	0.00556	0.0703	> 100.0	29	6.1	0.3	65	9.4	1.1	> 100.0	1.2
114	0.00894	0.0875	71	2.1	5.2	0.5	46	5.8	< 0.046	> 100.0	< 0.046
115	0.0044	0.0627	> 100.0	27	4.3	0.2	66	16	2.4	> 100.0	2.8
116	0.00499	0.0606	> 100.0	54	19	5.2	89	32	7.8	> 100.0	19
117	0.011	0.106	82	65	37	1.7	100	24	2.6	> 100.0	6.8
118	0.00678	0.0665	> 100.0	35	44	1.1	84	41	7	> 100.0	5.2
119	0.00641	0.0373	> 100.0	34	11	0.4	84	14	1.4	> 100.0	2.9
120	0.00927	0.136	> 100.0	19	8.8	0.2	66	11	0.56	> 100.0	3.4
121	0.00683	0.0479	> 100.0	50	15	0.6	59	> 100.0	> 100.0	> 100.0	80
122	0.00517	0.0662	> 100.0	90	30	1.3	69	14	1.5	> 100.0	12
123	0.00486	0.0659	100	51	16	0.9	31	36	0.57	> 100.0	3.8
124	0.00434	0.0623	69	66	29	1.3	51	> 100.0	2.7	> 100.0	> 100.0
125	0.0095	0.209	> 100.0	25	22	2.7	100	34	23	> 100.0	1.4
126	0.0085		> 100	34	30	4.4	78				
127	0.0065		55	81	12	8.6	92				
128	0.0081		> 100	63	41	7.2	93				
129	0.0081		> 100	63	41	7.2	93				

Figura 14