

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 956**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 211/98 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.02.2015 PCT/US2015/015635**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2015 WO15123424**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2015 E 15707007 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3105226**

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

30 Prioridad:

13.02.2014 US 201461939458 P
08.10.2014 US 201462061258 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.03.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ZHANG, FENGLEI;
COURTER, JOEL R.;
WU, LIANGXING;
HE, CHUNHONG;
KONKOL, LEAH C.;
QIAN, DING-QUAN;
SHEN, BO y
YAO, WENQING

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 750 956 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).

DESCRIPCION

Ciclopropilaminas como inhibidores de LSD1

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a inhibidores enzimáticos, que modulan selectivamente la desmetilasa, y los uso de los mismos. Realizaciones particulares contemplan compuestos e indicaciones de enfermedades susceptibles de tratamiento por modulación de la desmetilasa-1 específica de lisina (LSD1).

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

15

20

25

Una enzima particular que se asocia con enfermedades humanas es la desmetilasa-1 específica de lisina (LSD1), la primera histona desmetilasa descubierta (Shi, Y., et al., Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. *Cell*, 2004. 119(7): p. 941-53). Consiste de tres dominios principales: el SWIRM N-terminal que funciona en la orientación de nucleosomas, el dominio torre que está implicado en la interacción proteína-proteína, como el corepresor transcripcional, el corepresor del factor de transcripción de silenciamiento RE1 (CoREST), y, por último el dominio catalítico C terminal cuya secuencia y estructura comparten homología con las monoamina oxidasas dependientes del dinucleótido de la flavina adenina (FAD) (es decir, MAO-A y MAO-B) (Forneris, F., et al., Structural basis of LSD1-CoREST selectivity in histone H3 recognition. *J Biol Chem*, 2007. 282(28): p. 20070-4; Anand, R. y R. Marmorstein, Structure and mechanism of lysine-specific demethylase enzymes. *J Biol Chem*, 2007. 282(49): p. 35425-9; Stavropoulos, P., G. Blobel, y A. Hoelz, Crystal structure and mechanism of human lysine-specific demethylase-1. *Nat Struct Mol Biol*, 2006. 13(7): p. 626-32; Chen, Y., et al., Crystal structure of human histone lysine-specific demethylase 1 (LSD1). *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006. 103(38): p. 13956-61). La LSD1 también comparte un buen grado de homología con otra desmetilasa específica de lisina (LSD2) (Karytinos, A., et al., A novel mammalian flavin-dependent histone demethylase. *J Biol Chem*, 2009. 284(26): p. 17775-82). Aunque el mecanismo de acción bioquímico se conserva en dos isoformas, se piensa que las especificidades del sustrato son distintas con una superposición relativamente pequeña. Las reacciones enzimáticas de LSD1 y LSD2 dependen del proceso redox de FAD y se piensa que la necesidad de un nitrógeno protonado en la lisina metilada limita la actividad de LSD1/2 a mono y di-metilada en la posición de 4 o 9 de histona 3 (H3K4 o H3K9). Estos mecanismos hacen que la LSD1/2 sea diferente de otras familias de histonas desmetilasas (es decir, la familia que contiene el dominio Jumonji) que pueden desmetilar lisinas mono, di e tri-metiladas a través de reacciones dependientes de alfa-cetoglutarato (Kooistra, S.M. y K. Helin, Molecular mechanisms and potential functions of histone demethylases. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012. 13(5): p. 297-311; Mosammamarast, N. e Y. Shi, Reversal of histone methylation: biochemical and molecular mechanisms of histone demethylases. *Annu Rev Biochem*, 2010. 79: p. 155-79).

30

35

40

45

50

Las marcas de histonas metiladas en K3K4 y H3K9 se acoplan generalmente con activación y represión transcripcional, respectivamente. Como parte de los complejos corepresores (por ejemplo, CoREST), se ha informado que LSD1 desmetila H3K4 y reprime la transcripción, mientras que LSD1, en el complejo receptor de hormonas nucleares (por ejemplo, receptor de andrógenos), puede desmetilar H3K9 para activar la expresión génica (Metzger, E., et al., LSD1 desmetila las marcas de histona represoras para promover la transcripción dependiente del receptor de andrógenos. *Nature*, 2005. 437(7057): p. 436-9; Kahl, P., et al., Las histona desmetilasa 1 y 4 específicas de la lisina de coactivadores de los receptores de andrógenos y una proteína 2 del dominio medio LIM predicen el riesgo de recurrencia de cáncer de próstata *Cancer Res*, 2006. 66(23): p. 11341-7). Esto sugiere que la especificidad del sustrato de LSD1 puede determinarse por factores asociados, regulando de este modo las expresiones genéticas alternativas de una manera dependiente del contexto. Además de las proteínas histonas, la LSD1 puede desmetilar proteínas que no son histonas. Estas incluyen p53 (Huang, J., et al., P53 está regulado por la lisina desmetilasa LSD1. *Nature*, 2007. 449(7158): p. 105-8.), E2F (Kontaki, H. e I. Talianidis, La metilación de la lisina regula la muerte celular inducida por E2F1. *Mol Cell*, 2010. 39(1): p. 152-60), STAT3 (Yang, J., et al., La metilación reversible de STAT3 unidos al promotor por enzimas modificadoras de histonas. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010. 107 (50): p. 21499-504), Tat (Sakane, N., et al., La activación de la transcripción del VIH por la proteína Tat viral requiere un paso de desmetilación mediado por la desmetilasa específica de la lisina 1 (LSD1/KDM1). *PLoS*

55

60

65

Pathog, 2011.7(8): p. e1002184), y la subunidad 1 del objetivo miosina fosfatasa (MYPT1) (Cho, HS, et al., La desmetilación del regulador de RB MYPT1 por la histona desmetilasa LSD1 promueve la progresión del ciclo celular en las células cancerosas. *Cancer Res*, 2011. 71(3): pág. 655-60). Las listas de sustratos no de histonas están creciendo con los avances técnicos en estudios de proteómica funcional. Estos sugieren papeles oncogénicos adicionales de LSD1 más allá de la regulación de la remodelación de la cromatina. La LSD1 también se asocia con otros reguladores epigenéticos, como la ADN metiltransferasa 1 (DNMT1) (Wang, J., et al., La lisina desmetilasa LSD1 (KDM1) se requiere para el mantenimiento de la metilación global del ADN. *Nat Genet*, 2009. 41(1): p. 125-9) y los complejos de histona desacetilasas (HDAC) (Hakimi, M.A., et al., Un complejo núcleo-BRAF35 que contiene histona desacetilasa media la represión de genes neuronales específicos. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. 99(11): p. 7420-5; Lee, M.G., et al., La interacción funcional entre las enzimas histona desmetilasa y desacetilasa. *Mol Cell Biol*, 2006. 26 (17): p. 6395-402; You, A., et al., CoREST es un componente integral del complejo CoREST-histona deacetilasa humana. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001. 98(4): p. 1454-8). Estas asociaciones aumentan las actividades de DNMT o HDAC. Por lo tanto, los inhibidores de LSD1 pueden potenciar los efectos de los inhibidores de HDAC o DNMT. De hecho, los estudios preclínicos ya han demostrado ese potencial (Singh, M.M., et al., La inhibición de LSD1 sensibiliza las células de glioblastoma a los inhibidores de histona desacetilasa. *Neuro Oncol*, 2011. 13(8): p. 894-903; Han, H., et al., Reactivación sinérgica de genes epigenéticamente silenciados por inhibición combinatoria de DNMT y LSD1 en células cancerosas. *PLoS One*, 2013. 8(9): p. e75136).

Se ha informado que las LSD1 contribuyen a una variedad de procesos biológicos, incluyendo la proliferación celular, la transición epitelial-mesenquimal (EMT), y la biología de las células madre (tanto células madre embrionarias como células madre cancerosas) o la auto-renovación y la transformación celular de células somáticas (Chen, Y., et al., Lysine-specific histone demethylase 1 (LSD1): A potential molecular target for tumor therapy. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2012. 22(1): p. 53-9; Sun, G., et al., la histona desmetilasa LSD1 regula la proliferación de células madre neuronales. *Mol Cell Biol*, 2010. 30(8): p. 1997-2005; Adamo, A., M.J. Barrero, y J.C. Izpisua Belmonte, LSD1 and pluripotency: a new player in the network. *Cell Cycle*, 2011. 10(19): p. 3215-6; Adamo, A., et al., La LSD1 regula el equilibrio entre la auto-renovación y la diferenciación en células madre embrionarias humanas. *Nat Cell Biol*, 2011. 13(6): p. 652-9). En particular, las células madre cancerosas o las células iniciadoras de cáncer tienen algunas propiedades de células madre pluripotentes que contribuyen a la heterogeneidad de las células cancerosas. Esta característica puede hacer que las células cancerosas sean más resistentes a las terapias convencionales, como la quimioterapia o la radioterapia, y luego desarrollar recurrencia después del tratamiento (Clevers, H., The cancer stem cell: premises, promises and challenges. *Nat Med*, 2011. 17(3): p. 313-9; Beck, B. y C. Blanpain, Unravelling cancer stem cell potential. *Nat Rev Cancer*, 2013. 13(10): p. 727-38). Se ha informado que la LSD1 mantiene un fenotipo indiferenciado iniciador de tumores o de células madre cancerosas en un espectro de cánceres (Zhang, X., et al., La proteína de células madre pluripotentes Sox2 confiere sensibilidad a la inhibición de LSD1 en células cancerosas. *Cell Rep*, 2013. 5(2): p. 445-57; Wang, J., et al., Los nuevos inhibidores de la histona desmetilasa LSD1 se dirigen selectivamente a células cancerosas con propiedades de células madre pluripotentes. *Cancer Res*, 2011. 71(23): p. 7238-49). Las leucemias mieloides agudas (AML) son un ejemplo de células neoplásicas que retienen algunas de sus células madre menos diferenciadas como el fenotipo o el potencial de células madre leucémicas (LSC). El análisis de las células de AML, incluyendo matrices de expresión génica y la inmunoprecipitación de cromatina con secuenciación de próxima generación (ChIP-Seq) reveló que la LSD1 puede regular un subconjunto de genes implicados en múltiples programas oncogénicos para mantener LSC (Harris, W.J., et al., La histona desmetilasa KDM1A mantiene el potencial oncogénico de las células madre de leucemia MLL-AF9. *Cancer Cell*, 2012. 21(4): pág. 473-87; Schenk, T., et al., La inhibición de la desmetilasa LSD1 (KDM1A) reactiva la vía de diferenciación del ácido all-trans-retinoico en la leucemia mieloides aguda. *Nat Med*, 2012. 18(4): pág. 605-11). Estos descubrimientos sugieren un beneficio terapéutico potencial de los inhibidores de LSD1 dirigidos a cánceres que tienen propiedades de células madre, como las AML.

La sobreexpresión de LSD1 se observa con frecuencia en muchos tipos de cánceres, incluyendo el cáncer de vejiga, NSCLC, carcinomas de mama, cáncer de ovario, glioma, cáncer colorrectal, sarcoma incluyendo el condrosarcoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma y rabdomiosarcoma, neuroblastoma, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas esofágico y carcinoma papilar de tiroides. En particular, los estudios encontraron que la sobreexpresión de LSD1 estaba significativamente asociada con cánceres clínicamente agresivos, por ejemplo, cáncer de próstata recurrente, NSCLC, glioma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de ovario, carcinoma de células escamosas esofágico y neuroblastoma. En estos estudios, o la eliminación de la expresión de LSD1 o el tratamiento con inhibidores moleculares pequeños de LSD1 dieron como resultado una disminución de la proliferación de células cancerosas y/o la inducción de la apoptosis. Ver, por ejemplo, Hayami, S., et al., La sobreexpresión de LSD1 contribuye a la carcinogénesis humana a través de la regulación de la cromatina en varios cánceres. *Int J Cancer*, 2011. 128(3): p. 574-86; Lv, T., et al, La sobreexpresión de LSD1 promueve la proliferación, migración e invasión en cáncer de pulmón de células no pequeñas, *PLoS One*, 2012. 7(4): p. e35065; Serce, N., et al., La expresión elevada de LSD1 (desmetilasa 1 específica de lisina) durante la progresión tumoral de carcinoma ductal de mama preinvasivo a invasivo. *BMC Clin Pathol*, 2012. 12: p. 13; Lim, S., et al., La desmetilasa 1 específica de lisina (LSD1) se expresa altamente en cánceres de mama ER negativos y un biomarcador que predice una biología agresiva. *Carcinogenesis*, 2010. 31(3): p. 512-20; Konovalov, S. e I. Garcia-Bassets, Analysis of the levels of lysine-specific demethylase 1 (LSD1) mRNA in human ovarian tumors and the effects of chemical LSD1 inhibitors in ovarian cancer cell lines. *J Ovarian Res*, 2013. 6(1): p. 75; Sareddy, G.R., et al., la KDM1 es un nuevo objetivo

terapéutico para el tratamiento de gliomas. *Oncotarget*, 2013, 4(1): p. 18-28; Ding, J., et al., La modificación epigenética mediada por LSD1 contribuye a la proliferación y metástasis del cáncer de colon. *Br J Cancer*, 2013. 109(4): p. 994-1003; Bennani-Baiti, I.M., et al., La desmetilasa 1 específica de lisina (LSD1/KDM1A/AOF2/BHC110) se expresa y es un objetivo farmacológico epigenético en condrosarcoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma y rhabdomyosarcoma. *Hum Pathol*, 2012. 43(8): p. 1300-7; Schulte, J.H., et al., La desmetilasa 1 específica de lisina se expresa fuertemente en neuroblastoma pobremente diferenciado: implicaciones para la terapia. *Cancer Res*, 2009. 69(5): p. 2065-71; Crea, F. et al., The emerging role of histone lysine demethylases in prostate cancer. *Mol Cancer*, 2012. 11: p. 52; Suikki, H.E., et al., Genetic alterations and changes in expression of histone demethylases in prostate cancer. *Prostate*, 2010. 70(8): p. 889-98; Yu, Y., et al., La expresión alta de la desmetilasa 1 específica de lisina se correlaciona con un pronóstico pobre de pacientes con carcinoma de células escamosas esofágico. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013. 437(2): p. 192-8; Kong, L., et al., Immunohistochemical expression of RBP2 and LSD1 in papillary thyroid carcinoma. *Rom J Morphol Embryol*, 2013. 54(3): p. 499-503.

Recientemente, se informó de la inducción de la expresión de CD86 mediante la inhibición de la actividad de LSD1 (Lynch, J.T., et al., La expresión de CD86 como un biomarcador celular sustituto para la inhibición farmacológica de la desmetilasa 1 específica de histona desmetilasa lisina. *Anal Biochem*, 2013. 442(1): p. 104-6). La expresión de CD86 es un marcador de maduración de las células dendríticas (DC) que están implicadas en la respuesta inmune antitumoral. En particular, CD86 funciona como un factor coestimulador para activar la proliferación de células T (Greaves, P. y J.G. Gribben, The role of B7 family molecules in hematologic malignancy. *Blood*, 2013. 121(5): p. 734-44; Chen, L. y D.B. Flies, Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol*, 2013. 13(4): p. 227-42).

Además de desempeñar un papel en el cáncer, la actividad de LSD1 también se ha asociado con la patogénesis viral. Particularmente, la actividad de LSD1 parece estar relacionada con replicaciones virales y expresiones de genes virales. Por ejemplo, la LSD1 funciona como un coactivador para inducir la expresión génica de los genes tempranos inmediatos virales de varios tipos de virus del herpes, incluyendo el virus del herpes simple (VHS), el virus de la varicela zoster (VZV) y el citomegalovirus humano del virus del herpes β (Liang, Y., et al., Targeting the JMJD2 histone demethylases to epigenetically control herpesvirus infection and reactivation from latency. *Sci Transl Med*, 2013. 5(167): p. 167ra5; Liang, Y., et al., La inhibición de la histona desmetilasa LSD1 bloquea la replicación lítica de alfa-herpesvirus y la reactivación de la latencia. *Nat Med*, 2009. 15(11): p. 1312-7). En este contexto, un inhibidor de LSD1 mostró actividad antiviral al bloquear la replicación viral y alterar la expresión génica asociada al virus.

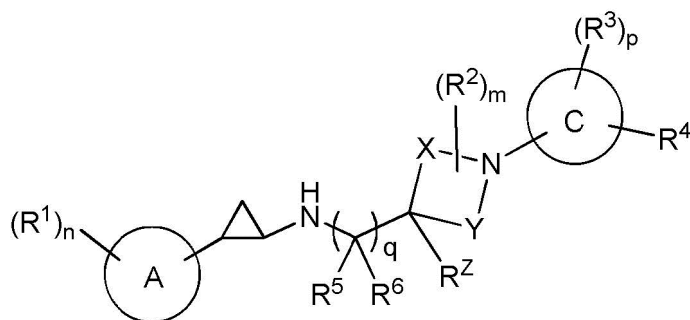
Estudios recientes también han demostrado que la inhibición de LSD1 por agotamiento genético o intervención farmacológica aumentó la expresión del gen de la globina fetal en células eritroides (Shi, L., et al., La desmetilasa 1 específica de lisina es un objetivo terapéutico para la inducción de hemoglobina fetal, *Nat Med*, 2013. 19(3): p. 291-4; Xu, J., et al., Silenciamiento dependiente del corepresor de la expresión de hemoglobina fetal por BCL11A. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013. 110(16): p 6518-23). Inducir el gen de la globina fetal sería potencialmente beneficioso terapéuticamente para la enfermedad de las β -globinopatías, incluidas la talasemia β y la enfermedad de células falciformes donde se ve alterada la producción de β -globina normal, un componente de la hemoglobina adulta, (Sankaran, V.G. y S.H. Orkin, The switch from fetal to adult hemoglobin. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2013. 3(1): p. a011643; Bauer, D.E., S.C. Kamran, y S.H. Orkin, Reawakening fetal hemoglobin: prospects for new therapies for the beta-globin disorders. *Blood*, 2012. 120(15): p. 2945-53). Además, la inhibición de LSD1 puede potenciar otras terapias usadas clínicamente, como la hidroxiurea o la azacitidina. Estos agentes pueden actuar, por lo menos en parte, aumentando la expresión del gen de la γ -globina a través de diferentes mecanismos.

En resumen, la LSD1 contribuye al desarrollo del tumor alterando las marcas epigenéticas en las histonas y las proteínas que no son histonas. Los datos acumulados han validado que el agotamiento genético o la intervención farmacológica de LSD1 normaliza las expresiones genéticas alteradas, induciendo de este modo programas de diferenciación en tipos de células maduras, disminuyendo la proliferación celular, y promoviendo la apoptosis en las células cancerosas. Por lo tanto, los inhibidores de LSD1 solos o en combinación con fármacos terapéuticos establecidos serían eficaces para tratar las enfermedades asociadas con la actividad de LSD1.

La WO2013/022047 A1 describe compuestos de ciclopropanoamina como inhibidores de LSD1 y la WO2013/057322 A1 describe compuestos de heteroaril ciclopropilamina como inhibidores de LSD1. La WO2014/058071 A1 (publicada el 17 de abril del 2014 y estado de la técnica bajo el Artículo 54(3) EPC) describe compuestos de ciclopropilamina que tienen un efecto inhibidor de LSD1.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención está dirigida, entre otros, a un compuesto de Fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables constituyentes se definen en la presente.

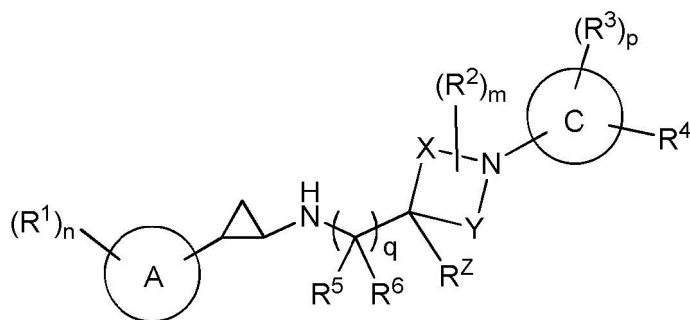
La presente invención está dirigida además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula II y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención está dirigida además a un método para inhibir LSD1 in vitro que comprende poner en contacto la LSD1 con un compuesto de Fórmula II.

La presente invención está dirigida además a un compuesto de Fórmula II para su uso en un método para tratar una enfermedad mediada por LSD1 como se define en las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención proporciona, entre otros, compuestos inhibidores de LSD1 como un compuesto de Fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

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

X es -CH₂- o -CH₂-CH₂-;

Y es -CH₂- o -CH₂-CH₂-;

en donde cada R² está sustituido en cualquier átomo de carbono que forma el anillo del anillo de Fórmula II que contiene X e Y excepto el átomo de carbono que forma el anillo al que está unido R²;

el anillo C es heterocicloalquilo de 4-7 miembros monocíclico que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

cada R¹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^eR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, y S(O)₂NR^cR^d, en donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, están cada uno

o cualquier R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5R^{d5}}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5C(O)R^{b5}}, NR^{c5C(O)NR^{c5R^{d5}}}, NR^{c5C(O)OR^{a5}}, C(=NR^{e5})NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5C(=NR^{e5})NR^{c5R^{d5}}}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5R^{d5}}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5S(O)₂R^{b5}}, NR^{c5S(O)₂NR^{c5R^{d5}}}, y S(O)₂NR^{c5R^{d5}}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5 a 6 miembros, están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5R^{d5}}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5C(O)R^{b5}}, NR^{c5C(O)NR^{c5R^{d5}}}, NR^{c5C(O)OR^{a5}}, C(=NR^{e5})NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5C(=NR^{e5})NR^{c5R^{d5}}}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5R^{d5}}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5S(O)₂R^{b5}}, NR^{c5S(O)₂NR^{c5R^{d5}}}, y S(O)₂NR^{c5R^{d5}}; o cualquier R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5R^{d5}}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5C(O)R^{b5}}, NR^{c5C(O)NR^{c5R^{d5}}}, NR^{c5C(O)OR^{a5}}, C(=NR^{e5})NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5C(=NR^{e5})NR^{c5R^{d5}}}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5R^{d5}}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5S(O)₂R^{b5}}, NR^{c5S(O)₂NR^{c5R^{d5}}}, y S(O)₂NR^{c5R^{d5}}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5 a 6 miembros, están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5R^{d5}}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5C(O)R^{b5}}, NR^{c5C(O)NR^{c5R^{d5}}}, NR^{c5C(O)OR^{a5}}, C(=NR^{e5})NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5C(=NR^{e5})NR^{c5R^{d5}}}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5R^{d5}}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5S(O)₂R^{b5}}, NR^{c5S(O)₂NR^{c5R^{d5}}}, y S(O)₂NR^{c5R^{d5}}; o cualquier R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5R^{d5}}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5C(O)R^{b5}}, NR^{c5C(O)NR^{c5R^{d5}}}, NR^{c5C(O)OR^{a5}}, C(=NR^{e5})NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5C(=NR^{e5})NR^{c5R^{d5}}}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5R^{d5}}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5S(O)₂R^{b5}}, NR^{c5S(O)₂NR^{c5R^{d5}}}, y S(O)₂NR^{c5R^{d5}}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5 a 6 miembros, están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5R^{d5}}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5C(O)R^{b5}}, NR^{c5C(O)NR^{c5R^{d5}}}, NR^{c5C(O)OR^{a5}}, C(=NR^{e5})NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5C(=NR^{e5})NR^{c5R^{d5}}}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5R^{d5}}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5S(O)₂R^{b5}}, NR^{c5S(O)₂NR^{c5R^{d5}}}, y S(O)₂NR^{c5R^{d5}}; o cualquier R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5R^{d5}}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5C(O)R^{b5}}, NR^{c5C(O)NR^{c5R^{d5}}}, NR^{c5C(O)OR^{a5}}, C(=NR^{e5})NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5C(=NR^{e5})NR^{c5R^{d5}}}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5R^{d5}}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5S(O)₂R^{b5}}, NR^{c5S(O)₂NR^{c5R^{d5}}}, y S(O)₂NR^{c5R^{d5}}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5 a 6 miembros, están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5R^{d5}}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5C(O)R^{b5}}, NR^{c5C(O)NR^{c5R^{d5}}}, NR^{c5C(O)OR^{a5}}, C(=NR^{e5})NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5C(=NR^{e5})NR^{c5R^{d5}}}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5R^{d5}}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5S(O)₂R^{b5}}, NR^{c5S(O)₂NR^{c5R^{d5}}}, y S(O)₂NR^{c5R^{d5}}; cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1} se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5R^{d5}}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5C(O)R^{b5}}, NR^{c5C(O)NR^{c5R^{d5}}}, NR^{c5C(O)OR^{a5}}, C(=NR^{e5})NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5C(=NR^{e5})NR^{c5R^{d5}}}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5R^{d5}}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5S(O)₂R^{b5}}, NR^{c5S(O)₂NR^{c5R^{d5}}}, y S(O)₂NR^{c5R^{d5}}; cada R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, y R^{d5} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄; y cada R^e, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4}, y R^{e5} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄ y CN;

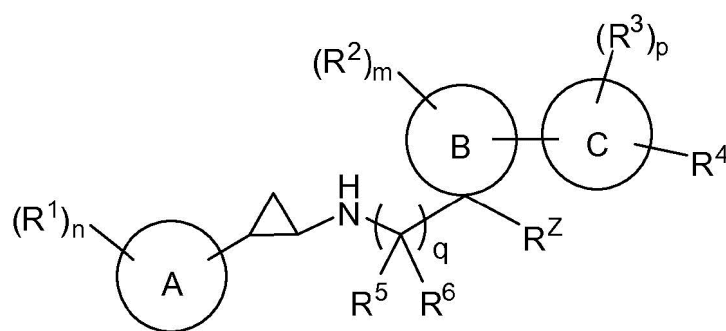
m es 0, 1 o 2;
n es 0, 1, 2 o 3;
p es 0, 1, 2, 3; y
q es 0, 1 o 2.

60 También se divulgan, entre otras cosas, compuestos que inhiben LSD-1 como un compuesto de Fórmula I:

65

5

10



I

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

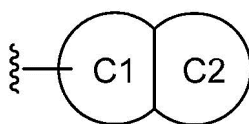
20

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

el anillo B es un heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

el anillo C es (1) cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico, (2) heterocicloalquilo de 4-7 miembros monocíclico que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o (3) una fracción bicíclica fusionada que tiene la Fórmula (A):

25



(A)

30

en donde:

35

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

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

40

en donde dicha fracción bicíclica fusionada de Fórmula (A) está unida al anillo B a través del anillo C1, y en donde los sustituyentes del anillo C R³ y R⁴ están sustituidos en uno o ambos de C1 y C2;

45

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

50

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

55

60

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

65

en donde cada R² está sustituido en cualquier átomo que forma el anillo del anillo B excepto el átomo que

forma el anillo del anillo B al que está unido R^Z:

- 5 cada R³ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2R^{d2}}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2C(O)R^{b2}}, NR^{c2C(O)OR^{a2}}, NR^{c2C(O)NR^{c2R^{d2}}}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2C(=NR^{e2})NR^{c2R^{d2}}}, NR^{c2S(O)R^{b2}}, NR^{c2S(O)₂R^{b2}}, NR^{c2S(O)₂NR^{c2R^{d2}}}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2R^{d2}}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2R^{d2}}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋ y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2R^{d2}}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2R^{d2}}, C(=NR^{e2})NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2C(=NR^{e2})NR^{c2R^{d2}}}, NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2C(O)R^{b2}}, S(O)NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2C(O)NR^{c2R^{d2}}}, NR^{c2S(O)R^{b2}}, NR^{c2S(O)₂R^{b2}}, NR^{c2S(O)₂NR^{c2R^{d2}}}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2R^{d2}}, y S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2R^{d2}};
- 10 R⁴ es halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3R^{d3}}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3R^{d3}}, NR^{c3R^{d3}}, NR^{c3C(O)R^{b3}}, NR^{c3C(O)OR^{a3}}, NR^{c3C(O)NR^{c3R^{d3}}}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3R^{d3}}, NR^{c3C(=NR^{e3})NR^{c3R^{d3}}}, NR^{c3S(O)R^{b3}}, NR^{c3S(O)₂R^{b3}}, NR^{c3S(O)₂NR^{c3R^{d3}}}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3R^{d3}}, S(O)₂R^{b3}, o S(O)₂NR^{c3R^{d3}}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋ y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3R^{d3}}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3R^{d3}}, C(=NR^{e3})NR^{c3R^{d3}}, NR^{c3C(=NR^{e3})NR^{c3R^{d3}}}, NR^{c3R^{d3}}, NR^{c3C(O)R^{b3}}, NR^{c3C(O)OR^{a3}}, NR^{c3C(O)NR^{c3R^{d3}}}, NR^{c3S(O)R^{b3}}, NR^{c3S(O)₂R^{b3}}, NR^{c3S(O)₂NR^{c3R^{d3}}}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3R^{d3}}, S(O)₂R^{b3}, y S(O)₂NR^{c3R^{d3}};
- 20 R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, alquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, y -(alquilo C₁₋₄)-OR^{a5};
- 25 R^Z es H, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4R^{d4}}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4R^{d4}}, NR^{c4C(O)R^{b4}}, NR^{c4C(O)OR^{a4}}, NR^{c4C(O)NR^{c4R^{d4}}}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4R^{d4}}, NR^{c4C(=NR^{e4})NR^{c4R^{d4}}}, NR^{c4S(O)R^{b4}}, NR^{c4S(O)₂R^{b4}}, NR^{c4S(O)₂NR^{c4R^{d4}}}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4R^{d4}}, S(O)₂R^{b4}, y S(O)₂NR^{c4R^{d4}}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋ y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4R^{d4}}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4R^{d4}}, C(=NR^{e4})NR^{c4R^{d4}}, NR^{c4C(=NR^{e4})NR^{c4R^{d4}}}, NR^{c4R^{d4}}, NR^{c4C(O)R^{b4}}, NR^{c4C(O)OR^{a4}}, NR^{c4C(O)NR^{c4R^{d4}}}, NR^{c4S(O)R^{b4}}, NR^{c4S(O)₂R^{b4}}, NR^{c4S(O)₂NR^{c4R^{d4}}}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4R^{d4}}, S(O)₂R^{b4}, y S(O)₂NR^{c4R^{d4}};
- 35 cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, en donde dichos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5R^{d5}}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5C(O)R^{b5}}, NR^{c5C(O)NR^{c5R^{d5}}}, NR^{c5C(O)OR^{a5}}, C(=NR^{e5})NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5C(=NR^{e5})NR^{c5R^{d5}}}, NR^{c5S(O)R^{b5}}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5R^{d5}}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5S(O)₂R^{b5}}, NR^{c5S(O)₂NR^{c5R^{d5}}}, y S(O)₂NR^{c5R^{d5}};
- 40 o cualquier R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5R^{d5}}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5C(O)R^{b5}}, NR^{c5C(O)NR^{c5R^{d5}}}, NR^{c5C(O)OR^{a5}}, C(=NR^{e5})NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5C(=NR^{e5})NR^{c5R^{d5}}}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5R^{d5}}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5S(O)₂R^{b5}}, NR^{c5S(O)₂NR^{c5R^{d5}}}, y S(O)₂NR^{c5R^{d5}}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5 a 6 miembros, están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5R^{d5}}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5},
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

$OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$,
 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$,
o cualquier R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5,
5 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de
alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 6 miembros,
haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$,
 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$,
 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} ,
10 cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilo de 5 a 6 miembros, están
opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} ,
haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$,
 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$,
 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$,
15 o cualquier R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5,
6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de
alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 6 miembros,
haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$,
 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$,
20 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} ,
cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilo de 5 a 6 miembros, están
opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} ,
haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$,
 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$,
 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$,
25 o cualquier R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5,
6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de
alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 6 miembros,
haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$,
 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$,
30 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} ,
cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilo de 5 a 6 miembros, están
opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} ,
haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$,
 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$,
 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$,
35 cada R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1,
2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$,
 $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$,
 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$,
40 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$,
cada R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , y R^{d5} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} y
alquino C_{2-4} , en donde dicho alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} y alquino C_{2-4} , está opcionalmente sustituido con 1,
2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} ,
alquiltio C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ; y
45 cada R^e , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} , R^{e4} , y R^{e5} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} y CN;
m es 0, 1 o 2;
n es 0, 1, 2 o 3;
p es 0, 1, 2, 3; y
q es 0, 1 o 2.

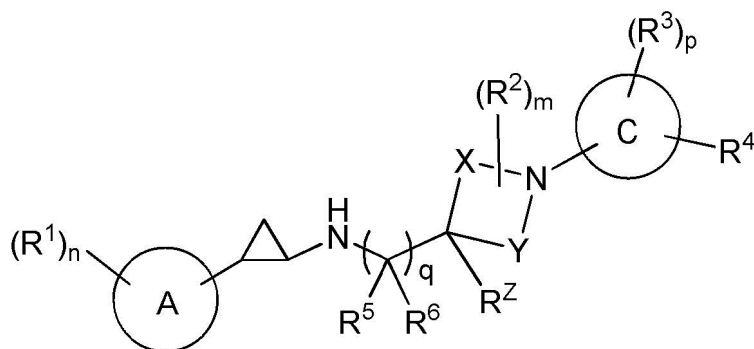
En algunas realizaciones, el anillo A es arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene carbono y 1, 2,
3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

Los compuestos de la invención incluyen un compuesto de Fórmula II:

5

10

15



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

20

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

X es -CH₂- o -CH₂-CH₂-;

Y es -CH₂- o -CH₂-CH₂-;

en donde cada R² está sustituido en cualquier átomo que forma el anillo del anillo en la Fórmula II que contiene X e Y excepto el átomo de carbono que forma el anillo al que está unido R²;

25

el anillo C es heterocicloalquilo de 4-7 miembros monocíclico que comprende carbono y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

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

30

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

40

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

45

cada R³ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

50

R⁴ es halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, o S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, en donde dichos alquilo

55

60

65

C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋ y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, y S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

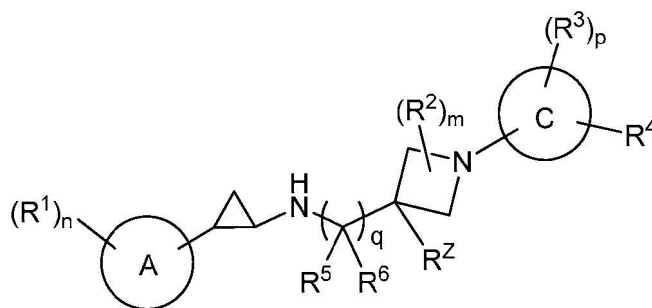
R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, alquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, y -(alquilo C₁₋₄)-OR^{a5};

R² es H, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋ y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}.

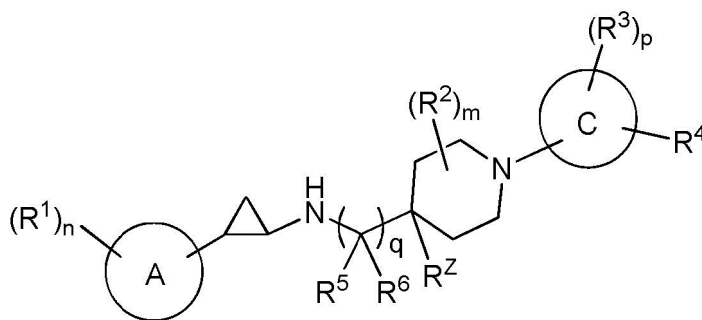
cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, en donde dichos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, o cualquier R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5 a 6 miembros, están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, o cualquier R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5 a 6 miembros, están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, o cualquier R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5 a 6 miembros, están

haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}; o cualquier R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5 a 6 miembros, están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}; cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1} se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}; cada R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, y R^{d5} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄; y cada R^e, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4}, y R^{e5} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄ y CN; m es 0, 1 o 2; n es 0, 1, 2 o 3; p es 0, 1, 2, 3; y q es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención incluyen un compuesto de Fórmula IIIa o IIIb:



IIIa



IIIb

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

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

seleccionados de N, O y S;

el anillo C es heterocicloalquilo de 4-7 miembros monocíclico que comprende carbono y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

5 cada R¹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^eR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, y S(O)₂NR^cR^d, en donde dichos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, están cada uno

10 opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, y S(O)₂NR^cR^d; cada R² se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, CN, OR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

15 en donde cada R² está sustituido en cualquier átomo de carbono que forma el anillo del anillo de azetidina representado en la Fórmula IIIa o el anillo de piperidina representado en la Fórmula IIIb excepto el átomo de carbono que forma el anillo al que está unido R²;

20 cada R³ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋ y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

25 R⁴ es halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, o S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋ y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, y S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

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

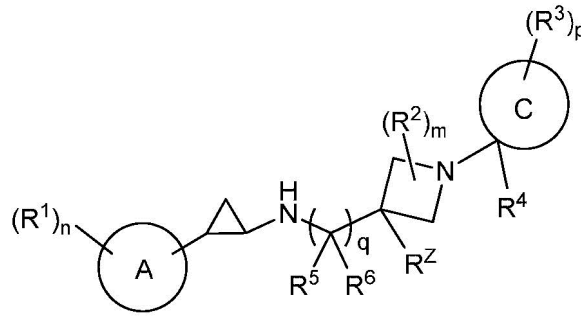
35 R² es H, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋ y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄₋ están cada uno

65 opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo

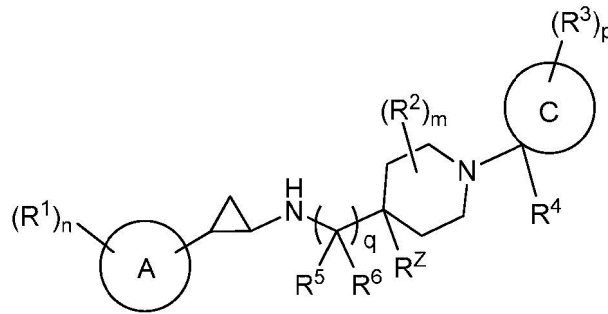
- C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}.
- 5 cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde dichos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}; o cualquier R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5 a 6 miembros, están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}; o cualquier R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5 a 6 miembros, están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}; o cualquier R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5 a 6 miembros, están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}; o cualquier R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}; o cualquier R^{c5} y R^{d5} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y

alquinilo C₂₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquinilo C₂₋₄, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄; y cada R^e, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4}, y R^{e5} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄ y CN;
 m es 0, 1 o 2;
 n es 0, 1, 2 o 3;
 p es 0, 1, 2, 3; y
 q es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención incluyen un compuesto de Fórmula IVa o IVb:

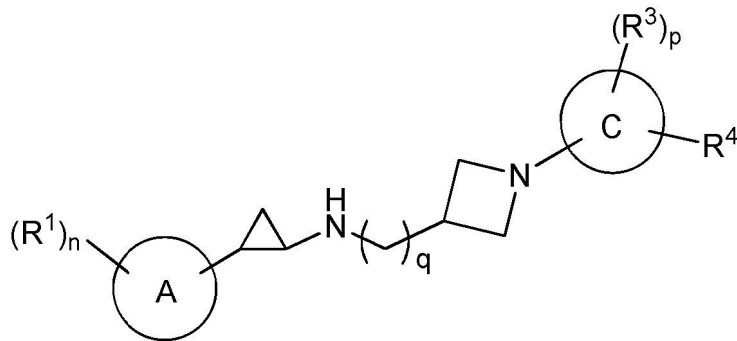


IVa



IVb.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención incluyen un compuesto de Fórmula Va o Vb:

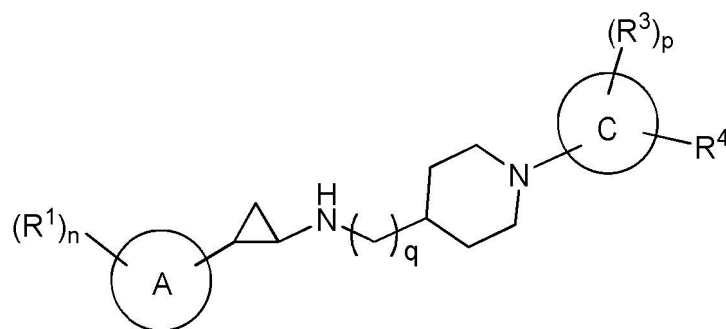


Va

5

10

15



Vb

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

20

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

el anillo C es heterocicloalquilo de 4-7 miembros monocíclico que comprende carbono y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

25

cada R¹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, y S(O)₂NR^cR^d, en donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, o S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, y S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

35

40

45

50

55

60

65

R⁴ es halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, y S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄-, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋

10, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde dichos alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, cicloalquilo C₃₋₁₀-, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄-, haloalquilo C₁₋₄-, cianoalquilo C₁₋₄-, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

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

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

o cualquier R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀-, heteroarilo de 5 a 6 miembros, haloalquilo C₁₋₆-, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, en donde dichos alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀-, y heteroarilo de 5 a 6 miembros, están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄-, haloalquilo C₁₋₄-, cianoalquilo C₁₋₄-, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

cada R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, y R^{d5} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄-, haloalquilo C₁₋₄-, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₄-, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₄-, alcoxi C₁₋₄-, alquiltio C₁₋₄-, alquilamino C₁₋₄-, di(alquil C₁₋₄)amino, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄; y cada R^e, R^{e2}, R^{e3}, y R^{e5} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄ y CN;

n es 0, 1, 2 o 3;

p es 0, 1, 2, 3; y

q es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, q es 0.

En algunas realizaciones, q es 1.

En algunas realizaciones, el anillo A es fenilo.

En algunas realizaciones, n es 0.

En algunas realizaciones, n es 1.

En algunas realizaciones, R¹ es halo.

En algunas realizaciones, R¹ es F.

En algunas realizaciones, tanto R⁵ como R⁶ son H.

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

En algunas realizaciones, el anillo C es azetidínico o piperidínico.

En algunas realizaciones, R⁴ es alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, o S(O)₂R^{b3}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{b3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}.

En algunas realizaciones, R⁴ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por CN, C(O)NR^{c3}R^{d3}, OR^{a3}, o C(O)OR^{a3}.

En algunas realizaciones, R⁴ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por CN, C(O)NR^{c3}R^{d3}, o C(O)OR^{a3}.

En algunas realizaciones, R⁴ es alquilo C₁₋₄.

En algunas realizaciones, R⁴ es metilo.

En algunas realizaciones, R⁴ es fenilo.

En algunas realizaciones, R⁴ es CN.

En algunas realizaciones, R⁴ es -CH₂-CN, -CH₂-C(=O)OH, -CH₂-C(=O)NH(CH₃), -CH₂-C(=O)N(CH₃)₂, o -CH₂CH₂OH.

En algunas realizaciones, R⁴ es -CH₂-CN, -CH₂-C(=O)OH, -CH₂-C(=O)NH(CH₃), o -CH₂-C(=O)N(CH₃)₂.

En algunas realizaciones, R⁴ es -CH₂-CN.

[0043]

En algunas realizaciones, cada R³ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, en donde dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, N, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

En algunas realizaciones, cada R³ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

En algunas realizaciones, cada R³ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, y S(O)₂R^{b2}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

En algunas realizaciones, cada R³ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes

seleccionados independientemente de F, Cl, CF₃, CN, OH, C(O)OH, C(O)OCH₃, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃, C(O)N(CH₃)₂, C(O)NH(i-Pr), CONH(CH(CH₃)(CF₃)), fenilo, ciclopropilo, pirimidinilo y taizolilo.

5 En algunas realizaciones, R^Z es H, alquilo C₁₋₄, o arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, en el que dicho alquilo C₁₋₄ y arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos por halo u OR^{a4}.

En algunas realizaciones, R^Z es alquilo C₁₋₄.

10 En algunas realizaciones, R^Z es alquilo C₁₋₄ sustituido con metoxi.

En algunas realizaciones, R^Z es arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ sustituido con flúor.

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

15 En algunas realizaciones, R^Z es H.

En algunas realizaciones, p es 0.

20 En algunas realizaciones, p es 1.

En algunas realizaciones, p es 2.

En algunas realizaciones, m es 0.

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

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

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

50 En algunas realizaciones, cada R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, y R^{d3} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}.

60 En algunas realizaciones, cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros,

65

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

En algunas realizaciones, cada R^a, R^b, R^c y R^d se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilitio C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄) amino, haloalquilo C₁₋₄, y haloalcoxi C₁₋₄.

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

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

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

En algunas realizaciones, cada R^a, R^b, R^c y R^d se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, cada R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} y R^{d2} se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, cada R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆.

Se aprecia que ciertas características de la invención, que, por claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también se pueden proporcionar en combinación en una única realización. A la inversa, varias características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

Se pretende que un enlace flotante que cruza una fracción de anillo en cualquier estructura o fórmula representada en la presente muestra, a menos que se indique lo contrario, que el enlace puede conectarse a cualquier átomo que forma el anillo de la fracción del anillo. Por ejemplo, cuando el anillo A en la Fórmula I es un grupo naftilo, un sustituyente R¹, si lo hay, puede ser sustituido en cualquiera de los dos anillos que forman el grupo naftilo.

Como se describe en la presente, cuando el anillo C es una fracción bicíclica fusionada de Fórmula (A), se pretende que la frase "en donde dicha fracción bicíclica fusionada de Fórmula (A) está unida al anillo B a través del anillo C1, y en donde los sustituyentes del Anillo C R³ y R⁴ están sustituidos en cualquiera o ambos de C1 y C2" denote que (1) el anillo B de Fórmula I está conectado al anillo C1 y no al anillo C2, (2) R⁴ está sustituido en cualquiera del anillo C1 o el anillo C2, y (3) cualquier R³ que esté presente está sustituido en el anillo C1 o en el anillo C2. Se pretende

que el enlace flotante sobre el anillo C1 en la Fórmula (A) muestre que el anillo C1 (no el anillo C2) se conecta al anillo B.

5 Como se usa en la presente, la frase "opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido. Como se usa en la presente, el término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno se elimina y se reemplaza por un sustituyente. Debe entenderse que la sustitución en un átomo dado está limitada por la valencia. A lo largo de las definiciones, el término " C_{i-j} " indica un intervalo que incluye los puntos finales, en donde i y j son números enteros e indican el número de carbonos. Los ejemplos incluyen C_{1-4} , C_{1-6} y similares.

10 El término "de z miembros" (donde z es un número entero) describe típicamente el número de átomos que forman el anillo en una fracción donde el número de átomos que forman el anillo es z . Por ejemplo, el piperidinilo es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros, el pirazolilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 5 miembros, el piridilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros y el 1, 2, 3, 4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

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

20 Como se usa en la presente, el término "alquilo C_{i-j} ", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado que puede ser de cadena lineal o ramificada, que tiene de i a j carbonos. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono, o de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de fracciones alquilo incluyen, pero no están limitadas a, grupos químicos como metilo, etilo, n -propilo, isopropilo, n -butilo, s -butilo y t -butilo.

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

30 Como se usa en la presente, "alqueno C_{i-j} ", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono y que tiene de i a j carbonos. En algunas realizaciones, la fracción alqueno contiene de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero no están limitados a, etenilo, n -propenilo, isopropenilo, n -butenilo, sec-butenilo y similares.

35 Como se usa en la presente, "alquino C_{i-j} ", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono y que tiene de i a j carbonos. Los ejemplos de grupos alquino incluyen, pero no están limitados a, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo y similares. En algunas realizaciones, la fracción alquino contiene de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono.

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

45 Como se usa en la presente, el término "di- C_{i-j} -alquilamino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -N(alquilo)₂, en donde cada uno de los dos grupos alquilo tiene, independientemente, de i a j átomos de carbono. En algunas realizaciones, cada grupo alquilo tiene independientemente de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo dialquilamino es -N(alquilo C_{1-4})₂ como, por ejemplo, dimetilamino o dietilamino.

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

55 Como se usa en la presente, el término "amino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -NH₂.

60 Como se usa en la presente, el término "arilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2, 3 o 4 anillos fusionados) como, pero no limitado a, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antraceno, fenantreno y similares. En algunas realizaciones, el arilo es arilo C_{6-10} . En algunas realizaciones, el grupo arilo es un anillo de naftaleno o un anillo de fenilo. En algunas realizaciones, el grupo arilo es fenilo.

65 Como se usa en la presente, el término "carbonilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se

refiere a un grupo -C(O) -.

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

Como se usa en la presente, el término "cicloalquilo C_{i-j} ", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a una fracción de hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de i a j átomos de carbono que forman el anillo, que pueden contener opcionalmente uno o más grupos alquilenilo como parte de la estructura del anillo. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). También se incluyen en la definición de cicloalquilo fracciones que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común) con el anillo de cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo de ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano y similares. Uno o más átomos de carbono que forman el anillo de un grupo cicloalquilo pueden oxidarse para formar enlaces carbonilo. En algunas realizaciones, cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquilo C_{5-6} . Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarilo y similares. Grupos cicloalquilo ejemplares adicionales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se usa en la presente, "haloalcoxi C_{i-j} ", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-haloalquilo que tiene de i a j átomos de carbono. Un ejemplo de grupo haloalcoxi es OCF_3 . Un ejemplo adicional de grupo haloalcoxi es $OCHF_2$. En algunas realizaciones, el grupo haloalcoxi está fluorado solamente. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo haloalcoxi es haloalcoxi C_{1-4} .

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

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

Como se usa en la presente, el término "heteroarilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a una fracción heterocíclica aromática monocíclica o policíclica (por ejemplo, que tiene 2, 3 o 4 anillos fusionados), que tiene uno o más miembros del anillo de heteroátomo seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo de heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1, 2 o 3 miembros de anillo de heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1 o 2 miembros de anillo de heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1 miembro de anillo de heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo es de 5 a 10 miembros o de 5 a 6 miembros. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo es de 5 miembros. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo es de 6 miembros. Cuando el grupo heteroarilo contiene más de un miembro del anillo de heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los átomos de nitrógeno en el anillo(s) del grupo heteroarilo pueden oxidarse para formar N-óxidos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, azolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indoleilo benzotiofenilo, benzofuranilo, benzisoxazolilo, imidazo[1,2-b]tiazolilo, purinilo, triazinilo y similares.

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

Un heteroarilo de 6 miembros es un grupo heteroarilo que tiene seis átomos que forman el anillo en el que uno o más de los átomos que forman el anillo es N. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 6 miembros tiene 1, 2 o 3 miembros de anillo de heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 6 miembros tiene 1 o 2 miembros de anillo de heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 6 miembros tiene 1 miembro de anillo de heteroátomo. Los ejemplos de miembros que forman el anillo incluyen CH y N. Los ejemplos de

heteroarilos de anillo de seis miembros son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

Como se usa en la presente, el término "heterocicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un sistema de anillo heterocíclico no aromático, que puede contener opcionalmente una o más insaturaciones como parte de la estructura del anillo, y que tiene por lo menos un miembro del anillo de heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo de heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1, 2 o 3 miembros de anillo de heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1 o 2 miembros de anillo de heteroátomo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1 miembro de anillo de heteroátomo. Cuando el grupo heterocicloalquilo contiene más de un heteroátomo en el anillo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de miembros que forman el anillo incluyen CH, CH₂, C(O), N, NH, O, S, S(O), y S(O)₂. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados), que incluyen sistemas espiro. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo fracciones que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común) con el anillo no aromático, por ejemplo, 1, 2, 3, 4-tetrahidroquinolina, dihidrobenzofurano y similares. Los átomos de carbono o heteroátomos en el anillo(s) del grupo heterocicloalquilo pueden oxidarse para formar un grupo carbonilo, sulfinilo o sulfonilo (u otro enlace oxidado) o un átomo de nitrógeno puede cuaternizarse. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo es de 5 a 10 miembros, de 4 a 10 miembros, de 4 a 7 miembros, de 5 miembros o de 6 miembros. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinilo, dihidrobenzofuranilo, azetidino, azepanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piranilo.

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

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

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

La resolución de mezclas racémicas también puede llevarse a cabo mediante elución en una columna llena con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición solvente de elución adecuada puede determinarse por un experto en la técnica.

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

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

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

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

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

25 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivos, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

30 La expresión "temperatura ambiente", como se usa en la presente, se entiende en la técnica y se refiere generalmente a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación en la que se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 20° C a aproximadamente 30° C.

35 La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Como se usa en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto original se modifica convirtiendo una fracción de ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto original formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene una fracción básica o ácida por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, iso-propanol o butanol) o acetonitrilo (MeCN). Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 171ª Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19, y en Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002).

En la presente se pueden usar las siguientes abreviaturas: AcOH (ácido acético); AC₂O (anhídrido acético); aq. (acuoso); atm. (atmósfera (s)); BoC (*t*-butoxicarbonilo); BOP ((benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato); br (ancho); Cbz (carboxibencilo); calc. (calculado); d (doblete); dd (doblete de dobletes); DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno); DCM (diclorometano); DIAD (*N,N'*-diisopropil azidodicarboxilato); DIEA (*N,N'*-diisopropiletilamina); DIPEA (*N,N'*-diisopropiletilamina); DMF (*N,N'*-dimetilformamida); EA (acetato de etilo); Et (etilo); EtOAc (acetato de etilo); g (gramo(s)); h (hora(s)); HATU (*N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato); HCl (ácido clorhídrico); HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento); Hz (hercios); J (constante de acoplamiento); LCMS (cromatografía líquida - espectrometría de masas); m (multiplete); M (molar); *m*CPBA (ácido 3-cloroperoxisbenzoico); MS (espectrometría de masas); Me (metilo); MeCN (acetonitrilo); MeOH (metanol); mg (miligramo(s)); min. (minutos(s)); ml (mililitro(s)); mmol (milimoles(s)); N (normal); nM (nanomolar); NMP (N-metilpirrolidina); NMR (espectroscopía de resonancia magnética nuclear); OTf (trifluorometanosulfonato); Ph (fenilo); pM (picomolar); RP-HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa); s (singlete); t (triplete o terciario); TBS (terc-butildimetilsililo); terc (terciario); tt (triplete de trillizos); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); µg (microgramo(s)); µl (microlitro(s)); µM (micromolar); % en peso (porcentaje en peso).

Síntesis

Los compuestos de la invención, incluyendo las sales de los mismos, pueden prepararse usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posibles.

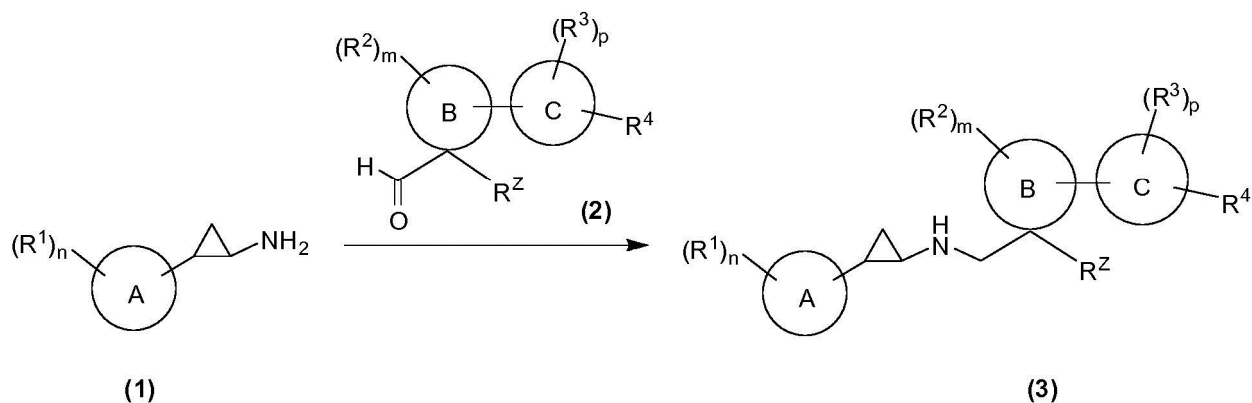
Las reacciones para preparar los compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en solventes adecuados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos),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

La preparación de los compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de varios grupos químicos. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados. La química de los grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en P.G.M. Wuts y T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (2006). Los grupos protectores en los esquemas sintéticos se representan típicamente por "PG".

Las reacciones se pueden monitorizar de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto puede monitorizarse por medios espectroscópicos, como la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masas, o por métodos cromatográficos como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía líquida - espectroscopía de masas (LCMS) o cromatografía de capa fina (TLC). Los expertos en la técnica pueden purificar los compuestos mediante una variedad de métodos, incluyendo la cromatografía líquida de alto rendimiento resolución (HPLC) ("Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. Combi. Chem. 2004, 6(6), 874-883) y cromatografía de sílice en fase normal.

Los compuestos de fórmula **3** pueden prepararse mediante los métodos descritos en el **Esquema 1**. El derivado de ciclopropilamina de fórmula **1** puede reaccionar con aldehídos de fórmula **2** bajo condiciones de aminación reductora bien conocidas en la técnica de síntesis orgánica para dar los productos correspondientes de fórmula **3**. Por ejemplo, la reacción de aminación reductora puede realizarse en un solvente adecuado como DCM o THF usando un agente reductor como, pero no limitado a, triacetoxiborohidruro de sodio, opcionalmente en presencia de un ácido como ácido acético. Si hay grupos funcionales en el compuesto **1** o **2** están protegidos para evitar cualquier reacción secundaria, puede realizarse un paso de desprotección posterior para obtener el producto final de fórmula **3**. Las condiciones de desprotección pueden encontrarse en la bibliografía o detalladas en los ejemplos específicos que se describen a continuación. Los materiales de partida de fórmula **1** o **2** están disponibles comercialmente, o pueden prepararse como se describe en la presente, o prepararse siguiendo los métodos divulgados en la bibliografía.

Esquema 1

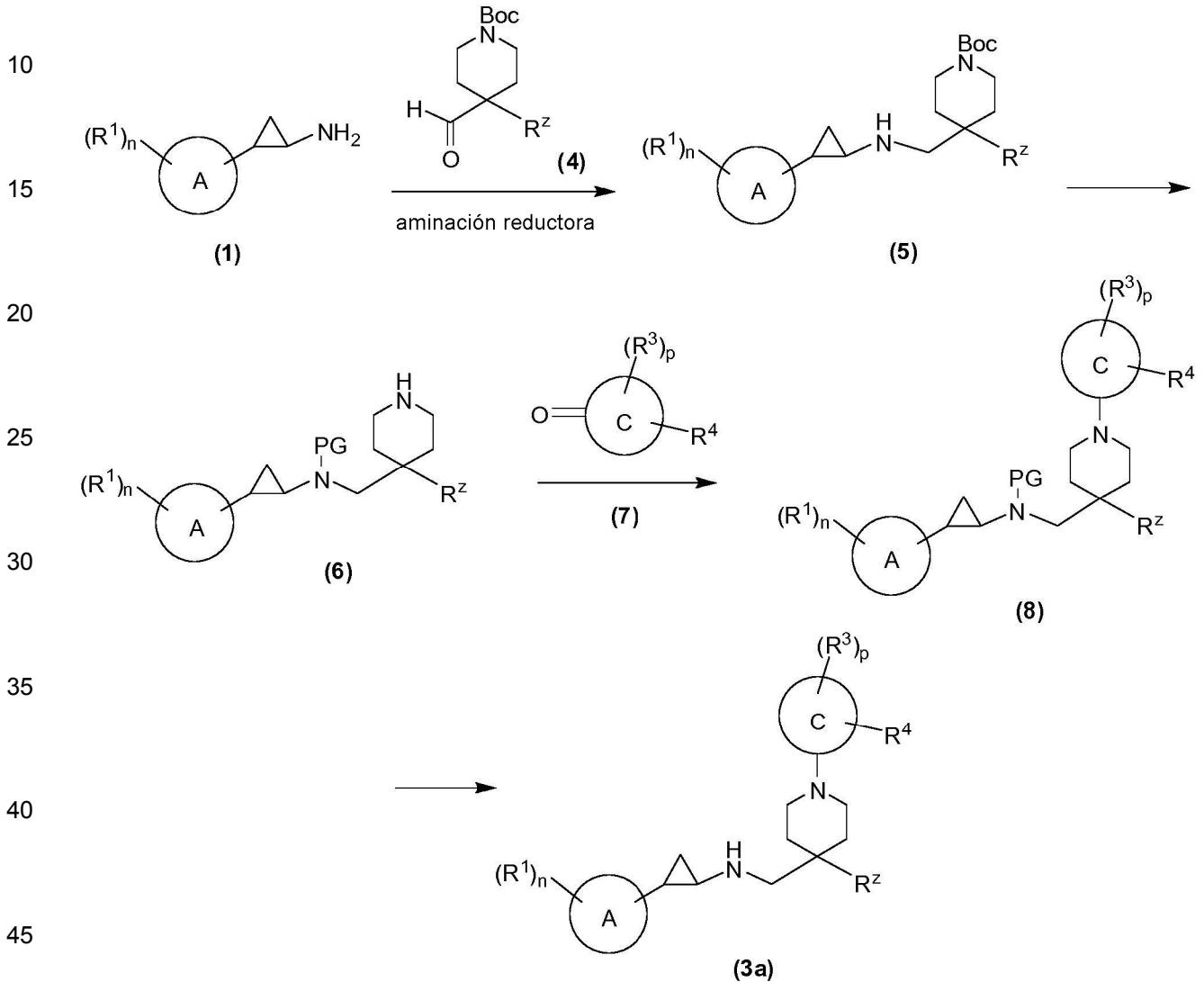


Los compuestos de fórmula **3a** pueden sintetizarse alternativamente por los métodos resumidos en el **Esquema 2**. La aminación reductora de derivados de ciclopropilamina de fórmula **1** con aldehídos de fórmula **4** usando condiciones similares a las descritas en el **Esquema 1** puede dar compuestos de fórmula **5**. El grupo amina libre en el compuesto **5** puede luego protegerse con un grupo protector (PG) adecuado como, pero no limitado a,

CF₃CO y Cbz, seguido de la eliminación selectiva del grupo protector Boc por ácido para dar el compuesto **6**. La aminación reductora del compuesto **6** con cetona **7** en un solvente adecuado como DCM con un agente reductor como triacetoxiborohidruro de sodio puede dar el compuesto **8**, que puede desprotegerse para dar compuestos de fórmula **3a**.

5

Esquema 2



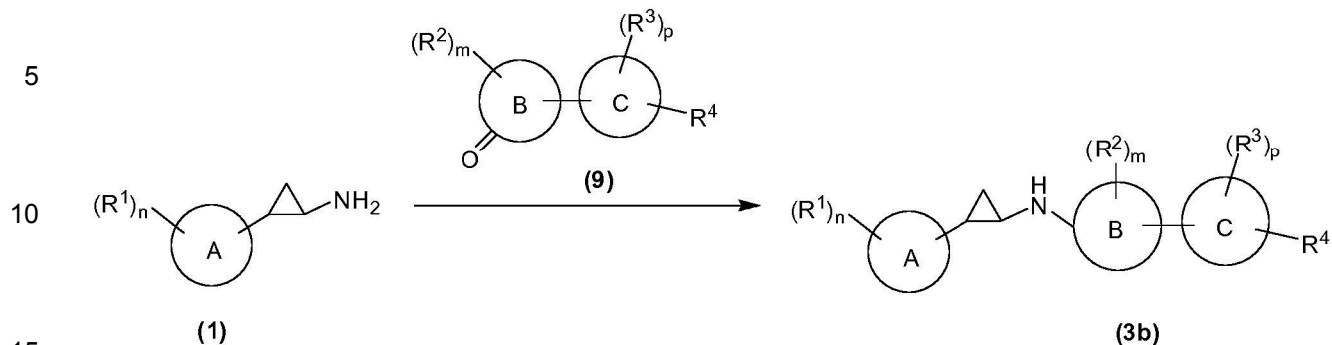
50 Los compuestos de fórmula **3b** pueden prepararse mediante los métodos resumidos en el **Esquema 3** a partir de compuestos de fórmula **1** y compuesto **9** mediante aminación reductora en un solvente adecuado como DCM o THF usando un agente reductor como, pero no limitado a, triacetoxiborohidruro de sodio, opcionalmente en presencia de un ácido como ácido acético. Si cualquier grupo funcional en el compuesto **1** o **9** está protegido para evitar cualquier reacción secundaria, se puede realizar un paso de desprotección posterior para obtener el producto final de fórmula **3b**.

55

60

65

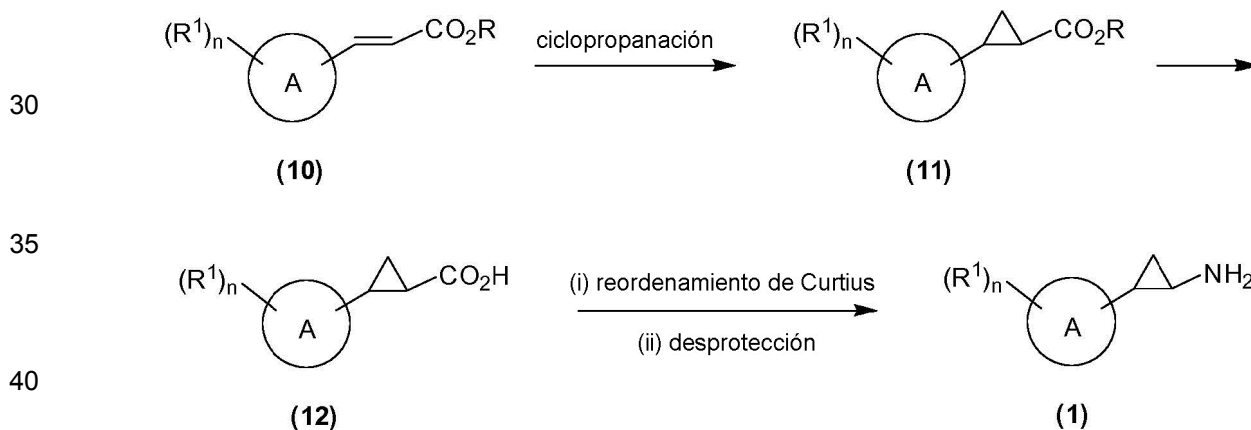
Esquema 3



20

Los derivados de ciclopropilamina de fórmula 1 pueden prepararse usando los métodos resumidos en el **Esquema 4**, comenzando por los ésteres α , β -insaturados de fórmula 10 (donde R es alquilo como etilo) que están o disponibles comercialmente o se preparan usando métodos divulgados en la bibliografía o detallados en la presente. La ciclopropagación del compuesto 10 bajo condiciones estándar como la reacción de Corey-Chaykovsky puede dar los derivados de ciclopropilo de fórmula 11. El éster puede ser saponificado para dar ácidos de fórmula 12, que pueden someterse a condiciones de reordenamiento de Curtius estándar seguido de desprotección para dar derivados de ciclopropilamina de fórmula 1.

25 Esquema 4



Métodos de uso

45

Los compuestos de la invención son inhibidores de LSD1 y, por tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la actividad de LSD1. Para los usos descritos en la presente, puede usarse cualquiera de los compuestos de la invención, incluyendo cualquiera de las realizaciones de los mismos.

50

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

55

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

60

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

65

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

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

10 Los sarcomas ejemplares incluyen, por ejemplo, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, angiosarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma, mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma, hamartoma y teratoma.

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

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

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

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

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

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

45 Los cánceres ginecológicos ejemplares incluyen, por ejemplo, cánceres de útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumoral), ovarios (carcinoma de ovario (cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células granulosas, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabdomiosarcoma embrionario) y trompas de falopio (carcinoma).

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

55 Los compuestos de la invención pueden usarse además para tratar tipos de cáncer en los que la LSD 1 puede sobreexpresarse, incluyendo, por ejemplo, cáncer de mama, próstata, cabeza y cuello, laríngeo, oral y de tiroides (por ejemplo, carcinoma papilar de tiroides).

60 Los compuestos de la invención pueden usarse además para tratar trastornos genéticos como el síndrome de Cowden y el síndrome de Bannayan-Zonana.

65

Los compuestos de la invención pueden usarse además para tratar enfermedades víricas como el virus del herpes simple (VHS), el virus de la varicela zóster (VZV), el citomegalovirus humano, el virus de la hepatitis B (VHB) y el adenovirus.

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

10 Como se usa en la presente, el término "poner en contacto" se refiere a juntar las fracciones indicadas en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" una proteína de LSD1 con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, como un humano, que tiene una proteína de LSD1, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la proteína de LSD1.

15 Como se usa en la presente, el término "individuo" o "paciente", usado indistintamente, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates, y lo más preferible humanos.

20 Como se usa en la presente, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que un investigador, veterinario, doctor médico u otro practicante clínico busca en un tejido, sistema, animal, individuo o humano.

25 Como se usa en la presente, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, "detener un desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología) o mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, "revertir la patología y/o sintomatología), como disminuir la gravedad de la enfermedad.

30 Como se usa en la presente, el término "prevenir" o "prevención" se refiere a la prevención de la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad.

35 *Terapias de combinación*

Los compuestos de la invención pueden usarse en tratamientos de combinación en los que el compuesto de la invención se administra junto con otros tratamientos como la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los agentes terapéuticos adicionales son típicamente aquellos que normalmente se usan para tratar la afección particular a ser tratada. Los agentes terapéuticos adicionales pueden incluir, por ejemplo, 40 quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, así como inhibidores de Bcr-Abl, Flt-3, RAF, FAK, JAK, PIM, PI3K para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones mediadas por LSD1. El uno o más agentes farmacéuticos adicionales pueden administrarse a un paciente simultánea o secuencialmente.

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

50 Para tratar el cáncer y otras enfermedades proliferativas, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos. Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con terapia médica como cirugía o radioterapia, por ejemplo, radiación gamma, radioterapia con haz de neutrones, radioterapia con haz de electrones, terapia con protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos adecuados incluyen cualquiera de: 55 abarelix, aldesleukina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, anastrozol, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bleomicina, bortezombi, bortezomib, busulfan intravenoso, busulfan oral, calusterona, capecitabina, carboplatino, carmustina, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, dalteparina sódica, dasatinib, daunorubicina, decitabina, denileucina, denileucina difitox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, propionato de dromostanolona, eculizumab, epirubicina, erlotinib, estramustina, fosfato de etopósido, etopósido, exemestano, citrato de fentanilo, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab 60 ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelin, ibritumomab tiuxetan, idarubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2a, irinotecán, ditosilato de lapatinib, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalan, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenopropionato de nandrolona, nelarabina, nofetumomab, 65 oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, panitumumab, panobinostat, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed disódico,

pentostatina, pipobroman, plicamicina, procarbazona, quinacrina, rasburicasa, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, maleato de sunitinib, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, mostaza de uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat y zoledronato

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

10 Para tratar el cáncer y otras enfermedades proliferativas, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con terapias dirigidas, incluyendo inhibidores de la JAK quinasa (Ruxolitinib, selectivo de JAK1), inhibidores de la quinasa Pim, inhibidores de la quinasa PI3, incluyendo los inhibidores selectivos de PI3K-delta y los de PI3K de amplio espectro, inhibidores de MEK, inhibidores de la quinasa dependientes de ciclina, inhibidores de b-RAF, inhibidores de mTOR, inhibidores de proteasomas (Bortezomib, Carfilzomib), inhibidores de HDAC (Panobinostat, Vorinostat), inhibidores de ADN metil transferasa, dexametasona, inhibidores de miembros de la familia bromo y extra terminal e inhibidores de la indoleamina 2,3-dioxigenasa.

15 Para tratar afecciones autoinmunes o inflamatorias, el compuesto de la invención puede administrarse en combinación con un corticosteroide como triamcinolona, dexametasona, fluocinolona, cortisona, prednisolona o flumetolona.

20 Para tratar afecciones autoinmunes o inflamatorias, el compuesto de la invención puede administrarse en combinación con un supresor inmune como acetónido de fluocinolona (Retisert®), rimexolona (AL-2178, Vexol, Alcon) o ciclosporina (Restasis®).

25 Para tratar afecciones autoinmunes o inflamatorias, el compuesto de la invención puede administrarse en combinación con uno o más agentes adicionales seleccionados de Dehydrex™ (Holles Labs), Civamide (Opko), hialuronato de sodio (Vismed, Lantibio/TRB Chemedica), ciclosporina (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (testosterona, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), ecabet sódico (Senju-Ista), gefarnato (Santen), ácido 15-(s)-hidroxieicosatetraenoico (15(S)-HETE), cevilemina, doxiciclina (ALTY-0501, Alacrity), minociclina, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), ciclosporina A (Nova22007, Novagali), oxitetraciclina (Duramycin, MOLI1901, LantibioS, CF10S3, (2S, 3S, 4R, 5R)-3, 4-dihidroxi-5-[6-[(3-yodofenil)metilamino]purin-9-il]-N-metil-oxolano-2-carbamilo, Can-Fite Biopharma), voclosporina (LX212 o LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (análogo de resolución sintética, Resolvyyx), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), rivoglitazona (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Opthalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritina (Senju), rebamipida (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (University of Pennsylvania y Temple University), pilocarpina, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, Novartis), etabonato de loteprednol, rituximab, diquafosol tetrasódico (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), dehidroepiandrosterona, anakinra, efilizumab, micofenolato sódico, etanercept (Embrel®), hidroxicloraquina, NGX267 (TorreyPines Therapeutics) o talidomida.

40 En algunas realizaciones, el compuesto de la invención puede administrarse en combinación con uno o más agentes seleccionados de un antibiótico, antivírico, antifúngico, anestésico, agentes antiinflamatorios que incluyen antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, y agentes antialérgicos. Los ejemplos de medicamentos adecuados incluyen aminoglucósidos como amikacina, gentamicina, tobramicina, estreptomina, netilmicina y kanamicina; fluoroquinolonas como ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, lomefloxacina, levofloxacina y enoxacina; naftiridina; sulfonamidas; polimixina; cloranfenicol; neomicina; paramomicina; colistimetato; bacitracina; vancomicina; tetraciclinas; rifampin y sus derivados ("rifampinas"); cicloserina; betalactámicos; cefalosporinas; anfotericinas; fluconazol; flucitosina; natamicina; miconazol; ketoconazol; corticosteroides diclofenaco; flurbiprofeno; ketorolaco; suprofenol; cromolína; lodoxamida; levocabastina; nafazolina; antazolina; feniramina; o antibiótico azalida.

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

inmunodeficiencia como la gammaglobulina.

Los fármacos biológicos, como los anticuerpos y las citoquinas, usados como ángeles anticancerígenos, pueden combinarse con los compuestos de la invención. Además, los fármacos que modulan el microambiente o las respuestas inmunes pueden combinarse con los compuestos de la invención. Ejemplos de tales fármacos son anticuerpos anti-Her2, anticuerpos anti-CD20, anti-CTLA1, anti-PD-1, anti-PDL1 y otros fármacos inmunoterapéuticos.

Formulación, formas de dosificación y administración

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

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

Al preparar una formulación, el compuesto activo se puede moler para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse a un tamaño de partícula de menos de 200 mesh. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente 40 mesh.

Los compuestos de la invención se pueden moler usando procedimientos de molienda conocidos como molienda en húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos de la invención pueden prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, ver la Solicitud Internacional. N° WO 2002/000196.

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

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

El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificaciones y generalmente se administra

en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrado se determinará habitualmente por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

5 Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, típicamente el ingrediente activo se dispersa uniformemente por toda la composición, de tal manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

15 Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o combinarse para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Pueden usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyendo una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

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

30 Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse usando de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede estar conectado a una máscara facial o a una máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones de solución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal desde dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

40 Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más portadores convencionales. En algunas realizaciones, las pomadas pueden contener agua y uno o más portadores hidrófobos seleccionados de, por ejemplo, parafina líquida, polioxietilén alquil éter, propilenglicol, vaselina blanca, y similares. Las composiciones portadoras de cremas pueden basarse en agua en combinación con glicerol y uno o más componentes distintos, por ejemplo, monoestearato de glicerina, monoestearato de glicerina PEG y alcohol cetilsteárico. Los geles pueden formularse usando alcohol isopropílico y agua, adecuadamente en combinación con otros componentes como, por ejemplo, glicerol, hidroxietilcelulosa y similares. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas contienen por lo menos aproximadamente el 0,1, por lo menos aproximadamente el 0,25, por lo menos aproximadamente el 0,5, por lo menos aproximadamente el 1, por lo menos aproximadamente el 2 o por lo menos aproximadamente el 5% en peso del compuesto de la invención. Las formulaciones tópicas pueden envasarse adecuadamente en tubos de, por ejemplo, 100 g que se asocian opcionalmente con instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, por ejemplo, psoriasis u otra afección de la piel.

55 La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, el propósito de la administración, como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece de una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o por lo menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis efectivas dependerán de la condición de la enfermedad afección que se está tratando, así como del juicio del practicante clínico tratante, dependiendo de factores como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente, y similares.

60 Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden filtrarse estériles. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, la preparación liofilizada combinándose con un portador acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuestos estará típicamente entre 3 y 11, más preferiblemente de 5 a 9 y lo más

65

preferible de 7 a 8. Se entenderá que el uso de ciertos excipientes, portadores o estabilizadores anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

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

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

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

30 En algunas realizaciones, el diagnóstico complementario se usa para monitorizar la respuesta al tratamiento en un paciente. En algunas realizaciones, el diagnóstico complementario se usa para identificar un sujeto que es probable que se beneficie de un compuesto o agente terapéutico dado. En algunas realizaciones, el diagnóstico complementario se usa para identificar a un sujeto que tiene un riesgo aumentado de efectos secundarios adversos por la administración de un agente terapéutico, en comparación con un estándar de referencia. En algunas realizaciones, el diagnóstico complementario es una herramienta de diagnóstico u obtención de imágenes *in vitro* seleccionada de la lista de dispositivos de diagnóstico complementarios autorizados o aprobados por la FDA. En algunas realizaciones, el diagnóstico complementario se selecciona de la lista de pruebas que han sido autorizadas o aprobadas por el Center for Devices and Radiological Health.

40 *Compuestos marcados y métodos de ensayo*

45 Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos marcados de la invención (radiomarcados, marcados fluorescentes, etc.) que serían útiles no solo en técnicas de obtención de imágenes sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar LSD1 en muestras de tejido, incluyendo el humano, y para identificar ligandos de LSD1 mediante la inhibición de la unión de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de LSD1 que contienen dichos compuestos marcados.

50 La presente invención incluye además compuestos de la invención marcados isotópicamente. Un compuesto "isotópicamente" o "radio-marcado" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos se reemplazan o sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra típicamente en la naturaleza (es decir, de origen natural). Los radionucleidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, ³H (también escrito como T de tritio), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁸²Br, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I y ¹³¹I. El radionúclido que se incorpora en los presentes compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado.

55 Debe entenderse que un "compuesto radiomarcado" o "compuesto marcado" es un compuesto que ha incorporado por lo menos un radionúclido. En algunas realizaciones, el radionúclido se selecciona del grupo que consiste de ³H, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³⁵S y ⁸²Br. En algunas realizaciones, el compuesto incorpora 1, 2 o 3 átomos de deuterio.

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

65

Un compuesto marcado de la invención puede usarse en un ensayo de selección para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) que está marcado puede evaluarse por su capacidad para unirse a LSD1 mediante la monitorización de su variación de concentración cuando entra en contacto con LSD1, a través del seguimiento del marcado. Por ejemplo, un compuesto de prueba (marcado) puede evaluarse por su capacidad para reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a LSD1 (es decir, compuesto estándar). Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto estándar para unirse a LSD1 se correlaciona directamente con su afinidad de unión. Al contrario, en algunos otros ensayos de selección, el compuesto estándar está marcado y los compuestos de prueba no están marcados. Por consiguiente, se monitoriza la concentración del compuesto estándar marcado para evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de prueba, y de este modo se determina la afinidad de unión relativa del compuesto de prueba.

La invención se describirá con mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con propósitos ilustrativos, y no se pretende que limiten la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados. Se descubrió que los compuestos de los Ejemplos son inhibidores de LSD1 como se describe a continuación.

EJEMPLOS

A continuación se proporcionan los procedimientos experimentales para los compuestos de la invención. Las purificaciones por LC-MS preparativas de algunos de los compuestos preparados se realizaron en sistemas de fraccionamiento dirigido por masa de Waters. La configuración del equipo básica, los protocolos y el software de control para el funcionamiento de estos sistemas se han descrito en detalle en la bibliografía. Ver, por ejemplo, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003); y "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004). Los compuestos separados se sometieron típicamente a espectrometría de masa de cromatografía líquida analítica (LCMS) para comprobar la pureza en las siguientes condiciones: Instrumento; Agilent serie 1100, LC/MSD, Columna: Waters Sunfire™ Cis 5 µm de tamaño de partícula, 2,1 x 5,0 mm, Tampones: fase móvil A: TFA al 0,025 en agua y fase móvil B: acetonitrilo; gradiente del 2% al 80% de B en 3 minutos con caudal de 2,0 ml/minuto.

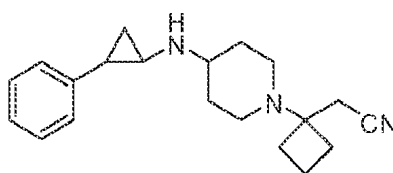
Algunos de los compuestos preparados también se separaron en una escala preparativa mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC) con detector MS o cromatografía flash (gel de sílice) como se indica en los Ejemplos. Las condiciones de la columna de cromatografía líquida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

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

pH = 10 purificaciones: Waters XBridge Cis 5 µm de tamaño de partícula, columna de 19 x 100 mm, eluyendo con fase móvil A: NH₄OH al 0,15% en agua y fase móvil B: acetonitrilo; el caudal fue de 30 ml/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto usando el protocolo de Optimización de método específico de compuesto como se describe en la bibliografía [Ver "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Típicamente, el caudal usado con una columna de 30 x 100 mm fue de 60 ml/minuto.

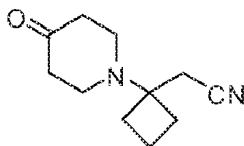
Ejemplo 1:

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



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

5



10 A la mezcla de hidrato de clorhidrato de piperidin-4-ona (154 mg, 1,00 mmol, Aldrich, N° de cat. 151769) en acetonitrilo (2 ml, 40 mmol) se le añadió DBU (225 μ l, 1,50 mmol), seguido de ciclobutilideneacetonitrilo (187 mg, 2,00 mmol, preparado usando métodos descritos en la bibliografía como la WO 2009/114512). La mezcla resultante se calentó a 70°C y se agitó durante la noche. La mezcla de la reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó luego con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ luego se concentró. El residuo (aceite amarillo) se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₁₁H₁₇N₂O (M+H)⁺: m/z = 193.1; encontrado 193.2.

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

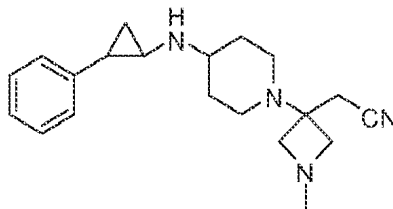
20 A una solución de clorhidrato de 2-fenilciclopropanamina (36 mg, 0,21 mmol) (*trans*, racémico, Acros: N° de Cat. 130470050, lote: A0295784) y [1-(4-oxopiperidin-1-il)ciclobutil]acetonitrilo (41 mg, 0,21 mmol) (producto bruto del Paso 1) en DCM (2 ml) se le añadió ácido acético (36 μ l, 0,64 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se añadió Na(OAc)₃BH (140 mg, 0,64 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se diluyó con DCM y luego se lavó con de Na₂CO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto como un sólido blanco (*trans*, racémico). LC-MS calculada para C₂₀H₂₈N₃ (M+H)⁺: m/z = 310.2; encontrado 310.2.

Ejemplo 2

30

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

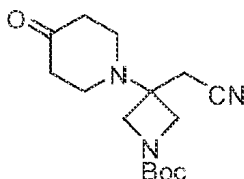
35



40

Paso 1: 3-(cianometil)-3-(4-oxopiperidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

45



50

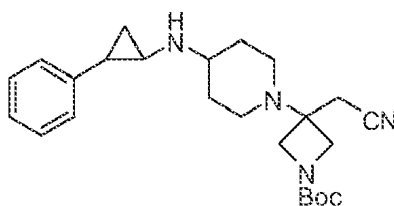
55 A una solución de hidrato de clorhidrato de piperidin-4-ona (1,08 g, 7,00 mmol) y 3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,04 g, 10,5 mmol), preparada usando métodos similares a los descritos en la bibliografía, como la WO 2009/114512) en acetonitrilo (7 ml) se le añadió DBU (1,36 ml, 9,10 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos hasta que se disolvió todo el sólido. Luego, la solución resultante se calentó a 70° C y se agitó durante 48 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró. El residuo se purificó con una columna de gel de sílice eluyendo con de 0 al 7% de MeOH/DCM para dar el producto (844 mg, 41%) como un aceite amarillo. LC-MS calculada para C₁₁H₁₆N₃O₃ (M-^tBu+2H)⁺: m/z = 238.1; encontrado 238.2.

60

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

65

5



10

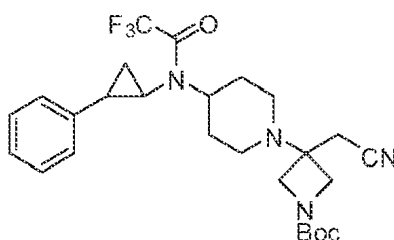
15

A una solución de clorhidrato de 2-fenilciclopropanamina (540 mg, 3,2 mmol, Acros: N° de cat. 130470050, lote: A0295784) y 3-(cianometil)-3-(4-oxopiperidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (937 mg, 3,19 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió ácido acético (540 μ l, 9,6 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se añadió $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (1,4 g, 6,4 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluyó con DCM y se lavó con Na_2CO_3 saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 luego se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 10% de MeOH/DCM para dar el producto deseado (1,07 g, 82%) como un aceite amarillo. LC-MS calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_2$ (M+H)⁺: m/z = 411.3; encontrado 411.3.

20

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

25



30

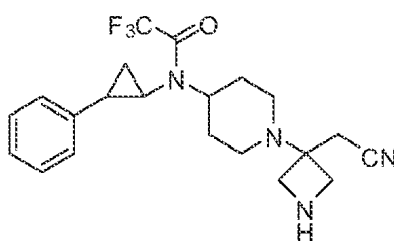
35

A una solución de 3-(cianometil)-3-{4-[(trans-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,07 g, 2,61 mmol) en DCM (15 ml) a 0° C se le añadió DIEA (1,4 ml, 7,8 mmol), seguido de la adición gota a gota de anhídrido trifluoroacético (0,41 ml, 2,87 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a 0° C durante 1 h y luego la reacción se neutralizó con solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , luego se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 60% de EtOAc/Hexanos para dar el producto deseado (922 mg, 70%) como un aceite amarillo que solidificó al dejarlo en reposo para dar un sólido amarillo claro. LC-MS calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ (M+H)⁺: m/z = 507.3; encontrado 507.4.

40

Paso 4: N-{1-[3-(cianometil)azetidina-3-il]piperidin-4-il}-2,2-bifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)acetamida

45



50

55

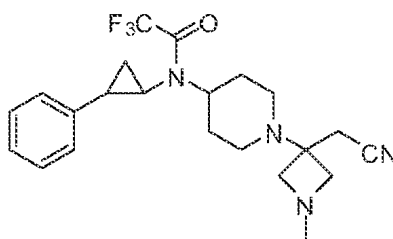
A una solución de 3-(cianometil)-3-{4-[(trans-2-fenilciclopropil)(trifluoroacetil)amino]piperidin-1-il}azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (922 mg, 1,82 mmol) en DCM (7,2 ml) se le añadió TFA (2,80 ml, 36,4 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y luego se lavó con solución de NaHCO_3 saturada y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 luego se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 20% de MeOH/DCM para dar el producto deseado (700 mg, 95%) como un aceite amarillo que solidificó al dejarlo en reposo para dar un sólido amarillo claro. LC-MS calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ (M+H)⁺: m/z = 407.2; encontrado 407.2.

60

Paso 5: N-{1-[3-(cianometil)-1-metilazetidina-3-il]piperidin-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)acetamida

65

5



10 A una solución de N-{1-[3-(cianometil)azetidín-3-il]piperidín-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (24 mg, 0,059 mmol) en DCM (2 ml) se añadió formaldehído (37% en peso en agua, 22 μ l, 0,30 mmol), seguido de ácido acético (10 μ l, 0,18 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se añadió Na(OAc)₃BH (38 mg, 0,18 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h luego se neutralizó con solución de Na₂CO₃ saturada y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ luego se concentraron. El residuo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. . LC-MS calculada para C₂₂H₂₈F₃N₄O (M+H)⁺: m/z = 421.2; encontrado 421.2.

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

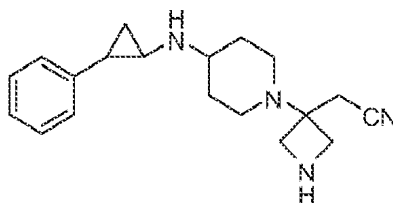
20 El producto bruto del *Paso 5* se disolvió en THF (1 ml) y MeOH (1 ml), luego se añadió hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,15 ml, 0,30 mmol). La mezcla resultante se agitó a 30° C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetonitrilo, luego se filtró y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto en forma de una sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculada para C₂₀H₂₉N₄ (M+H)⁺: m/z = 325.2; encontrado 325.2.

25

Ejemplo 3

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

30



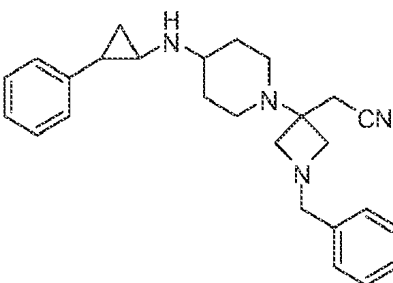
35

40 A una solución de 3-(cianometil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidín-1-il}azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,049 mmol, preparado como se describe en el *Ejemplo 2, Paso 2*) en DCM (1 ml) se añadió TFA (0,5 ml). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado en forma de sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculada para C₁₉H₂₇N₄ (M+H)⁺: m/z = 311.2; encontrado 311.2.

Ejemplo 4

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

50



55

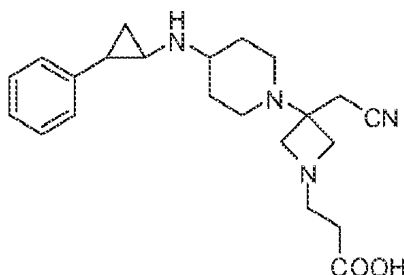
60 A una solución de N-{1-[3-(cianometil)azetidín-3-il]piperidín-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (24 mg, 0,059 mmol, preparada como se describe en el *Ejemplo 2, Paso 4*) en DCM (2 ml), se le añadió benzaldehído (30 μ l, 0,29 mmol), seguido de ácido acético (10 μ l, 0,18 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se añadió Na(OAc)₃BH (38 mg, 0,18 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, momento en el que la LC-MS indicó que la reacción se había completado. A continuación, la mezcla se neutralizó luego con solución de Na₂CO₃ saturada y se extrajo con DCM.

65

Los extractos combinados se secaron sobre Na_2S_4 y luego se concentraron. El residuo se disolvió en THF (1 ml) y MeOH (1 ml), luego se añadió hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,15 ml, 0,30 mmol). La mezcla resultante se agitó a 30° C durante 1,5 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetonitrilo. La mezcla se filtró luego y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado en forma de sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_4$ (M+H)⁺: m/z = 401.3; encontrado 401.2.

Ejemplo 5:

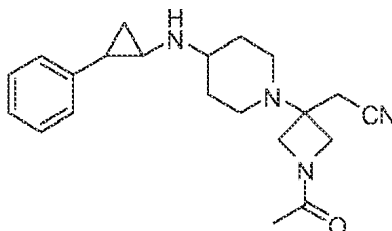
Ácido 3-(3-(cianometil)-3-{4-[(trans-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidín-1-il)propanoico



A una solución de N-{1-[3-(cianometil)azetidín-3-il]piperidin-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)acetamida (33 mg, 0,081 mmol, preparada como se describe en el *Ejemplo 2, Paso 4*) en acetonitrilo (1 ml), se añadió acrilato de metilo (36 μl , 0,40 mmol), seguido de DBU (12 μl , 0,081 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y luego se concentraron. El residuo se disolvió en THF (1 ml) y MeOH (1 ml), luego se añadió hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,30 ml, 0,60 mmol). La mezcla resultante se agitó a 30° C durante 1 hora y luego se diluyó con MeOH/acetonitrilo. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado en forma de sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2$ (M+H)⁺: m/z = 383.2; encontrado 383.3.

Ejemplo 6

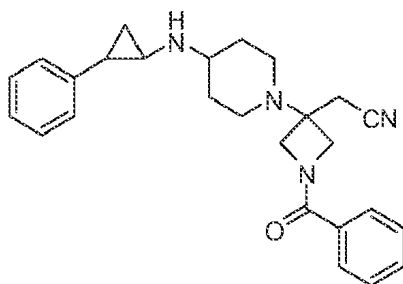
(1-acetil-3-{4-[(trans-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidín-3-il)acetonitrilo



A una solución de N-{1-[3-(cianometil)azetidín-3-il]piperidin-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)acetamida (22 mg, 0,054 mmol, preparada como se describe en el *Ejemplo 2, Paso 4*) en THF (1,0 ml) se le añadió DIEA (47 μl , 0,27 mmol), seguido de cloruro de acetilo (7,7 μl , 0,11 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió MeOH (1,0 ml), seguido de hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,14 ml, 0,27 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, momento en el que la LC-MS indicó que la reacción se había completado con el producto deseado. La mezcla de la reacción se diluyó con acetonitrilo y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado en forma de sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}$ (M+H)⁺: m/z = 353.2; encontrado 353.3.

Ejemplo 7

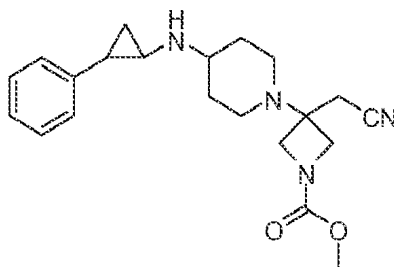
(1-benzoil-3-{4-[(trans-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidín-3-il)acetonitrilo



A una solución de N-{1-[3-(cianometil)azetidina-3-il]piperidina-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (22 mg, 0,054 mmol, preparada como se describe en el *Ejemplo 2, Paso 4*) en THF (1,0 ml) se le añadió DIEA (47 μ l, 0,27 mmol), seguido de cloruro de benzoilo (12 μ l, 0,11 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió MeOH (1,0 ml), seguido de hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,14 ml, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado en forma de sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculada para $C_{26}H_{31}N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 415.2; encontrado 415.3.

Ejemplo 8

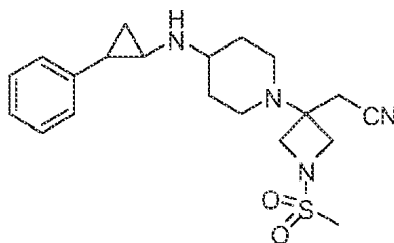
3-(cianometil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidina-1-il}azetidina-1-carboxilato de metilo



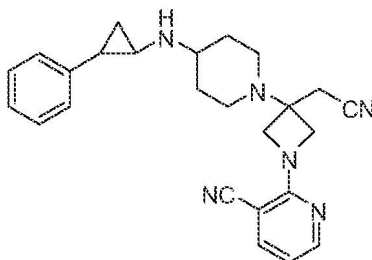
A una solución de N-{1-[3-(cianometil)azetidina-3-il]piperidina-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (20 mg, 0,049 mmol, preparado como se describe en el *Ejemplo 2, Paso 4*) en THF (1,0 ml) se le añadió DIEA (43 μ l, 0,25 mmol), seguido de cloruro de metilo (7,6 μ l, 0,098 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego se añadió MeOH (1,0 ml), seguido de hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,12 ml, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado en forma de sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculada para $C_{22}H_{29}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 369.2; encontrado 369.3.

Ejemplo 9

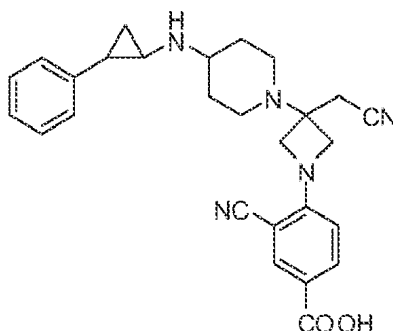
(1-(metilsulfonil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidina-1-il}azetidina-3-il)acetonitrilo



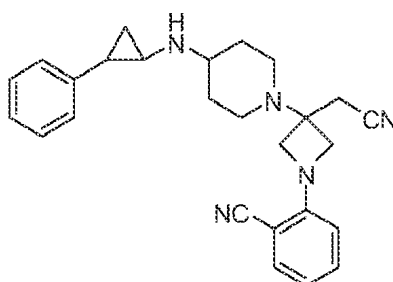
A una solución de N-{1-[3-(cianometil)azetidina-3-il]piperidina-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (20 mg, 0,049 mmol, preparada como se describe en el *Ejemplo 2, Paso 4*) en THF (1,0 ml) se le añadió DIEA (43 μ l, 0,25 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (7,6 μ l, 0,098 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego se añadió MeOH (1,0 ml), seguido de hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,12 ml, 0,25 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado en forma de sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculada para $C_{20}H_{29}N_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 389.2; encontrado 389.2.

Ejemplo 10:**2-(3-(cianometil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidín-1-il)nicotinonitrilo**

A una solución de N-{1-[3-(cianometil)azetidín-3-il]piperidin-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (23 mg, 0,056 mmol, preparada como se describe en el *Ejemplo 2, Paso 4*) y 2-fluoronicotinonitrilo (14 mg, 0,11 mmol) en NMP (1,0 ml, 10. mmol) se le añadió DIEA (39 μ l, 0,23 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120° C y se agitó durante 1 hora, momento en el cual la LC-MS indicó que la reacción se había completado para dar el producto intermedio deseado. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se añadió MeOH (1,0 ml), seguido de hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,14 ml, 0,28 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h, luego se diluyó con acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado en forma de sal de TFA como un sólido amarillo. LC-MS calculada para C₂₅H₂₉N₆ (M+H)⁺: m/z = 413.2; encontrado 413.3.

Ejemplo 11**Ácido 3-ciano-4-(3-(cianometil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidín-1-il)benzoico**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 10* con ácido 3-ciano-4-fluorobenzoico reemplazando al 2-fluoronicotinonitrilo. El producto se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el compuesto en forma de sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculada para C₂₇H₃₀N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 456.2; encontrado 456.3.

Ejemplo 12**2-(3-(cianometil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidín-1-il)benzonitrilo**

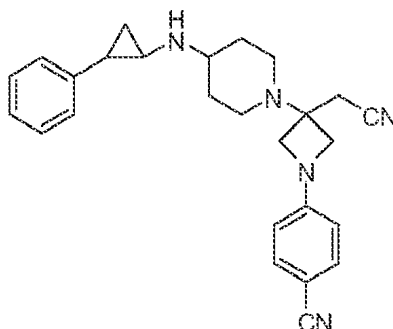
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 10* con 2-fluorobenzonitrilo reemplazando al 2-fluoronicotinonitrilo. El producto se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el compuesto en forma de sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculada para C₂₆H₃₀N₅ (M+H)⁺: m/z = 412.2; encontrado 412.3.

Ejemplo 13**4-(3-(cianometil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidín-1-il)benzonitrilo**

5

10

15



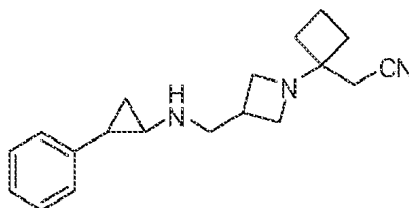
20

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 10* con 4-fluorobenzonitrilo reemplazando al 2-fluoronicotinonitrilo. El producto se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el compuesto en forma de sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculada para $C_{26}H_{30}N_5$ ($M+H$)⁺: m/z = 412.2; encontrado 412.3.

Ejemplo 14**1-(3-[[[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidín-1-il]ciclobutil]acetónitrilo**

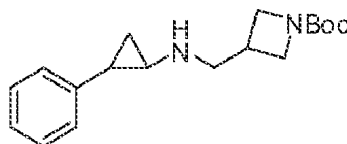
30

35



40

Paso 1: 3-[[[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo



45

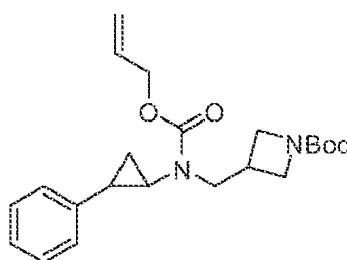
50

A una solución de 3-formilazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (556 mg, 3,00 mmol, Alfa Aesar: N° de cat. H52794) y clorhidrato de 2-fenilciclopropanamina (600. mg, 3,54 mmol, *trans*, *racémico*, J&W PharmLab: N° de cat. 20-0073S, lote: JW152-128A) en DCM (10 ml) se añadió ácido acético (510 μ l, 9,0 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se añadió $Na(OAc)_3BH$ (1,9 g, 9,0 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con DCM, se lavó con Na_2CO_3 saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , luego se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 100% de EtOAc/Hexanos para dar el producto deseado (513 mg, 57%) como un aceite amarillo claro. LC-MS calculada para $C_{14}H_{19}N_2O_2$ ($M+2H$)⁺: m/z = 247.1; encontrado 247.2.

Paso 2: 3-[[[(*aliloxi*)carbonil](*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

55

60

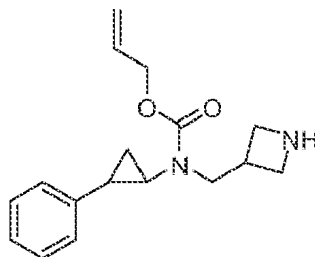


65

A una solución de 3-[[[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (513 mg,

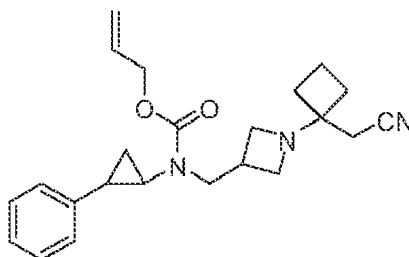
1,70 mmol, preparado en el Paso 1) en DCM (5 ml, 80 mmol) se le añadió DIEA (890 μ l, 5,1 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloroformiato de alilo (234 μ l, 2,20 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, luego se neutralizó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 luego se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 60% de EtOAc/Hexanos para dar el producto deseado (632 mg, 96%) como un aceite amarillo claro. LC-MS calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 387.2$; encontrado 387.2.

Paso 3: (azetidín-3-ilmetil)(trans-2-fenilciclopropilo)carbamato de alilo



A una solución de 3-[[[aliloxi]carbonil](trans-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (632 mg, 1,64 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, luego se lavó con solución saturada de NaHCO_3 y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 luego se concentró. El residuo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 287.2$; encontrado 287.2.

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



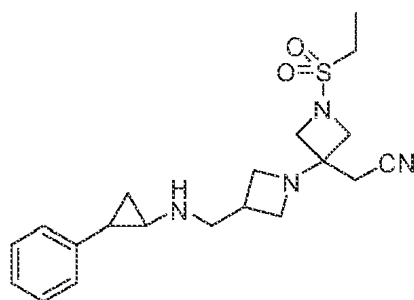
A una solución de (azetidín-3-ilmetil)(trans-2-fenilciclopropil)carbamato de alilo (48 mg, 0,17 mmol) y ciclobutilideneacetoniitrilo (31 mg, 0,34 mmol), preparada usando métodos divulgados en la bibliografía, como la WO 2009/114512) en acetonitrilo (0,5 ml) se le añadió DBU (10 μ l, 0,08 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 10% de MeOH/DCM para dar el producto deseado (26 mg, 41%) como un aceite amarillo. LC-MS calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 380.2$; encontrado 380.2.

Paso 5: [1-(3-[[trans-2-fenilciclopropil]amino]metil]azetidín-1-il)ciclobutil]acetoniitrilo

Se desgasificó una mezcla de ({1-[1-(cianometil)ciclobutil]azetidín-3-il}metil)(trans-2-fenilciclopropil)carbamato de alilo (26 mg, 0,068 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (4 mg, 0,003 mmol) en THF (3 ml) y luego se rellenó con nitrógeno. Luego se añadió N-etiletanamina (71 μ l, 0,68 mmol). La mezcla resultante se calentó a 85° C y se agitó durante 2 h, momento en el cual la LS-MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con acetonitrilo, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado en forma de sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 296.2$; encontrado 296.2.

Ejemplo 15

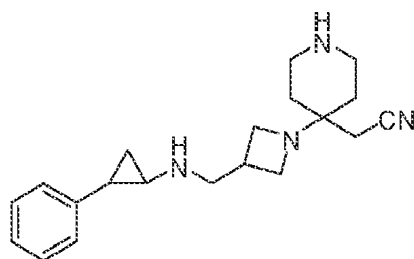
(1'(etilsulfonil)-3-[[trans-2-fenilciclopropil]amino]metil)-1,3'-biazetidín-3'-il)acetoniitrilo



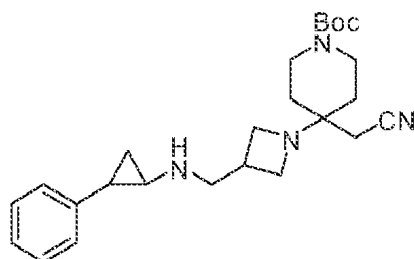
15 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 14* con [1-(etilsulfonil)azetidín-3-ilideno]acetonitrilo (preparado usando condiciones similares a las divulgadas en la bibliografía como la WO 2009/114512) reemplazando ciclobutilidenoacetonitrilo en el *Paso 4*. El producto se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el compuesto en forma de sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculada para $C_{20}H_{29}N_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 389.2; encontrado 389.2.

20 **Ejemplo 16**

25 **[4-(3-[[[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidín-1-il]piperidín-4-il]acetonitrilo**



35 *Paso 1: 4-(cianometil)-4-(3-[[[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidín-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo*



50 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 14* con 4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (preparado usando condiciones similares a las divulgadas en la bibliografía como la WO 2008/064157) reemplazando ciclobutilidenoacetonitrilo en el *Paso 4* y la reacción en el *Paso 4* se llevó a cabo a 60° C durante 48 h. . LC-MS calculada para $C_{25}H_{37}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 425.3; encontrado 425.3.

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

El producto bruto del *Paso 1* se disolvió en DCM (1 ml) y luego se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado en forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{20}H_{29}N_4$ (M+H)⁺: m/z = 325.2; encontrado 325.2.

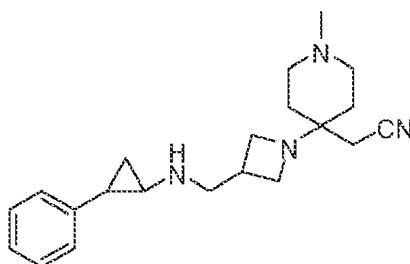
60 **Ejemplo 17**

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

65

5

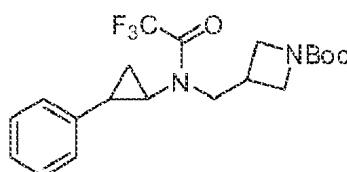
10



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

15

20



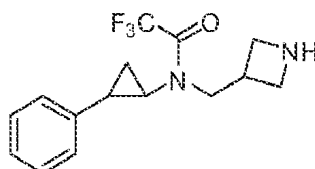
25

A una solución de 3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (187 mg, 0,618 mmol, preparado como se describe en el *Ejemplo 14, Paso 1*) en DCM (5 ml) a 0° C se añadió trietilamina (0,431 ml, 3,09 mmol), seguido de la adición gota a gota de anhídrido trifluoroacético (114 µl, 0,804 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a 0° C durante 1 h, luego se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ luego se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 60% de EtOAc/Hexanos para dar el producto deseado (228 mg, 93%) como un aceite amarillo. LC-MS calculada para C₁₆H₁₈F₃N₂O₃ (M-^tBu+2H)⁺: m/z = 343.1; encontrado 343.2.

30

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

35



40

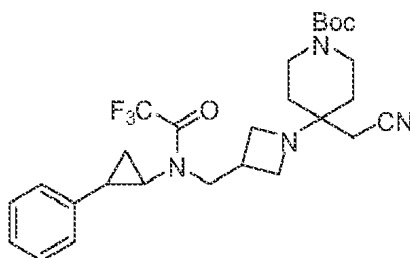
A una solución de 3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)-(trifluoroacetil)amino]metil]azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (228 mg, 0,572 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (3 ml). La solución amarilla clara resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró. El residuo (sal de TFA) se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₁₅H₁₈F₃N₂O (M+H)⁺: m/z = 299.1; encontrado 299.2.

45

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

50

55

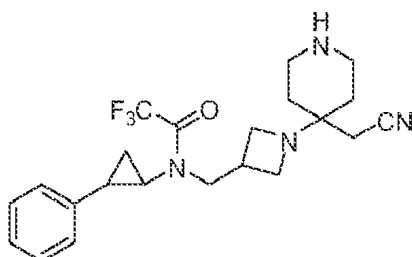


A una solución de *N*-(azetidin-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-*N*-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (sal de TFA: 0,93 g, 2,2 mmol), 4-(cianometileno)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,50 g, 2,2 mmol, preparada usando condiciones similares descritas en la bibliografía como la WO 2008/064157) en acetonitrilo (5 ml) se añadió DBU (0,7 ml, 4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0-50%) para proporcionar el producto deseado (95 mg, 8%). LC-MS calculada para C₂₇H₃₆F₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 521.3;

65

encontrado 521.2.

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



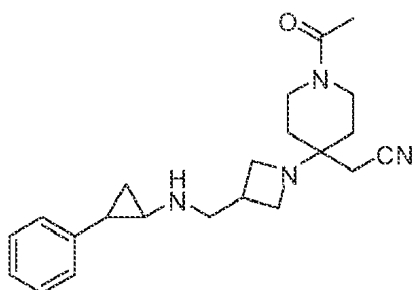
A una solución de 4-(cianometil)-4-(3-{{(trans-2-fenilciclopropil)(trifluoroacetil)amino}metil}azetidín-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (95 mg, 0,18 mmol) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró. El residuo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{22}H_{28}F_3N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 421.2; encontrado 421.2.

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

A una solución de N-({1-[4-(cianometil)piperidín-4-il]azetidín-3-il}metil)-2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)acetamida (sal de TFA, 10 mg, 0,02 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió a una solución de formaldehído 10,0 M en agua (10 μ l, 0,1 mmol), seguido de ácido acético (5,8 μ l, 0,10 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (22 mg, 0,10 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se añadieron MeOH (1 ml) y NaOH 2N en agua (0,2 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 40° C durante 1 hora, luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{21}H_{31}N_4$ (M+H)⁺: m/z = 339.3; encontrado 339.3.

Ejemplo 18

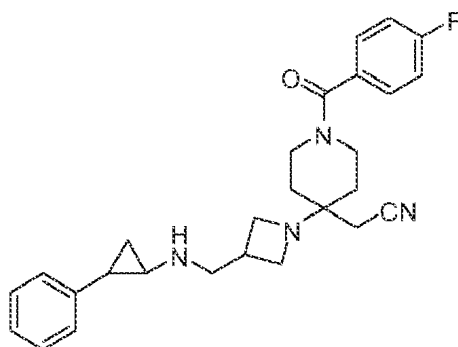
[1-acetil-4-(3-{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}azetidín-1-il)piperidín-4-il]acetonitrilo



A una solución de N-({1-[4-(cianometil)piperidín-4-il]azetidín-3-il}metil)-2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)acetamida (sal de TFA, preparada como se describe para el *Ejemplo 17, Paso 4*: 9 mg, 0,02 mmol) y DIEA (8,8 μ l, 0,05 mmol) en THF (1 ml) se añadió anhídrido acético (3,2 μ l, 0,034 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadieron NaOH 1N en agua (0,5 ml) y MeOH (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{22}H_{31}N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 367.2; encontrado 367.3.

Ejemplo 19

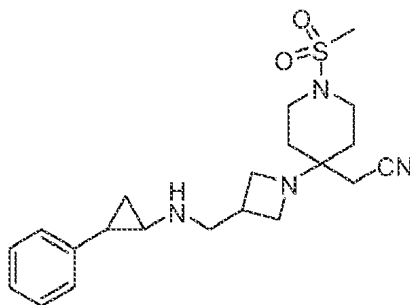
[1-(4-Fluorobenzoil)4-(3-{{(trans-2-fenilciclopropil)amino}metil}azetidín-1-il)piperidín-4-il]acetonitrilo



15 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 18* con cloruro de 4-fluoro-benzoilo reemplazando al anhídrido acético. LC-MS calculada para $C_{27}H_{32}FN_4O$ (M+H)⁺: m/z = 447.3; encontrado 447.3.

20 **Ejemplo 20**

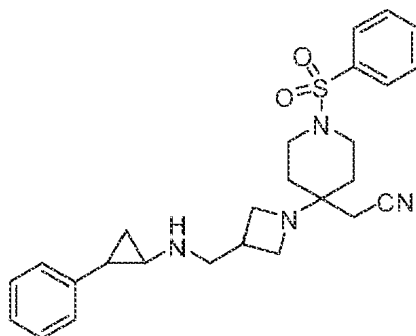
[1-(metilsulfonil)-4-(3-[[*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidín-1-il)piperidín-4-il]acetonitrilo



35 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 18* con cloruro de metanosulfonilo reemplazando al anhídrido acético. LC-MS calculada para $C_{21}H_{31}N_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 403.2; encontrado 403.2.

40 **Ejemplo 21**

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



55 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 18* con cloruro de bencenosulfonilo reemplazando el anhídrido acético. LC-MS calculada para $C_{26}H_{33}N_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 465.2; encontrado 465.2.

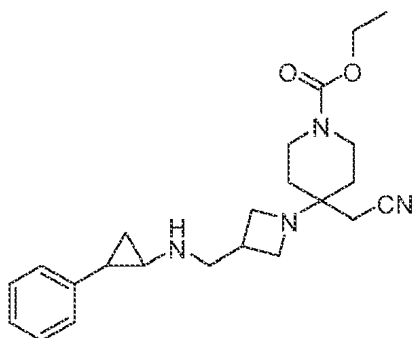
60 **Ejemplo 22**

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

65

5

10



15

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 18* con cloroformiato de etilo reemplazando el anhídrido acético. LC-MS calculada para $C_{23}H_{33}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 397.3; encontrado 397.2.

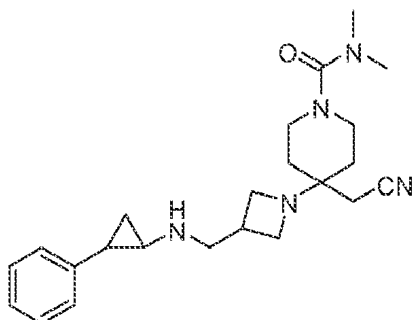
20

Ejemplo 23

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

25

30



35

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 18* con cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo reemplazando el anhídrido acético. LC-MS calculada para $C_{23}H_{34}N_5O$ (M+H)⁺: m/z = 396.3; encontrado 396.3.

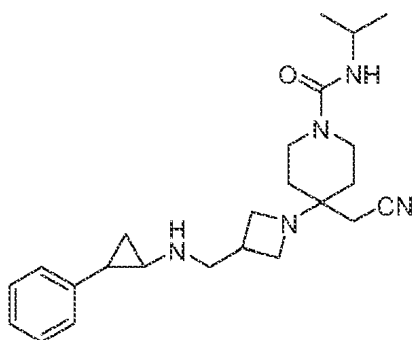
40

Ejemplo 24

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

45

50



55

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 18* con 2-isocianatopropano reemplazando al anhídrido acético. LC-MS calculada para $C_{24}H_{36}N_5O$ (M+H)⁺: m/z = 410.3; encontrado 410.3.

60

Ejemplo 25

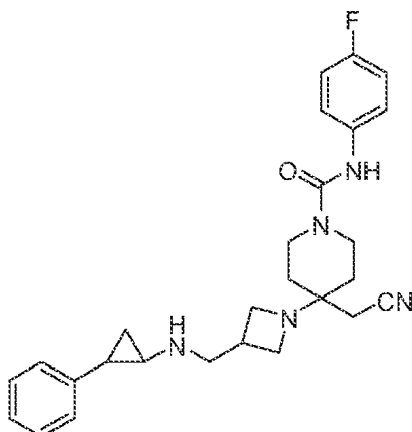
4-(cianometil)-N-(4-fluorofenil)-4-(3-(((trans-2-fenilciclopropil)amino)metil)azetidina-1-il)piperidina-1-carboxamida

65

5

10

15



20

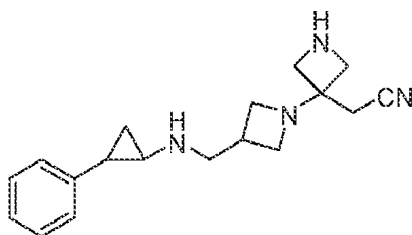
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 18* con 1-fluoro-4-isocianatobenceno reemplazando al anhídrido acético. LC-MS calculada para $C_{27}H_{33}FN_5O$ (M+H)⁺: m/z = 462.3; encontrado 462.2.

Ejemplo 26:

25

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

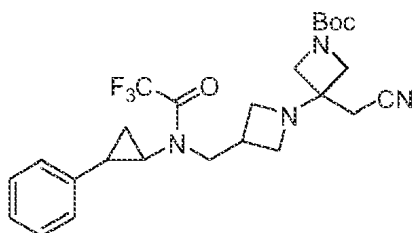
30



35

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

40



45

50

A una solución de N-(azetidín-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (30 mg, 0,07 mmol, preparada como se describe para el *Ejemplo 17, Paso 2*), 3-(cianometil)azetidina-1'-carboxilato de *tert*-butilo (27 mg, 0,14 mmol, preparado usando métodos similares a los descritos en la bibliografía, como la WO 2009/114512) en acetonitrilo (1,0 ml) se añadió DBU (20 μ l, 0,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 luego se filtró y se concentró. El residuo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{25}H_{32}F_3N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 493.2; encontrado 493.2.

55

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

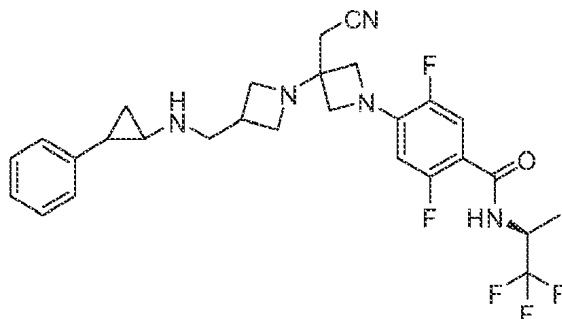
60

A una solución del producto bruto del *Paso 1* en THF (1 ml) y MeOH (1 ml) se añadió solución de NaOH 2N en agua (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 30° C durante 1 hora, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en DCM, luego se filtró y se concentró. El residuo se disolvió luego en DCM (1 ml) y se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado en forma de sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{18}H_{25}N_4$ (M+H)⁺: m/z = 297.2; encontrado 297.2.

65

Ejemplo 27

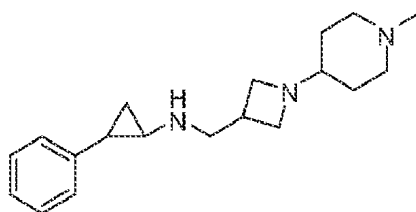
4-(3'-(cianometil)-3-[[*trans*-2-fenilciclopropil]amino]metil)-1,3'-biazetidin-1'-il)-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida



A una solución de sal TFA de N-(azetidín-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (25 mg, 0,061 mmol, preparada como se describe para el *Ejemplo 17, Paso 2*) y 4-[3-(cianometileno)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (24 mg, 0,070 mmol, preparada usando métodos similares a los divulgados en la bibliografía, como la WO 2012/177606) en acetonitrilo (1,0 ml) se añadió DBU (12 mg, 0,08 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se añadieron NaOH 2N (1 ml) y MeOH (1 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se filtró y se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₂₈H₃₁F₅N₅O (M+H)⁺: m/z = 548.2; encontrado 548.2.

Ejemplo 28

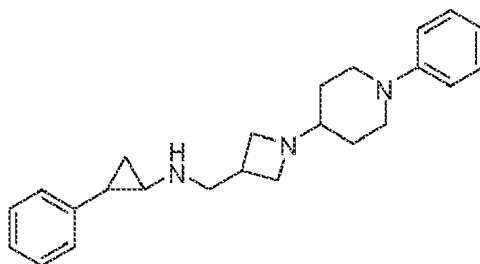
N-[[1-(1-metilpiperidin-4-il)azetidín-3-il]metil]-*trans*-2-fenilciclopropanamina



A una solución de sal TFA de N-(azetidín-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropil)acetamida (30 mg, 0,07 mmol, preparada como se describe para el *Ejemplo 17, Paso 2*) y 1-metil-4-piperidinona (11 mg, 0,10 mmol) en THF (1,0 ml) se añadió ácido acético (17 µl, 0,30 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se añadió Na(OAc)₃BH (64 mg, 0,30 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadieron NaOH 2N en agua (0,5 ml) y MeOH (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 40° C durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por RP-HPLC (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para proporcionar el producto deseado LC-MS calculada para C₁₉H₃₀N₃ (M+H)⁺: m/z = 300.2; encontrado 300.2.

Ejemplo 29:

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

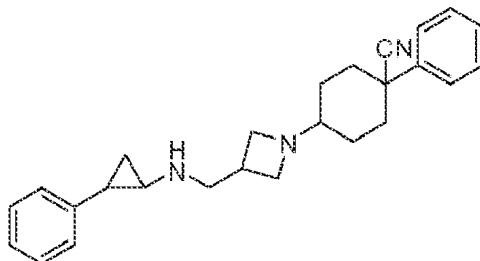


Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 28*

con 1-fenilpiperidin-4-ona reemplazando a 1-metil-4-piperidinona. LC-MS calculada para $C_{24}H_{32}N_3$ (M+H)⁺: m/z = 362.3; encontrado 362.2.

Ejemplo 30

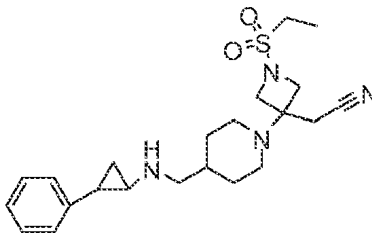
1-fenil-4-(3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidín-1-il)ciclohexanocarbonitrilo



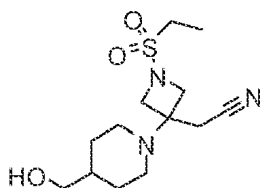
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 28* con 4-oxo-1-fenilciclohexanocarbonitrilo (Lancaster, N° de cat. 5281) reemplazando la 1-metil-4-piperidinona. El producto se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar dos isómeros correspondientes a los *trans* y *cis*-ciclohexilo. LC-MS calculada para $C_{26}H_{32}N_3$ (M+H)⁺: m/z = 386.3; Isómero (I): LC-MS (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA): encontrado m/z = 386.2; tiempo de retención = 1.45 min Isómero (II): LC-MS (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA): encontrado m/z = 386.2; tiempo de retención = 1.55 min

Ejemplo 31:

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

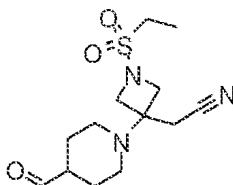


Paso 1: [1-(etilsulfonyl)-3-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo



A una solución de 4-piperidinametanol (60 mg, 0,5 mmol) y [1-(etilsulfonyl)azetidín-3-ilideno]acetonitrilo (110 mg, 0,60 mmol), preparada usando condiciones similares a las divulgadas en la bibliografía, como la WO 2009/114512) en acetonitrilo (1,0 ml) se le añadió DBU (20 µl, 0,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM (0-8%) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{13}H_{24}N_3O_3S$ (M+H)⁺: m/z = 302.2; encontrado 302.1.

Paso 2: [1-(etilsulfonyl)-3-(4-formilpiperidin-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo



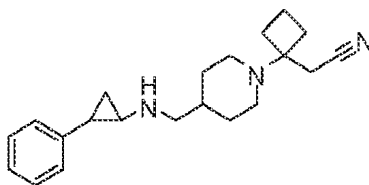
A una solución de {1-(etilsulfonyl)-3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (200 mg, 0,66 mmol) en cloruro de metileno (4,0 ml) se le añadió periodinano de Dess-Martin (420 mg, 1,0 mmol). La mezcla de la reacción fue a r.t. durante 3 h, luego se añadió solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ y se agitó durante 10 min. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con NaOH 1N, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM (0-8%). LC-MS calculada para C₁₃H₂₂N₃O₃S (M+H)⁺: m/z = 300.1; encontrado 300.1.

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

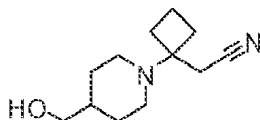
A la solución de [1-(etilsulfonyl)-3-(4-formilpiperidin-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo (15,0 mg, 0,050 mmol) y 2-fenilciclopropanamina (10,0 mg, 0,075 mmol, *trans*, racémica, Acros: N° de cat. 130470050) en DCM (0,5 ml) se le añadió ácido acético (4,3 µl, 0,075 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (32 mg, 0,15 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a r.t. durante 1 h, luego se diluyó con DCM y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto en forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₂H₃₃N₄O₂S (M+H)⁺: m/z = 417.2; encontrado 417.1.

Ejemplo 32

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

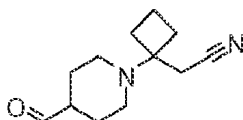


Paso 1: {1-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]ciclobutil]acetonitrilo



A una solución de 4-piperidinametanol (230 mg, 2,0 mmol) y ciclobutilidenoacetonitrilo (280 mg, 3,0 mmol), preparada usando métodos divulgados en la bibliografía, como la WO 2009/114512) en acetonitrilo (2,0 ml) se añadió DBU (90 µl, 0,6 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 65° C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM (0-8%). LC-MS calculada para C₁₂H₂₁N₂O (M+H)⁺: m/z = 209.2; encontrado 209.2.

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

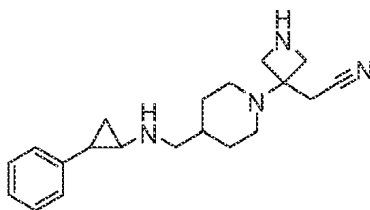
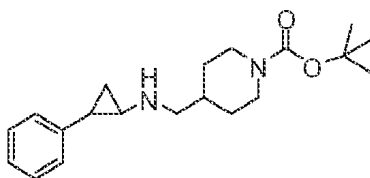


Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 31*, **Paso 2** partiendo de {1-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]ciclobutil]acetonitrilo. LC-MS calculada para C₁₂H₁₉N₂O (M+H)⁺: m/z = 207.1; encontrado 207.1.

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

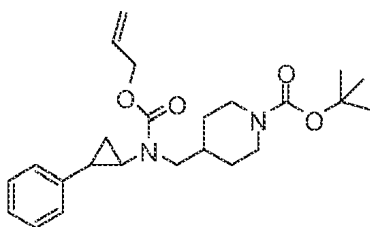
El compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 31*, **Paso 3** partiendo de [1-(4-formilpiperidin-1-il]ciclobutil]acetonitrilo. El producto se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado en forma de sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₁H₃₀N₃ (M+H)⁺: m/z = 324.2; encontrado 324.3.

Ejemplo 33

[3-(4-[[[(trans-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidin-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo*Paso 1: 4-[[[(trans-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo*

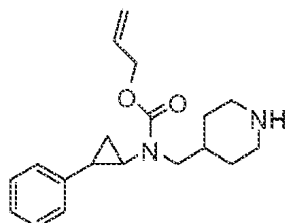
25 A una solución de 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (430 mg, 2,0 mmol) y trans-2-fenilciclopropanamina (0,35 g, 2,6 mmol, Acros: N° de cat. 130470050) en DCM (9 ml) se le añadió acético ácido (0,17 ml, 3,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a r.t. durante 2 h, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,3 g, 6,0 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a r.t. durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con NaOH 1N, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM (0-10%). L LC-MS calculada para C₁₆H₂₃N₂O₂ (M-^tBu+2H)⁺: m/z = 275.2; encontrado 275.2.

30

Paso 2: 4-[[[(aliloxi)carbonil](trans-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

45 Se añadió cloroforniato de alilo (0,23 ml, 2,2 mmol) a una solución de 4-[[[(trans-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,59 g, 1,8 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,63 ml, 3,6 mmol) en DCM (9,0 ml) a 0° C y luego la mezcla de la reacción se agitó a r.t. durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano (0-20%). LC-MS calculada para C₂₄H₃₄N₂NaO₄ (M+Na)⁺: m/z = 437.2; encontrado 437.3.

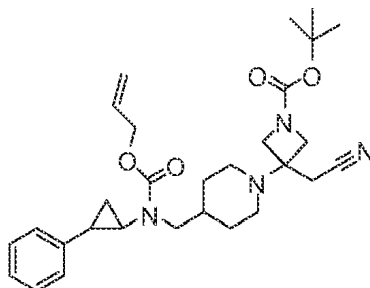
50

Paso 3: (trans-2-fenilciclopropilo)(piperidin-4-ilmetil)carbamato de alilo

65 A una solución de 4-[[[(aliloxi)carbonil](trans-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (225,0 mg, 0,5428 mmol) en DCM (2 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con NaOH 1N y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y luego se concentró. El residuo

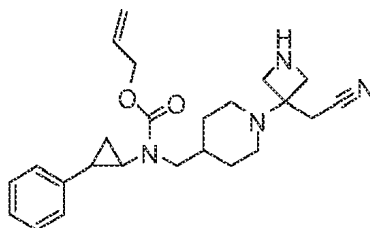
se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol en DCM (0-10%) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{19}H_{27}N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 315.2; encontrado 315.2.

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



A una solución de (*trans*-2-fenilciclopropil)(piperidin-4-ilmetil)carbamato de alilo (80,0 mg, 0,254 mmol) y 3-(cianometileno)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (59 mg, 0,30 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) se añadió DBU (10 μ l, 0,08 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en DCM (0-20%) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{29}H_{41}N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z = 509.3; encontrado 509.3.

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



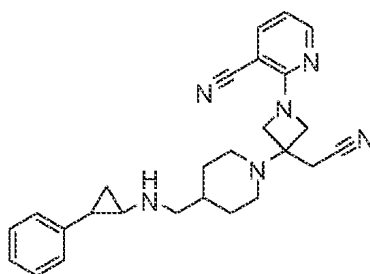
A una solución de 3-(4-[[[(aliloxi)carbonil](*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidin-1-il)-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (100,0 mg, 0,1966 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno 4.0 M en dioxano (0,5 ml, 2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró. El residuo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{24}H_{33}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 409.3; encontrado 409.3.

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

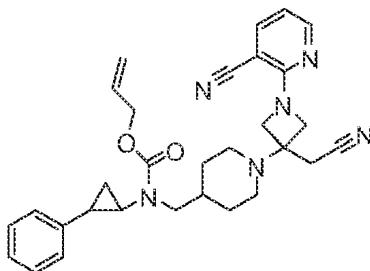
Una mezcla de ({1-[3-(cianometil)azetidín-3-il]piperidin-4-il}metil)(*trans*-2-fenilciclopropil)carbamato de alilo (30,1 mg, 0,0736 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (8,5 mg, 0,0074 mmol) y *N,N*-dietilamina (0,0761 ml, 0,736 mmol) en THF (1,0 ml) se agitó a 85° C durante 2 h bajo nitrógeno, luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{20}H_{29}N_4$ (M+H)⁺: m/z = 325.2; encontrado 325.3.

Ejemplo 34

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



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



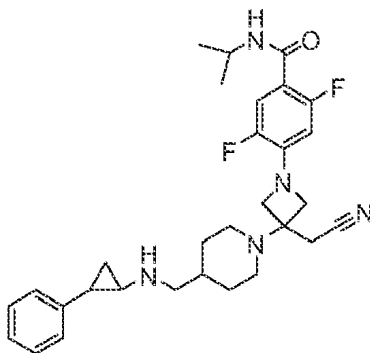
A una solución de ({1-[3-(cianometil)azetidín-3-il]piperidín-4-il}metil)(*trans*-2-fenilciclopropil)carbamato de alilo (25,0 mg, 0,0612 mmol, preparada como se describe en el *Ejemplo 33, Paso 5*) y 2-fluoronicotinonitrilo (15 mg, 0,12 mmol) en NMP (0,6 ml) se añadió DIEA (43 μ l, 0,24 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 120° C durante 2 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con cloruro de metileno. Luego la mezcla se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₃₀H₃₅N₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 511.3; encontrado 511.3.

Paso 2: 2-[3-(cianometil)-3-(4-{{(*trans*-2-fenilciclopropil)amino}metil)piperidín-1-il)azetidín-1-il]nicotinonitrilo

El producto bruto del *Paso 1* se disolvió en THF (0,5 ml) y luego se añadió dietilamina (60 μ l), seguido de Pd(PPh₃)₄ (10 mg). El recipiente con la mezcla resultante se evacuó, luego se llenó con nitrógeno y se agitó a 80° C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para proporcionar el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₆H₃₁N₆ (M+H)⁺: m/z = 427.3; encontrado 427.3.

Ejemplo 35

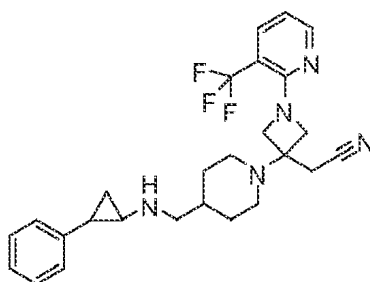
4-[3-(cianometil)-3-(4-{{(*trans*-2-fenilciclopropil)amino}metil)piperidín-1-il)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-N-isopropilbenzamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 34* con 2,4,5-trifluoro-N-isopropilbenzamida reemplazando al 2-fluoronicotinonitrilo en el *Paso 1*. LC-MS calculada para C₃₀H₃₈F₂N₅O (M+H)⁺: m/z = 522.3; encontrado 522.4.

Ejemplo 36

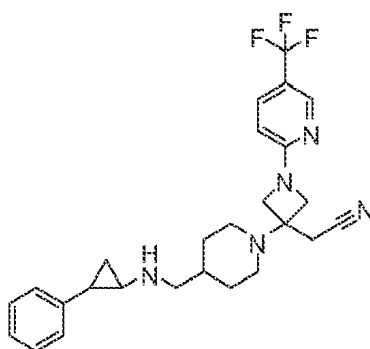
{3-(4-{{(*trans*-2-fenilciclopropil)amino}metil)piperidín-1-il)-1-[3-(trifluorometil)piridín-2-il]azetidín-3-il}acetónitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 34* con 2-fluoro-3-(trifluorometil)piridina reemplazando al 2-fluoronicotinonitrilo en el *Paso 1*. LC-MS calculada para $C_{26}H_{31}F_3N_5$ (M+H)⁺: m/z = 470.3; encontrado 470.2.

15 **Ejemplo 37**

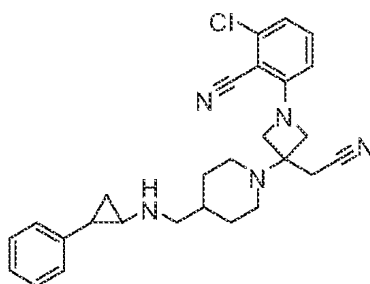
20 **{3-(4-[[*trans*-2-fenilciclopropil]amino]metil)piperidin-1-il)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]azetidín-3-il}acetónitrilo**



35 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 34* con 2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina reemplazando al 2-fluoronicotinonitrilo en el *Paso 1*. LC-MS calculada para $C_{26}H_{31}F_3N_5$ (M+H)⁺: m/z = 470.3; encontrado 470.2.

40 **Ejemplo 38**

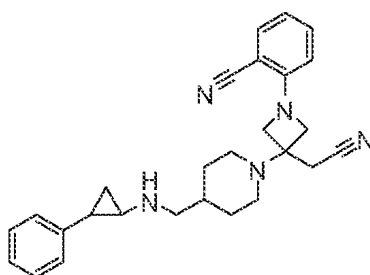
45 **2-cloro-6-[3-(cianometil)-3-(4-[[*trans*-2-fenilciclopropil]amino]metil)piperidin-1-il]azetidín-1-il]benzonitrilo**



55 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 34* con 2-cloro-6-fluorobenzonitrilo reemplazando al 2-fluoronicotinonitrilo en el *Paso 1*. LC-MS calculada para $C_{27}H_{31}ClN_5$ (M+H)⁺: m/z = 460.2; encontrado 460.1.

60 **Ejemplo 39**

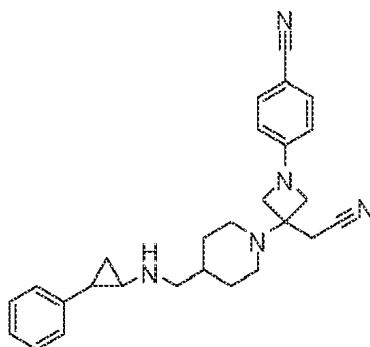
65 **2-[3-(cianometil)-3-(4-[[*trans*-2-fenilciclopropil]amino]metil)piperidin-1-il]azetidín-1-il]benzonitrilo**



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 34* con 2-fluorobenzonitrilo reemplazando al 2-fluoronicotinonitrilo en el *Paso 1*. LC-MS calculada para $C_{27}H_{32}N_5$ (M+H)⁺: m/z = 426.3; encontrado 426.3.

15 **Ejemplo 40**

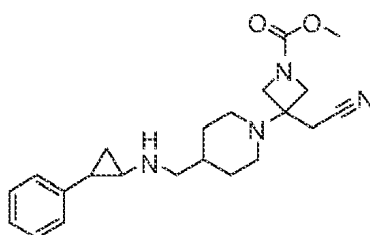
20 **4-[3-(cianometil)-3-(4-[[*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidin-1-il)azetidina-1-il]benzonitrilo**



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 34* con 2-fluorobenzonitrilo reemplazando al 4-fluoronicotinonitrilo en el *Paso 1*. LC-MS calculada para $C_{27}H_{32}N_5$ (M+H)⁺: m/z = 426.3; encontrado 426.3.

35 **Ejemplo 41**

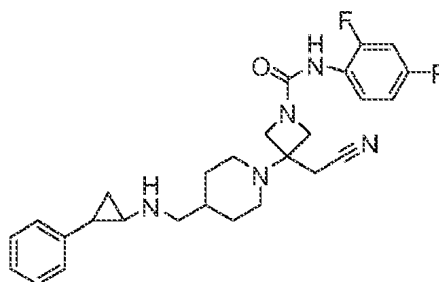
40 **3-(cianometil)-3-(4-[[*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de metilo**



50 Se añadió cloroformiato de metilo (7,6 μ l, 0,098 mmol) a una solución de ((1-[3-(cianometil)azetidina-3-il]piperidin-4-il)metil)(*trans*-2-fenilciclopropil)carbamato de alilo (20,0 mg, 0,0490 mmol, preparado como se describe en el *Ejemplo 33, Paso 5*) y trietilamina (27 μ l, 0,20 mmol) en DCM (0,5 ml) a 0° C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0° C luego se diluyó con DCM, y se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en THF (0,5 ml) y luego se añadió dietilamina (60 μ l), seguido de Pd(PPh₃)₄ (10 mg). Se evacuó un recipiente con la mezcla resultante, luego se llenó con nitrógeno y la mezcla se agitó a 80° C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para proporcionar el producto deseado como una sal de TFA LC-MS calculada para $C_{22}H_{31}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 383.2; encontrado 383.3.

60 **Ejemplo 42**

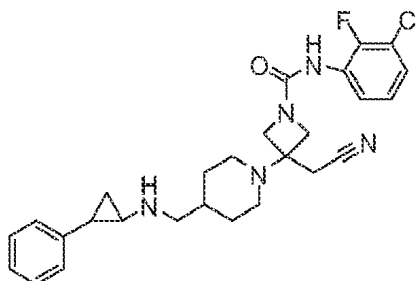
65 **3-(cianometil)-N-(2,4-difluorofenil)-3-(4-[[*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidin-1-il)azetidina-1-carboxamida**



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 41* con 2,4-difluoro-1-isocianatobenceno reemplazando al cloroformiato de metilo. LC-MS calculada para $C_{27}H_{32}F_2N_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 480.3$; encontrado 480.3.

Ejemplo 43

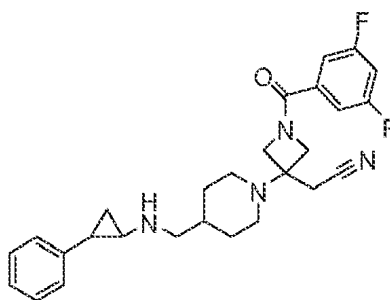
N-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(cianometil)-3-(4-(((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)azetidina-1-carboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 41* con 1-cloro-2-fluoro-3-isocianatobenceno reemplazando al cloroformiato de metilo. LC-MS calculada para $C_{27}H_{32}ClFN_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 496.2$; encontrado 496.2.

Ejemplo 44

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

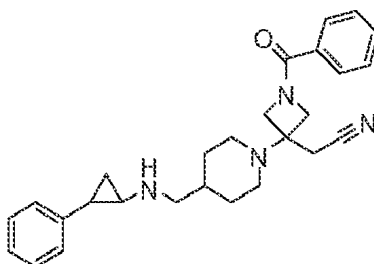


Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 41* con cloruro de 3,5-difluorobenzoil reemplazando al cloroformiato de metilo. LC-MS calculada para $C_{27}H_{31}F_2N_4O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 465.2$; encontrado 465.2.

Ejemplo 45

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

5



10

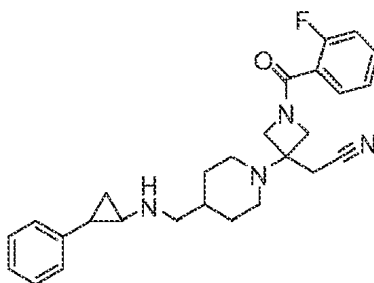
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 41* con cloruro de benzoilo reemplazando al cloroformiato de metilo. LC-MS calculada para $C_{27}H_{33}N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 429.3; encontrado 429.2.

15

Ejemplo 46

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

20



25

30

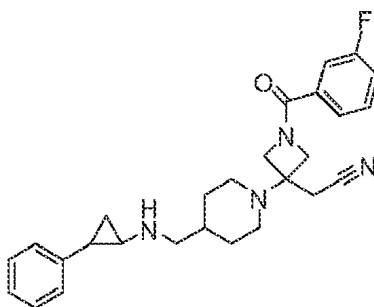
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 41* con cloruro de 2-fluorobenzoilo reemplazando al cloroformiato de metilo. LC-MS calculada para $C_{27}H_{32}FN_4O$ (M+H)⁺: m/z = 447.3; encontrado 447.3.

35

Ejemplo 47

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

40



45

50

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 41* con cloruro de 3-fluorobenzoilo reemplazando al cloroformiato de metilo. LC-MS calculada para $C_{27}H_{32}FN_4O$ (M+H)⁺: m/z = 447.3; encontrado 447.3.

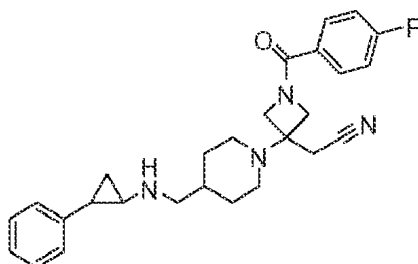
55

Ejemplo 48

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

60

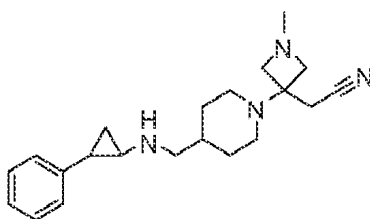
65



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 41* con cloruro de 4-fluorobencilo reemplazando al cloroformiato de metilo. LC-MS calculada para $C_{27}H_{32}FN_4O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 447.3$; encontrado 447.3.

Ejemplo 49

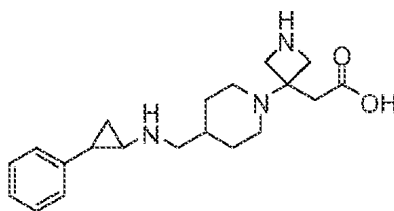
[1-metil-3-(4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil)piperidin-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo



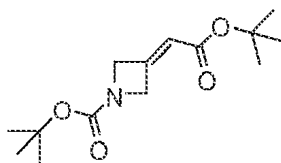
A una solución de ((1-[3-(cianometil)azetidín-3-il]piperidin-4-il)metil)(*trans*-2-fenilciclopropil)carbamato de alilo (20,0 mg, 0,0490 mmol, preparada como se describe en el *Ejemplo 33, Paso 5*) en DCM (0,5 ml) se añadió formaldehído 7,0 M en agua (2,7 μ l, 0,019 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (16 mg, 0,076 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente luego se diluyó con DCM, y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , luego se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en THF (0,5 ml) y luego se añadió dietilamina (60 μ l), seguido de la adición de $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg). Se evacuó un recipiente con la mezcla, luego se llenó con nitrógeno y luego la mezcla se agitó a 80° C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para proporcionar el producto deseado como una sal de TFA LC-MS calculada para $C_{21}H_{31}N_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 339.3$; encontrado 339.3.

Ejemplo 50

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



Paso 1: 3-(2-terc-butoxi-2-oxoetilideno)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



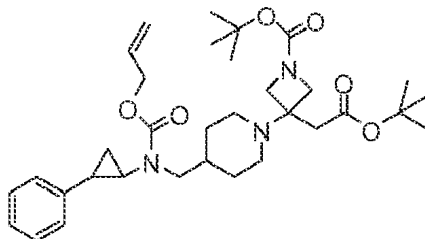
A una solución de (dietoxifosforilo)acetato de terc-butilo (Aldrich, N° de cat. 348333: 1,1 g, 4,6 mmol) en THF (15 ml) a 0° C se le añadió terc-butóxido de potasio 1,0 M en THF (4,6 ml, 4,6 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se enfrió a 0° C y luego se añadió una solución de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (Aldrich, N° de cat. 696315: 0,6 g, 4 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante la noche, luego se diluyó con acetato de etilo,

y se lavó con NaHCO_3 saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano (0-20%) para dar el producto deseado LC-MS calculada para $\text{C}_6\text{H}_8\text{NO}_4$ ($\text{M}-2^t\text{Bu}+3\text{H}$)⁺: $m/z = 158.0$; encontrado 158.1.

5 **Paso 2:** 3-(4-(((aliloxi)carbonil)(*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)-3-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

10

15



20

25

A una solución de (*trans*-2-fenilciclopropil)(piperidin-4-ilmetil)carbamato de alilo (80,0 mg, 0,254 mmol, preparado como se describe en el *Ejemplo 33*, *Paso 3*) y 3-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetilideno)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (82 mg, 0,30 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) se le añadió DBU (10 μl , 0,08 mmol). La mezcla resultante se agitó a 65° C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano (0-30%) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{N}_3\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 584.4$; encontrado 584.3.

Paso 3: ácido [3-(4-(((*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)azetidina-3-il]acético

30

35

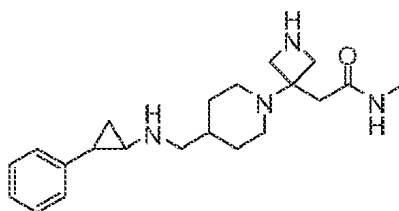
Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (8,5 mg) a una mezcla de 3-(4-(((aliloxi)carbonil)(*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)-3-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (43,0 mg, 0,0736 mmol) y dietilamina (0,0761 ml, 0,736 mmol) en THF (1,0 ml). Se evacuó un recipiente con la mezcla resultante, luego se llenó con nitrógeno y la mezcla se agitó a 85° C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (0,5 ml) luego se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para proporcionar el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 344.2$; encontrado 344.2.

Ejemplo 51

40

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

45



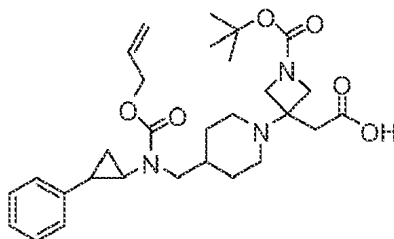
50

Paso 1: ácido [3-(4-(((aliloxi)carbonil)(*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)-1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidina-3-il]acético

[3-(4-(((aliloxi)carbonil)(*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)-1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidina-3-il]acético

55

60

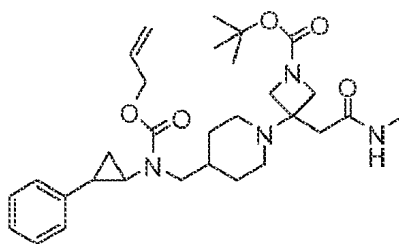


65

A una solución de 3-(4-(((aliloxi)carbonil)(*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)-3-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,10 g, 0,17 mmol, preparada como se describe en el *Ejemplo 50*, *Paso 2*) en DCM (1,0 ml) se le añadió TFA (1,0 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5

h, luego se concentró. El residuo se disolvió en THF (4 ml)/agua (1 ml), luego se añadió de di-terc-butildicarbonato (56 mg, 0,26 mmol) y carbonato de sodio (73 mg, 0,68 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico. La fase acuosa se acidificó luego mediante la adición de HCl 1N frío y luego se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y luego se concentraron. El residuo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₂₉H₄₂N₃O₆ (M+H)⁺: m/z = 528.3; encontrado 528.3.

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



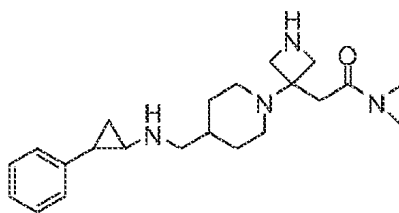
A una solución de ácido [3-(4-(((aliloxi)carbonil)(*trans*-2-fenilciclopropil)amino)metil)piperidin-1-il)-1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidina-3-il]acético (20,0 mg, 0,0379 mmol) y BOP (27 mg, 0,060 mmol) en DMF (0,9 ml) se añadió metilamina 2,0 M en THF (0,4 ml, 0,7 mmol), seguido de trietilamina (36,6 µl, 0,263 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₃₀H₄₅N₄O₅ (M+H)⁺: m/z = 541.3; encontrado 541.3.

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

El producto bruto del *Paso 2* se disolvió en THF (1,0 ml), luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (10,0 mg), seguido de la adición de dietilamina (0,1 ml). Se evacuó un recipiente con la mezcla, se rellenoó con nitrógeno y la mezcla se agitó a 80° C durante 2 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (0,5 ml), luego se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para proporcionar el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₁H₃₃N₄O (M+H)⁺: m/z = 357.3; encontrado 357.3.

Ejemplo 52

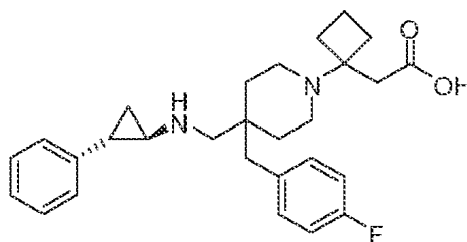
***N,N*-Dimetil-2-(3-(4-((*trans*-2-fenilciclopropilamino)metil)piperidin-1-il)azetidina-3-il)acetamida**



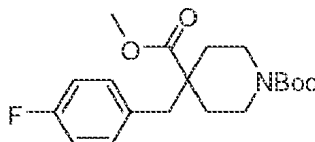
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 51* con *N,N*-dimetilamina reemplazando a la metilamina en el *Paso 2*. LC-MS calculada para C₂₂H₃₅N₄O (M+H)⁺: m/z = 371.3; encontrado 371.3.

Ejemplo 53

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

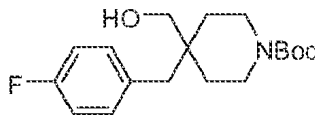


Paso 1: 1-terc-butil-4-metil-4-(4-fluorobencil)piperidina-1,4-dicarboxilato



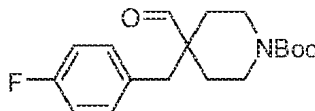
A una solución de N,N-diisopropilamina (4,9 ml, 35 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) a -78°C se añadió n-butillio (2,5 M en hexanos, 14 ml, 35 mmol). La mezcla resultante se calentó a -20°C y se agitó durante 10 minutos, luego se enfrió a -78°C y se añadió lentamente una solución de 4-metil piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (AstaTech, N° de cat. B56857: 6,08 g, 25,0 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de la reacción se calentó lentamente a -40°C y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió luego a -78°C y se añadió α -bromo-4-fluorotolueno (4,9 ml, 40, mmol). La mezcla de la reacción se agitó a -78°C durante 1 h, luego se neutralizó con NH_4Cl saturado, se calentó a temperatura ambiente y se diluyó con éter etílico. La mezcla se lavó luego con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano (0-20%) para dar el producto deseado (6,5 g, 74%). LC-MS calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{FNO}_4$ ($\text{M}^{-1}\text{Bu}+2\text{H}^+$): $m/z = 296.1$; encontrado 296.1.

Paso 2: 4-(4-fluorobencil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 4-metil 4-(4-fluorobencil)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (6,5 g, 18 mmol) en tetrahidrofurano (90 ml) a 0°C se añadió lentamente LiAlH_4 (1 M en THF, 24 ml, 24 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego se añadió agua (0,9 ml), seguido de NaOH (15% en peso en agua, 0,9 ml) y agua (0,9 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos, luego se filtró y se lavó con THF. El filtrado se concentró y el residuo (5,8 g, 97%) se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{FNO}_3$ ($\text{M}^{-1}\text{Bu}+2\text{H}^+$): $m/z = 268.1$; encontrado 268.1.

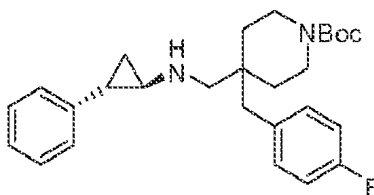
Paso 3: 4-(4-fluorobencil)-4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió una solución de dimetilsulfóxido (4,3 ml, 60, mmol) en cloruro de metileno (6 ml) a una solución de cloruro de oxalilo (2,6 ml, 30 mmol) en cloruro de metileno a -78°C durante 10 minutos y luego la mezcla resultante se calentó a -60°C durante 25 min. Se añadió lentamente una solución de 4-(4-fluorobencil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,2 g, 16 mmol) en cloruro de metileno (6 ml) y luego se calentó a -45°C durante 30 minutos. Luego se añadió N,N-diisopropilamina (21 ml, 120 mmol) y la mezcla se calentó a 0°C durante 15 minutos. La mezcla se vertió en una solución acuosa fría de HCl 1N y luego se extrajo con éter etílico. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano (0-20%) para dar el producto deseado (4,3 g, 83%). LC-MS calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FNO}_3$ ($\text{M}^{-1}\text{Bu}+2\text{H}^+$): $m/z = 266.1$; encontrado 266.1.

Paso 4: 4-(4-fluorobencil)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

5



10

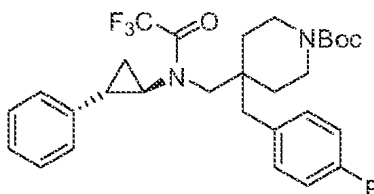
15

A una solución de 4-(4-fluorobencil)-4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,2 g, 13 mmol) y (1R, 2S)-2-fenilciclopropanamina (1,96 g, 14,7 mmol) (preparada usando procedimientos como se describe en Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21, 4429) en 1,2-dicloroetano (50 ml) se le añadió ácido acético (1,1 ml, 20 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5,7 g, 27 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución acuosa de NaOH 1N, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM (0-6%) para dar el producto deseado (5,0 g, 87%). LC-MS calculada para C₂₇R₃₆FN₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 439.3; encontrado 439.2.

20

Paso 5: 4-(4-fluorobencil)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil-(trifluoroacetil)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

25



30

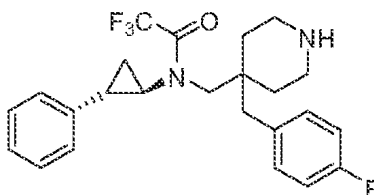
35

Se añadió anhídrido trifluoroacético (2,08 ml, 14,7 mmol) a una solución de 4-(4-fluorobencil)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,3 g, 9,8 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (4,3 ml, 24 mmol) en cloruro de metileno (40 ml) a 0° C. La mezcla resultante se agitó a 0° C durante 1 h, luego se diluyó con éter y se lavó con HCl 1N, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-30%) para dar el producto deseado (4,6 g, 88%). LC-MS calculada para C₂₅H₂₇F₄N₂O₃ (M⁻Bu+2H)⁺: m/z = 479.2; encontrado 479.2.

40

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

45



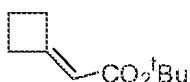
50

Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 20 ml, 80 mmol) a una solución de 4-(4-fluorobencil)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino)metil]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,6 g, 8,6 mmol) en cloruro de metileno (6 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró. El residuo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₂₄H₂₇F₄N₂O (M+H)⁺: m/z = 435.2; encontrado 435.2.

55

Paso 7: ciclobutilidenoacetato de terc-butilo

60

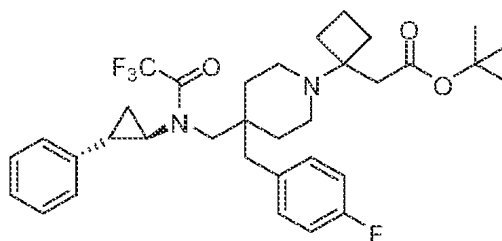


65

A una suspensión de hidruro de sodio (1,2 g, 30 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0° C se añadió (dietoxifosforilo)acetato de terc-butilo (6,8 g, 27 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se añadió ciclobutanona (1,0 g, 14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se neutralizó con solución acuosa de NaHCO₃ saturada y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron luego se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano (0-10%)

para dar el producto deseado (2,0 g, 84%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.50 - 5.46 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 2H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

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



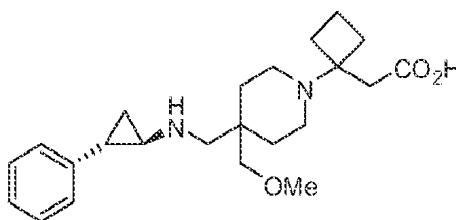
Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (57 µl, 0,38 mmol) a una mezcla de 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(4-fluorobencil)piperidin-4-il]metil]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (Paso 6: 110. mg, 0,25 mmol) y ciclobutilidenoacetato de terc-butilo (64 mg, 0,38 mmol) en acetonitrilo (0,6 ml, 10 mmol). La mezcla resultante se agitó a 65° C durante 3 días, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano (0-20%) para dar el producto deseado (90 mg, 59%). LC-MS calculada para C₃₄H₄₃F₄N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 603.3; encontrado 603.3.

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

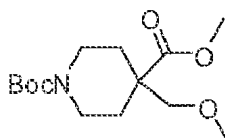
Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución de [1-(4-(4-fluorobencil)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)(trifluoroacetil)amino)metil)piperidina-1-il]ciclobutil]acetato de terc-butilo (22,0 mg, 0,0364 mmol) en cloruro de metileno (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se concentró. El residuo se disolvió en THF/metanol (0,3/0,3 ml) y luego se añadió NaOH (1N en agua, 1,0 ml). La mezcla se agitó a 40° C durante 2 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₈H₃₆FN₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 451.3; encontrado 451.3.

Ejemplo 54

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

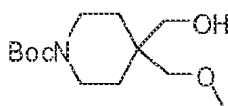


Paso 1: 4-metil-4-(metoximetil)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo



A una solución de 4-metil piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (AstaTech, N° de cat. B56857: 2,43 g, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a -40° C se añadió diisopropilamida de litio (2 M en THF, 5,8 ml, 12 mmol). La mezcla resultante se agitó a -40° C durante 30 minutos y luego se añadió clorometil metil éter (1,2 ml, 16 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a -40° C durante 1 hora, luego se neutralizó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice (0 a 20% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (2,6 g, 90%). LC-MS calculada para C₉H₁₈NO₃ (M-Boc+2H)⁺: m/z = 188.1; encontrado 188.1.

Paso 2: 4-(hidroximetil)-4-(metoximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



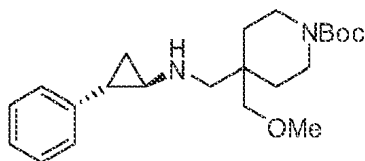
5 A una solución de 4-metil 4-(metoximetil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (2,3 g, 8,0 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) a 0° C se añadió lentamente LiAlH_4 (1 M en THF, 10. ml, 10. mmol). La mezcla resultante se agitó a 0° C durante 30 minutos y luego se neutralizó con la adición de agua (0,1 ml), NaOH (15% en peso en agua, 0,1 ml) y agua (0,1 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos, luego se filtró y se lavó con THF. El filtrado se concentró y el residuo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_4$ (M-tBu+2H)⁺: m/z = 204.1; encontrado 204.1.

15 *Paso 3: 4-formil-4-(metoximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo*



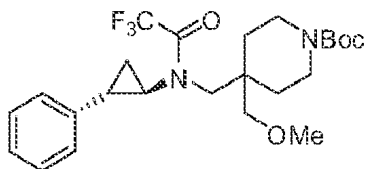
20 Se añadió sulfóxido de dimetilo (1,7 ml, 24 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) a una solución de cloruro de oxalilo (1,0 ml, 12 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a -78° C durante 10 min. La mezcla resultante se calentó a -60° C durante 25 minutos y luego se añadió lentamente una solución de 4-(hidroximetil)-4-(metoximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 6,0 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). La mezcla se calentó a -45° C durante 30 minutos y luego se añadió trietilamina (6,7 ml, 48 mmol). La mezcla se calentó a 0° C durante 15 minutos. La mezcla de la reacción se vertió luego en una solución acuosa de HCl 1N fría y se extrajo con éter dietílico. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 al 20% en hexanos para dar el producto deseado (1,3 g, 84%). LC-MS calculada para $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_2$ (M-Boc+2H)⁺: m/z = 158.1; encontrado 158.1.

30 *Paso 4: 4-(metoximetil)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)metil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo*



35 Se agitó una mezcla de 4-formil-4-(metoximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, 5,0 mmol), ácido acético (0,43 ml, 7,5 mmol) y (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (699 mg, 5,25 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,1 g, 10 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol del 0 al 8% en DCM para dar el producto deseado (1,7 g, 91%). LC-MS calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3$ (M+H)⁺: m/z = 375.3; encontrado 375.2.

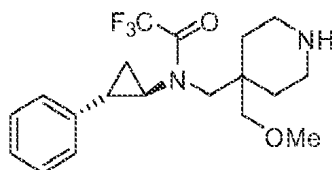
45 *Paso 5: 4-(metoximetil)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)-(trifluoroacetil)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo*



50 Se añadió anhídrido trifluoroacético (0,96 ml, 6,8 mmol) a una solución de 4-(metoximetil)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 4,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,6 ml, 9,1 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) a 0° C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 al 20% en hexanos para dar el producto deseado (1,8 g, 84%). LC-MS calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ (M-BOC+2H)⁺: m/z = 371.2; encontrado 371.1.

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

5



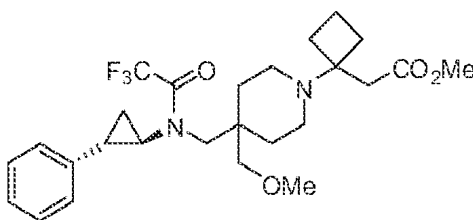
10

Se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (7 ml, 28 mmol) a una solución de 4-(metoximetil)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]metil]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 g, 3,8 mmol) en cloruro de metileno (4 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró. El residuo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{19}H_{26}F_3N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 371.2; encontrado 371.2.

15

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

20



25

30

Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (40. μ l, 0,26 mmol) a una mezcla de 2,2,2-trifluoro-N-{[4-(metoximetil)piperidin-4-il]metil}-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (65. mg, 0,17 mmol) y ciclobutilidenoacetato de metilo (SynChem, N° de cat. SC-25429: 33 mg, 0,26 mmol) en acetonitrilo (0,4 ml) La mezcla resultante se agitó a 65° C durante 3 días, luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con cloruro de metileno, luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 50% de EtOAc en hexanos para dar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{26}H_{36}F_3N_2O_4$ (M+H)⁺: m/z = 497.3; encontrado 497.2.

35

Paso 8: ácido {1-[4-(metoximetil)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]metil]piperidin-1-il]ciclobutil]acético

40

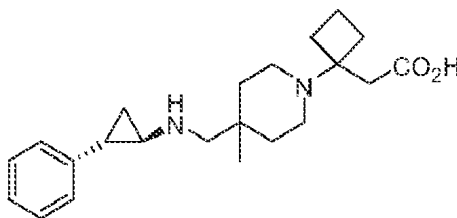
A la solución de [1-(4-(metoximetil)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]metil]piperidin-1-il)ciclobutil]acetato de metilo (60,0 mg, 0,12 mmol) en MeOH/THF (0,5/0,5 ml) se añadió NaOH 1N (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 40° C durante 6 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{35}N_2O_3$ (M+H)⁺: m/z = 387.3; encontrado 387.3.

Ejemplo 55

45

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

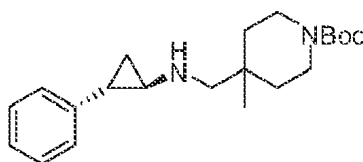
50



55

Paso 1: 4-metil-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

60

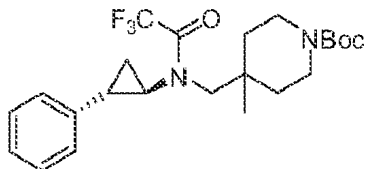


65

Una mezcla de 4-formil-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Synnovator, N° de cat. PBN2011767: 2,50 g, 11,0 mmol), ácido acético (0,94 ml, 16 mmol) y (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (1,54 g, 11,5 mmol) en 1,2-

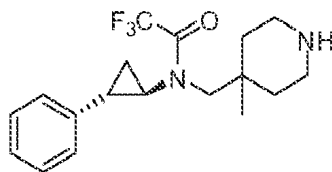
dicloroetano (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4,7 g, 22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 8% de MeOH en DCM para dar el producto deseado (3,4 g, 90%). LC-MS calculada para C₂₁H₃₃N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 345.3; encontrado 345.2.

Paso 2: 4-metil-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]metil]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



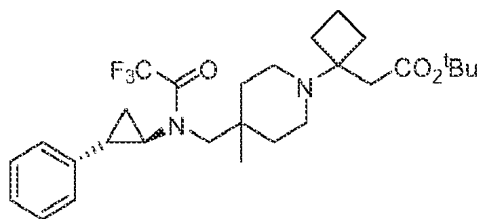
Se añadió anhídrido trifluoroacético (0,96 ml, 6,8 mmol) a una solución de 4-metil-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 4,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,6 ml, 9,1 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) a 0° C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 al 20% en hexanos para dar el producto deseado (1,8 g, 90%). LC-MS calculada para C₁₉H₂₄F₃N₂O₃ (M⁺Bu+2H)⁺: m/z = 385.2; encontrado 385.2.

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



A una solución de 4-metil-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 3,4 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 6 ml, 24 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró. El residuo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₁₈H₂₄F₃N₂O (M+H)⁺: m/z = 341.2; encontrado 341.2.

Paso 4: [1-(4-metil-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]metil]piperidin-1-il)ciclobutil]acetato de terc-butilo



Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (40. µl, 0,26 mmol) a una mezcla de 2,2,2-trifluoro-N-[(4-metilpiperidin-4-il)metil]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (60,0 mg, 0,176 mmol) y ciclobutilidenoacetato de terc-butilo (Ejemplo 53, Paso 7: 44 mg, 0,26 mmol) en acetonitrilo (0,4 ml). La mezcla resultante se agitó a 65° C durante 3 días, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 30% de EtOAc en hexanos para dar el producto deseado (60 mg, 67%). LC-MS calculada para C₂₈H₄₀F₃N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 509.3; encontrado 509.3.

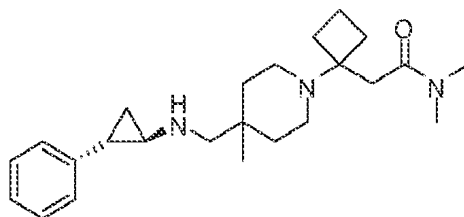
Paso 5: ácido [1-(4-metil-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]metil]piperidin-1-il)ciclobutil]acético

A la solución de [1-(4-metil-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]metil]piperidin-1-il)ciclobutil]acetato de terc-butilo (60 mg) en cloruro de metileno (0,5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se concentró. El residuo se disolvió en metanol/THF (0,5/0,5 ml) y luego se añadió NaOH (15% en peso en agua, 0,5 ml). La mezcla de la reacción se agitó

a temperatura ambiente durante 5 h, luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{33}N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 357.3; encontrado 357.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 2H), 3.16 - 2.97 (m, 6H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.83 (s, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 4H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.56 - 1.44 (m, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 1H), 1.10 (s, 3H).

Ejemplo 56

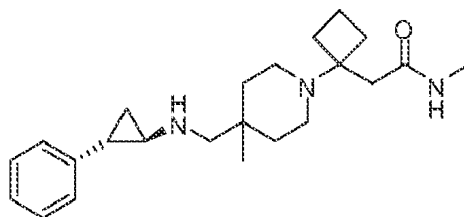
N,N-dimetil-2-{1-[4-metil-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]ciclobutil}acetamida



A una solución de ácido {1-[4-metil-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]ciclobutil}acético (*Ejemplo 55*: 9,0 mg, 0,025 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (21 mg, 0,04 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,6 ml) se añadió dimetilamina (2 M en THF, 0,2 ml, 0,5 mmol), seguido de trietilamina (24. µl, 0,17 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{38}N_3O$ (M+H)⁺: m/z = 384.3; encontrado 384.3.

Ejemplo 57

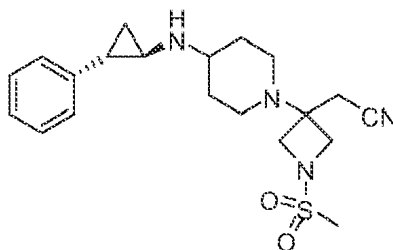
N-metil-2-{1-[4-metil-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]ciclobutil}acetamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 56* con metilamina reemplazando a la dimetilamina. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{36}N_3O$ (M+H)⁺: m/z = 370.3; encontrado 370.3.

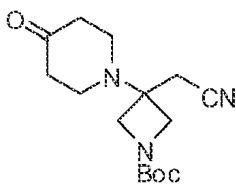
Ejemplo 58

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



Paso 1: 3-(cianometil)-3-(4-oxopiperidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

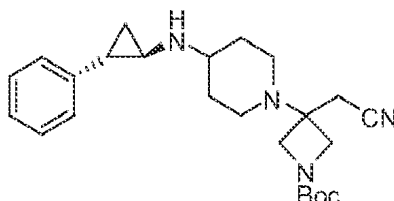
5



10 A la mezcla de hidrato de clorhidrato de piperidin-4-ona (Aldrich, N° de cat. 151769: 1,54 g, 10,0 mmol) y 3-
 (cianometil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (preparado usando métodos similares a los divulgados en la
 bibliografía, como la WO 2012/177606: 2,33 g, 12,0 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió 1,8-
 diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,94 ml, 13,0 mmol). La mezcla resultante se calentó a 75° C y se agitó durante dos
 días, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, luego se lavó con agua y salmuera. La capa
 orgánica se secó sobre Na₂SO₄ luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna
 15 de gel de sílice eluyendo con del 0 al 60% de EtOAc en hexanos para dar el producto deseado (2,26 g, 77%). LC-MS
 calculada para C₁₁H₁₆N₃O₃ (M-^tBu+2H)⁺: m/z = 238.1; encontrado 238.2.

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

20

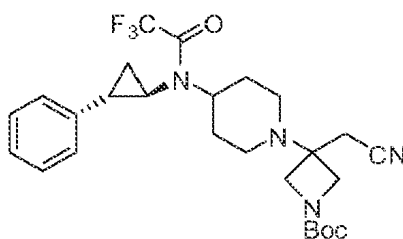


25

30 A la solución de (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (2,16 g, 16,2 mmol) (preparada usando los procedimientos
 descritos en Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21, 4429) y 3-(cianometil)-3-(4-oxopiperidin-1-il)azetidina-1-carboxilato
 de terc-butilo (4,77 g, 16,2 mmol) en cloruro de metileno (80 ml) se añadió ácido acético (1,85 ml, 32,5 mmol). La
 mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 h, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (10,3
 g, 48,8 mmol) en porciones. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche luego se
 enfrió a 0° C y se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con DCM. Los extractos
 combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en una
 35 columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 10% de MeOH en DCM para dar el producto deseado (5,62 g, 84%).
 LC-MS calculada para C₂₄H₃₅N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 411.3; encontrado 411.3.

*Paso 3: 3-(cianometil)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]piperidin-1-il]azetidina-1-carboxilato de
 terc-butilo*

40



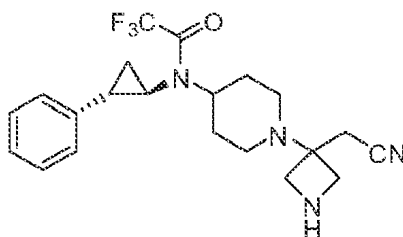
45

50 A la solución de 3-(cianometil)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-
 butilo (5,62 g, 13,7 mmol) en cloruro de metileno (80 ml) a 0° C se añadió N,N-diisopropiletilamina (5,96 ml, 34,2
 mmol), seguido de anhídrido trifluoroacético (2,90 ml, 20,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0° C durante 1 h,
 luego se neutralizó con solución acuosa saturado de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se
 55 concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 60%
 de EtOAc en hexanos para dar el producto deseado (5,66 g, 82%). LC-MS calculada para C₂₆H₃₄F₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z
 = 507.3; encontrado 507.2.

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

60

65



5

10

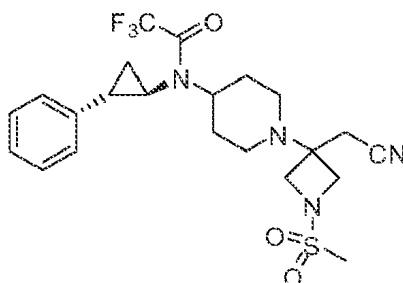
15

A una solución del producto (5,66 g) del Paso 3 en cloruro de metileno (60 ml) a 0° C se le añadió ácido trifluoroacético (10,5 ml). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se disolvió en 50 ml de DCM se enfrió luego a 0° C y se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 20% de MeOH en DCM para dar el producto deseado (4,32 g). LC-MS calculada para C₂₁H₂₆F₃N₄O (M+H)⁺: m/z = 407.2; encontrado 407.2.

20

Paso 5: N-{1-[3-(cianometil)-1-(metilsulfonyl)azetidín-3-il]piperidín-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida

25



30

35

A una solución de N-{1-[3-(cianometil)azetidín-3-il]piperidín-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (2,00 g, 4,92 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) a 0 ° C se le añadió N,N-diisopropiletilamina (2,57 ml, 14,8 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonylo (0,57 ml, 7,38 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a 0° C durante 1 h, luego se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 50% de EtOAc en hexanos para dar el producto deseado (2,13 g, 89%) como un sólido blanco. LC-MS calculada para C₂₂H₂₈F₃N₄O₃S (M+H)⁺: m/z = 485.2; encontrado 485.1.

40

Paso 6: [1-(metilsulfonyl)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidín-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo

45

A una solución de producto (2,13 g) del Paso 5 en tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (10 ml) se le añadió hidróxido de sodio (2 M en agua, 12 ml, 24 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se neutralizó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 10% de MeOH en DCM para dar el producto deseado (1,48 g) como un sólido blanco, que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₀H₂₉N₄O₂S (M+H)⁺: m/z = 389.2; encontrado 389.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.07 (br, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 2H), 3.29 - 3.17 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.00 - 2.92 (m, 3H), 2.86 - 2.75 (m, 2H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 2H), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 1.63 - 1.49 (m, 2H), 1.48 - 1.38 (m, 1H), 1.37 - 1.28 (m, 1H).

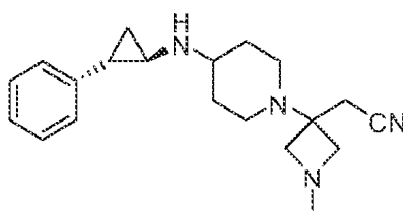
50

55

Ejemplo 59

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

60

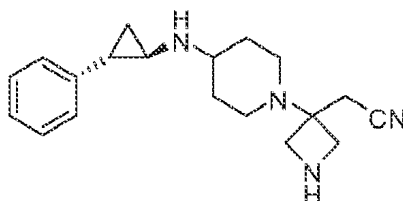


65

A la solución de N-{1-[3-(cianometil)azetidín-3-il]piperidín-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 58, Paso 4*: 50,0 mg, 0,123 mmol) en cloruro de metileno (4 ml) se le añadió formaldehído (37% en peso en agua, 46 μ l, 0,62 mmol), seguido de ácido acético (21 μ l, 0,37 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (78 mg, 0,37 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche luego se neutralizó con solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ luego se concentraron. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (2 ml), luego se añadió hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,31 ml, 0,62 mmol). La mezcla resultante se agitó a 30° C durante 5 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM. La mezcla se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ luego se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₀H₂₉N₄ (M+H)⁺: m/z = 325.2; encontrado 325.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 4.31 - 4.11 (m, 2H), 3.98 - 3.78 (m, 2H), 3.32 - 3.18 (m, 1H), 3.08 - 2.94 (m, 3H), 2.94 - 2.76 (m, 5H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.66 - 1.51 (m, 2H), 1.50 - 1.41 (m, 1H), 1.39 - 1.29 (m, 1H).

Ejemplo 60

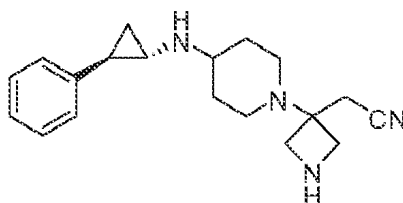
[3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidín-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo



A la solución de 3-(cianometil)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidín-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 58, Paso 2*: 20 mg) en DCM (0,5 ml) se le añadió TFA (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₁₉H₂₇N₄ (M+H)⁺: m/z = 311.2; encontrado 311.2.

Ejemplo 61

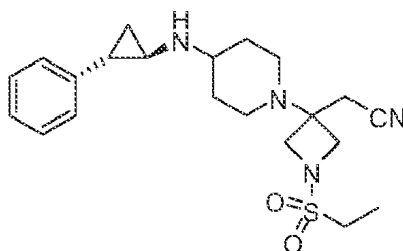
[3-(4-[[[(1S,2R)-2-fenilciclopropil]amino]piperidín-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 60* con (1S,2R)-2-fenilciclopropanamina (preparada usando procedimientos como se describe en *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, 21, 4429) reemplazando a la (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₁₉H₂₇N₄ (M+H)⁺: m/z = 311.2; encontrado 311.2.

Ejemplo 62

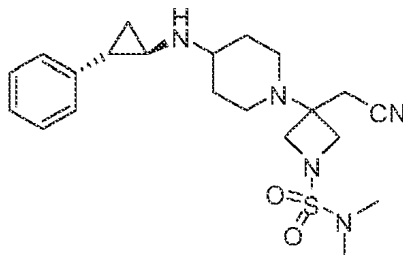
[1-(etilsulfonil)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidín-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 58*. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa. (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{31}N_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 403.2; encontrado 403.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.99 (br, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 3.72 - 3.60 (m, 2H), 3.31 - 3.17 (m, 1H), 3.13 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.02 - 2.91 (m, 3H), 2.82 - 2.70 (m, 2H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.62 - 1.47 (m, 2H), 1.46 - 1.38 (m, 1H), 1.37 - 1.30 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Ejemplo 63

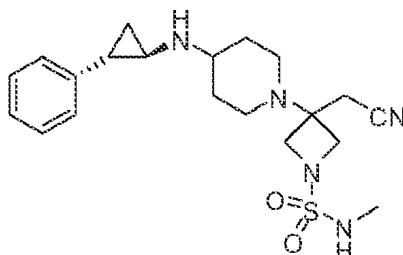
3-(cianometil)-N,N-dimetil-3-(4-[[1R,2S]-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-1-sulfonamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 58* con cloruro de dimetilsulfamoilo reemplazando al cloruro de metanosulfonilo en el *Paso 5*. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el deseado producto como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{32}N_5O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 418.2; encontrado 418.2.

Ejemplo 64

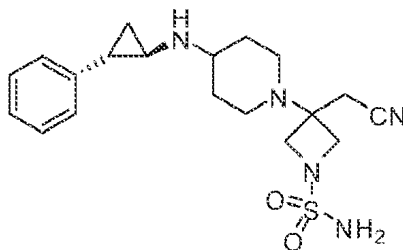
3-(cianometil)-N-metil-3-(4-[[1R,2S]-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-1-sulfonamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 58* con cloruro de metilsulfamoilo reemplazando el cloruro de metanosulfonilo en el *Paso 5*. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el deseado producto como la sal TFA. LC-MS calculada para $C_{20}H_{30}N_5O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 404.2; encontrado 404.2. ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 3.81 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.38 - 3.22 (m, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 5H), 2.67 (s, 3H), 2.60 - 2.48 (m, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 1.78 - 1.62 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.42 - 1.29 (m, 1H).

Ejemplo 65

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

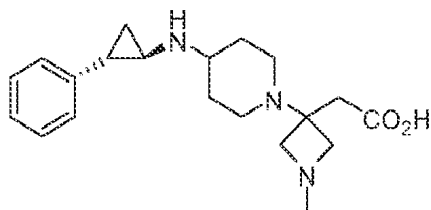


A la solución de isocianato de clorosulfonilo (86 µl, 0,98 mmol) en cloruro de metileno (1,0 ml) a 0° C se le añadió una solución de alcohol terc-butílico (94 µl, 0,98 mmol) en cloruro de metileno (1,0 ml). La mezcla resultante

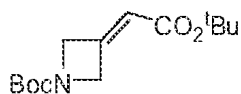
se agitó a 0° C durante 10 minutos, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se añadió luego a una solución de N-{1-[3-(cianometil)azetidín-3-il]piperidín-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 58, Paso 4*: 100. mg, 0,246 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (210 µl, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 0° C durante 1 h, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de la reacción se neutralizó con solución de NaHCO₃ saturada, luego se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (1,5 ml) y luego se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2,0 ml), luego se añadió hidróxido de sodio 2,0 M en agua (1,8 ml, 3,7 mmol), seguido de metanol (2,0 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se purificó con HPLC preparativa (PH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado como un polvo blanco. LC-MS calculada para C₁₉H₂₈N₅O₂S (M+H)⁺: m/z = 390.2; encontrado 390.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.23 - 7.18 (m, 2H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 2H), 6.94 (s, 2H), 3.68 - 3.62 (m, 2H), 3.50 - 3.45 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.55 - 2.50 (m, 1H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 3H), 1.81 - 1.70 (m, 3H), 1.30 - 1.18 (m, 2H), 0.96 - 0.90 (m, 2H).

Ejemplo 66

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

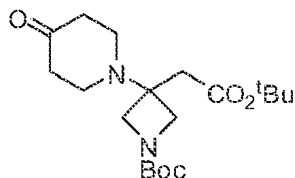


Paso 1: 3-(2-terc-butoxi-2-oxoetilideno)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió terc-butoxido de potasio 1,0 M en THF (20,0 ml, 20,0 mmol) a una solución de (dietoxifosforilo)acetato de terc-butilo (5,00 g, 19,8 mmol) en tetrahidrofurano (22,0 ml) a 0° C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se enfrió a 0° C y se añadió una solución de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,83 g, 16,5 mmol) en 10 ml de THF. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 al 20% en hexanos para dar el producto deseado (4,46 g, *cuant.*).

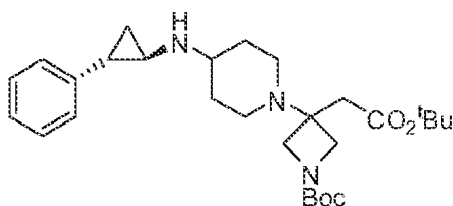
Paso 2: 3-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-3-(4-oxopiperidín-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



A la mezcla de hidrato de clorhidrato de piperidín-4-ona (922 mg, 6,00 mmol) en acetonitrilo (5,0 ml) se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,08 ml, 7,20 mmol), seguido por 3-(2-terc-butoxi-2-oxoetilideno)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1080 mg, 4,00 mmol). La mezcla resultante se calentó a 75° C y se agitó durante 2 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 al 60% en hexanos para dar el producto deseado (424 mg, 29%). LC-MS calculada para C₁₉H₃₃N₂O₅ (M+H)⁺: m/z = 369.2; encontrado 369.2.

Paso 3: 3-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidín-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

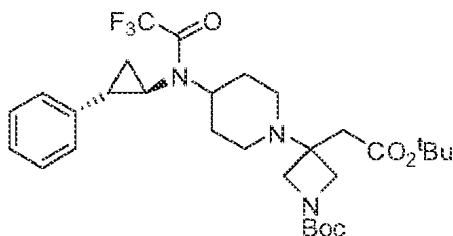
5



10 A la solución de (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (173 mg, 1,30 mmol) y 3-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-3-(4-oxopiperidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (479 mg, 1,30 mmol) en cloruro de metileno (6 ml) se le añadió ácido acético (150 μ l, 2,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (550 mg, 2,6 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con DCM, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 10% de MeOH en DCM para dar el producto deseado (512 mg, 81%). LC-MS calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 486.3; encontrado 486.4.

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

25



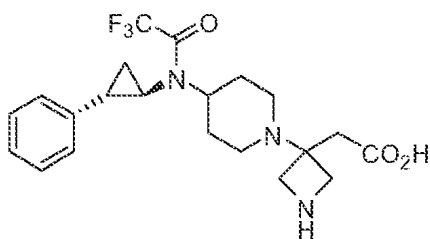
30

35 A la solución de 3-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-3-{4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (497 mg, 1,02 mmol) en cloruro de metileno (8 ml) a 0° C, se le añadió N,N-diisopropiletamina (530 μ l), seguido de anhídrido trifluoroacético (190 μ l, 1,3 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a 0° C durante 1 h y luego se inactivó con una solución saturada de NaHCO_3 . La mezcla resultante se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 luego se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 60% de EtOAc en hexanos para dar el producto deseado (583 mg, 98%). LC-MS calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 582.3; encontrado 582.3.

40 **Paso 5:** diclorhidrato del ácido (3-{4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]piperidin-1-il]azetidina-3-il)acético

40

45



50 A una solución del producto del Paso 4 en cloruro de metileno (6 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (2,0 ml, 8,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró para dar un sólido amarillo claro (548 mg) que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 426.2; encontrado 426.1.

55 **Paso 6:** ácido [1-metil-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il]azetidina-3-il)acético

60 A una solución de diclorhidrato del ácido (3-{4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]piperidin-1-il]azetidina-3-il)acético (30. mg, 0,060 mmol) en cloruro de metileno (2 ml, 30 mmol) se le añadió formaldehído (37% en peso en agua, 22 μ l, 0,30 mmol), seguido de ácido acético (10 μ l, 0,18 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (38 mg, 0,18 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (1,0 ml), luego se añadió hidróxido de sodio 2,0 M en agua (1,0 ml, 2,0 mmol), seguido de metanol (1,0 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 344.2; encontrado 344.3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.25 -

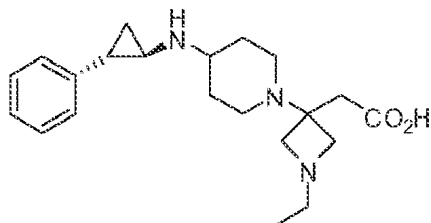
65

7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 1H), 3.84 - 3.70 (m, 1H), 3.31 - 3.17 (m, 1H), 3.03 - 2.75 (m, 6H), 2.74 - 2.59 (m, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.65 - 1.49 (m, 2H), 1.50 - 1.40 (m, 1H), 1.38 - 1.25 (m, 1H).

5 Ejemplo 67

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

10



15

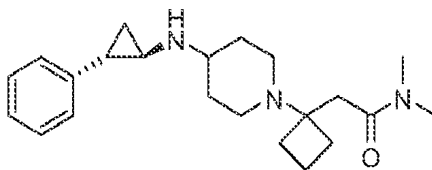
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 66* con acetaldehído (5 M en THF) reemplazando el formaldehído. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{32}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 358.2; encontrado 358.2.

20

Ejemplo 68

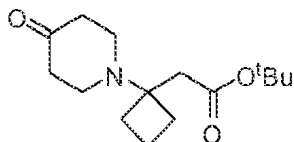
25 N,N-dimetil-2-[1-(4-[[1R,2S]-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)ciclobutil]acetamida

30



35 *Paso 1: [1-(4-oxopiperidin-1-il)ciclobutil]acetato de terc-butilo*

35



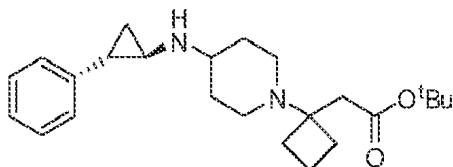
40

A la mezcla de hidrato de clorhidrato de piperidin-4-ona (614 mg, 4,00 mmol) en acetonitrilo (3,0 ml) se le añadió 1.8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,69 ml, 4,6 mmol), seguido por ciclobutilidenoacetato de terc-butilo (336 mg, 2,00 mmol). La mezcla resultante se calentó a 75° C y se agitó durante 2 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 al 50% en hexanos para dar el producto deseado (57 mg, 11%). LC-MS calculada para $C_{15}H_{26}NO_3$ (M+H)⁺: m/z = 268.2; encontrado 268.1.

45

50 *Paso 2: [1-(4-[[1R,2S]-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)ciclobutil]acetato de terc-butilo*

55



A la solución de (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (28 mg, 0,21 mmol) y [1-(4-oxopiperidin-1-il)ciclobutil]acetato de terc-butilo (57 mg, 0,21 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) se añadió ácido acético (24 μ l, 0,43 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (90. mg, 0,43 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 10% de MeOH en DCM para dar el producto deseado (79 mg, 96%).

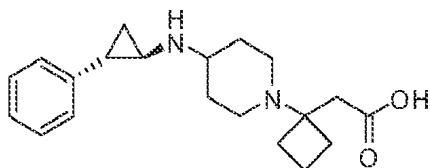
60

65

LC-MS calculada para $C_{24}H_{37}N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 385.3; encontrado 385.3.

Paso 3: diclorhidrato del ácido [1-(4-[[1-(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)ciclobutil]acético

5



10

15

El producto del *Paso 2* se disolvió en cloruro de metileno (3 ml), luego se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (0,533 ml, 2,13 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo (73 mg, sólido blanco) se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{20}H_{29}N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 329.2; encontrado 329.2.

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

20

25

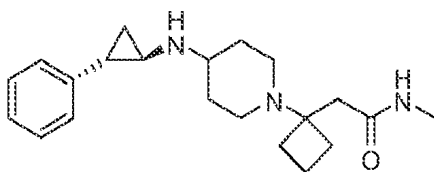
A la solución de diclorhidrato del ácido [1-(4-[[1-(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)ciclobutil]acético (24 mg, 0,060 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (100. µl, 0,574 mmol) y dimetilamina 2.0 M en THF (0,15 ml, 0,30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (29 mg, 0,066 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (PH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculada para $C_{22}H_{34}N_3O$ (M+H)⁺: m/z = 356.3; encontrado 356.3.

Ejemplo 69

30

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

35



40

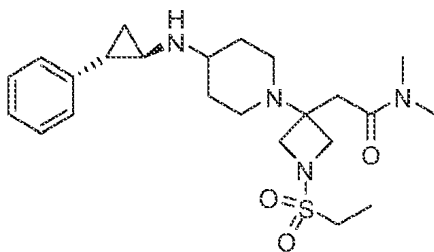
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 68* con metilamina (2 M en THF) reemplazando a la dimetilamina. La mezcla resultante se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculada para $C_{21}H_{32}N_3O$ (M+H)⁺: m/z = 342.3; encontrado 342.3.

Ejemplo 70

45

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

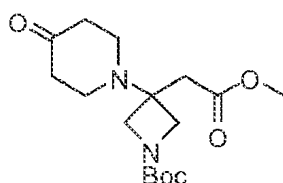
50



55

Paso 1: 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-(4-oxopiperidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

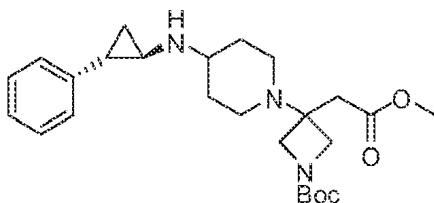
60



65

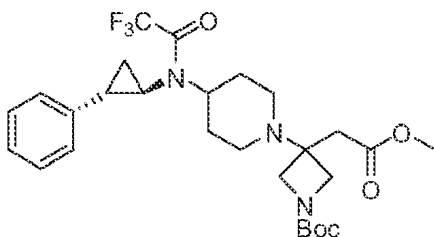
A la mezcla de hidrato de clorhidrato de piperidin-4-ona (0,77 g, 5,0 mmol) y 3-(2-metoxi-2-oxoetilideno)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (MolBridge, N° de cat. MB00001187: 1,2 g, 5,5 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,90 ml, 6,0 mmol). La mezcla resultante se calentó a 75° C y se agitó durante dos días. La mezcla se diluyó con EtOAc y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 70% de EtOAc en hexanos para dar el producto deseado (1,08 g, 66%). LC-MS calculada para C₁₂H₁₉N₂O₅ (M-^tBu+2H)⁺: m/z = 271.1; encontrado 271.2.

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



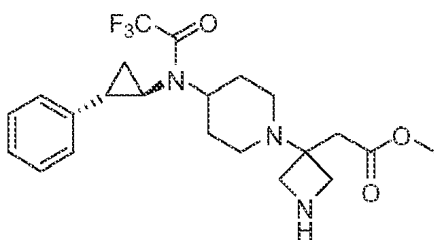
A la solución de (1R, 2S)-2-fenilciclopropanamina (133 mg, 1,00 mmol) y 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-(4-oxopiperidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (326 mg, 1,00 mmol) en cloruro de metileno (8 ml) se le añadió ácido acético (110 µl, 2,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (420 mg, 2,0 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 10% de MeOH en DCM para dar el producto deseado (483 mg, *cuant.*). LC-MS calculada para C₂₅H₃₈N₃O₄ (M+H)⁺: m/z = 444.3; encontrado 444.3.

Paso 3: 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-(4-[[1R,2S]-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)aminopiperidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



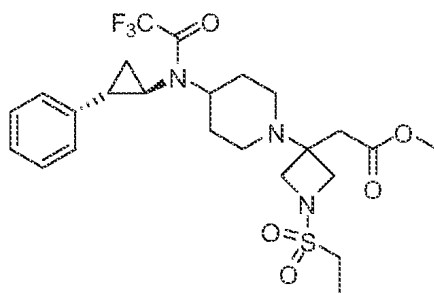
A la solución de 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-(4-[[1R,2S]-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (444 mg, 1,00 mmol) en cloruro de metileno (8 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (520 µl, 3,0 mmol), seguido de anhídrido trifluoroacético (180 µl, 1,3 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ luego se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 60% de EtOAc en hexanos para dar el producto deseado (446 mg, 83%). LC-MS calculada para C₂₇H₃₇F₃N₃O₅ (M+H)⁺: m/z = 540.3; encontrado 540.2.

Paso 4: diclorhidrato de (3-{4-[[1R,2S]-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino}piperidin-1-il)azetidina-3-il)acetato de metilo



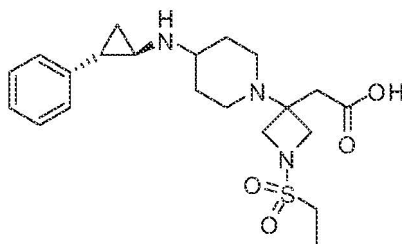
A la solución del producto del Paso 3 en cloruro de metileno (6 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (2,50 ml, 10,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró para dar 400 mg de un sólido amarillo claro que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₂₂H₂₉F₃N₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 440.2; encontrado 440.2.

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



A la suspensión de diclorhidrato de (3-(4-[[1R,2S]-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]piperidin-1-il)azetidín-3-il)acetato de metilo (150 mg, 0,29 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (255 μ l, 1,46 mmol), luego se añadió gota a gota cloruro de etanosulfonilo (55,5 μ l, 0,585 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se neutralizó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 luego se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 60% de EtOAc en hexanos para dar el producto deseado. LC-MS calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (M+H)⁺: m/z = 532,2; encontrado 532,2.

Paso 6: ácido [1-(etilsulfonil)-3-(4-[[1R,2S]-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidín-3-il]acético



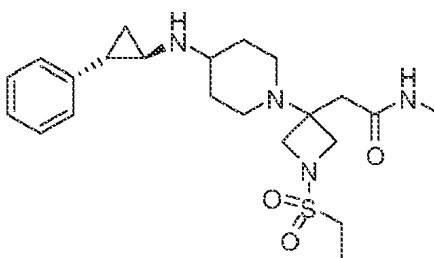
El producto del Paso 5 se disolvió en tetrahidrofurano (2,5 ml) y metanol (2,5 ml) y luego se añadió hidróxido de sodio 2,0 M en agua (1,0 ml, 2,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (M+H)⁺: m/z = 422,2; encontrado 422,1.

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

A una solución de bis(trifluoroacetato) de ácido [1-(etilsulfonil)-3-(4-[[1R,2S]-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidín-3-il]acético (36 mg, 0,055 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (58 μ l, 0,33 mmol), seguido de dimetilamina 2,0 M en THF (150 μ l, 0,30 mmol). Luego se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris-(dimetilamino)fosfonio (27 mg, 0,061 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH_4OH) para dar el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (M+H)⁺: m/z = 449,3; encontrado 449,3. ¹H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 7,27 - 7,20 (m, 2H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 2H), 3,99 - 3,90 (m, 2H), 3,78 - 3,69 (m, 2H), 3,07 - 2,95 (m, 5H), 2,85 (s, 3H), 2,75 - 2,66 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,32 - 2,24 (m, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 2H), 1,88 - 1,80 (m, 2H), 1,80 - 1,73 (m, 1H), 1,37 - 1,22 (m, 5H), 1,03 - 0,91 (m, 2H).

Ejemplo 71

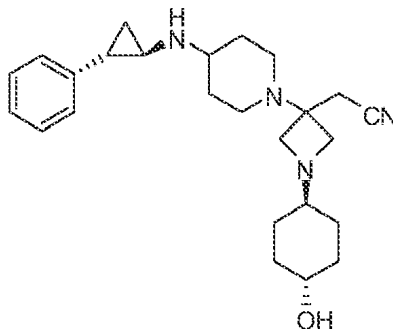
Z-[1-(etilsulfonil)-3-(4-[[1R,2S]-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidín-3-il]-N-metilacetamida



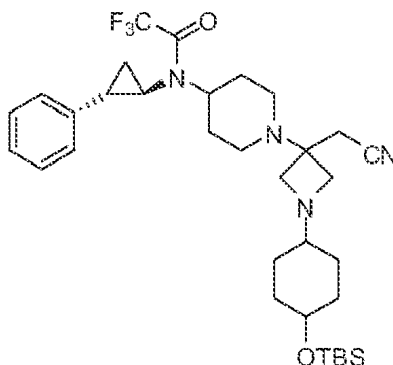
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 70* con metilamina (2 M en THF) reemplazando a la dimetilamina en el *Paso 7*. La mezcla de la reacción fue HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculada para C₂₂H₃₅N₄O₃S (M+H)⁺: m/z = 435.2; encontrado 435.3.

Ejemplo 72

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

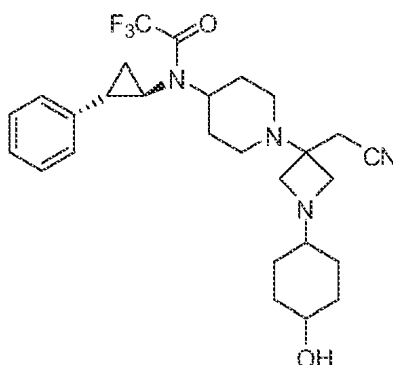


Paso 1: N-{1-[1-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)-3-(cianometil)azetidín-3-il]piperidin-4-il]-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida



A la solución de N-{1-[3-(cianometil)azetidín-3-il]piperidin-4-il]-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 58, Paso 4*: 20 mg, 0,049 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se añadió 4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexanona (Aldrich, N° de cat. 638153: 62 µl, 0,25 mmol), seguido de ácido acético (8,4 µl, 0,15 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (31 mg, 0,15 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ luego se concentraron. El residuo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₃₃H₅₀F₃N₄O₂Si (M+H)⁺: m/z = 619.4; encontrado 619.3.

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



El producto bruto del *Paso 1* se disolvió en THF (1 ml) y luego se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (0,5 ml, 2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{27}H_{36}F_3N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 505.3; encontrado 505.3.

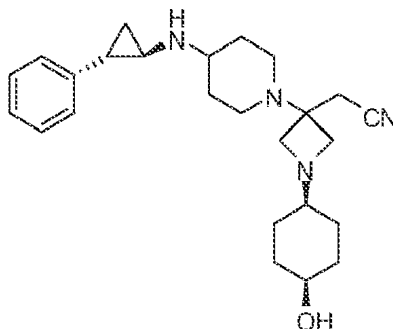
Paso 3: [1-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-3-(4-[[*(1R,2S)*-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo

El producto bruto del *Paso 2* se disolvió en THF (1 ml) y MeOH (1 ml) y luego se añadió hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,5 ml, 1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h para dar una mezcla de productos *cis* y *trans* que se separó y purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH). LC-MS calculada para $C_{25}H_{37}N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 409.3; encontrado 409.2.

Para el isómero *trans*: ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.83 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.66 - 2.53 (m, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 3H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.86 - 1.68 (m, 7H), 1.30 - 1.11 (m, 4H), 1.02 - 0.90 (m, 4H). La configuración *trans*- del anillo de ciclohexano se confirmó por NMR 2D. LC-MS analítica (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) tiempo de retención *t* = 1,91 min.

Ejemplo 73

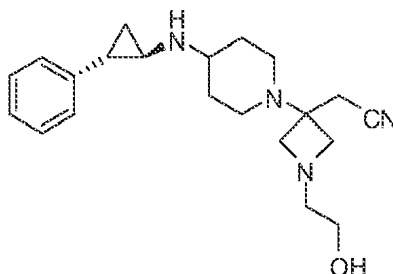
[1-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-3-(4-[[*(1R,2S)*-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo



En la reacción del *Ejemplo 72*, *Paso 3* también se formó el isómero *cis*. Se aisló mediante HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{25}H_{37}N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 409.3; encontrado 409.2. ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ 7.29 - 7.24 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 2H), 2.85 - 2.80 (m, 4H), 2.71 - 2.56 (m, 3H), 2.33 - 2.22 (m, 4H), 1.89 - 1.78 (m, 3H), 1.66 - 1.59 (m, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 4H), 1.44 - 1.36 (m, 2H), 1.32 - 1.22 (m, 2H), 1.02 - 0.96 (m, 2H). LC-MS analítica (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) tiempo de retención *t* = 2,06 min.

Ejemplo 74

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

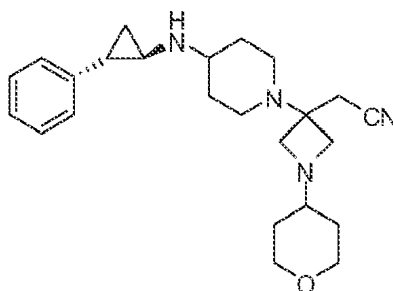


Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 72* con [[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]acetaldehído (Aldrich, N° de cat. 449458) reemplazando a la 4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexanona en el *Paso 1*. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{21}H_{31}N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 355.2; encontrado 355.2.

Ejemplo 75

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

5



10

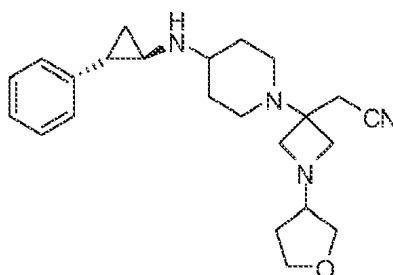
15 Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 72* con tetrahidro-4H-piran-4-ona (Aldrich, N° de cat. 198242) reemplazando a la 4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-ciclohexanona en el *Paso 1*. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C₂₄H₃₅N₄O (M+H)⁺: m/z = 395.3; encontrado 395.2.

Ejemplo 76

20

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

25



30

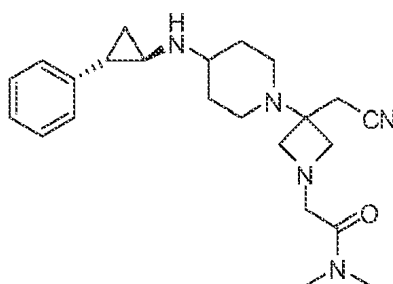
35 Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 72* con dihidrofurano-3(2H)-ona (J&W PharmLab, N° de cat. 10-0169) reemplazando a la 4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-ciclohexanona en el *Paso 1*. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C₂₃H₃₃N₄O (M+H)⁺: m/z = 381.3; encontrado 381.2.

Ejemplo 77

40

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

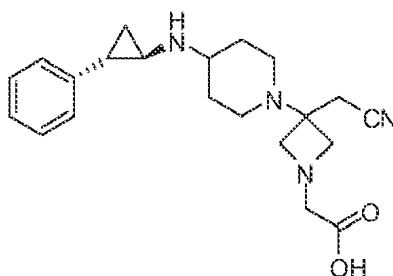
45



50

55 *Paso 1: ácido [3-(cianometil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidín-1-il]acético*

60



65

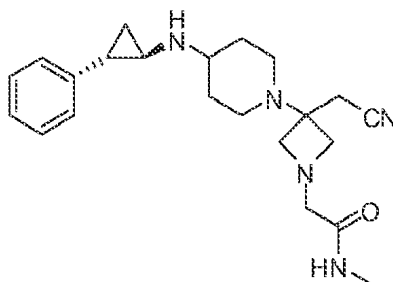
A la solución de N-{1-[3-(cianometil)azetidín-3-il]piperidín-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 58, Paso 4*: 150 mg, 0,37 mmol) y glicoxilato de etilo 5,0 M en tolueno (88 µl, 0,44 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se añadió ácido acético (62,9 µl, 1,11 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (160 mg, 0,74 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en THF (2 ml) y MeOH (2 ml), luego se añadió una solución de hidróxido de litio, monohidrato (46 mg, 1,1 mmol) en agua (1 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 40° C durante 2 h. La mezcla de la reacción se ajustó a pH = 4 con HCl (ac.), y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₂₁H₂₉N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 369.2; encontrado 369.2.

Paso 2: 2-(3-(cianometil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)piperidín-1-il)azetidín-1-il)-N,N-dimetilacetamida

Se añadió dimetilamina 2,0 M en THF (41 µl, 0,081 mmol) a una mezcla de ácido [3-(cianometil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)piperidín-1-il)azetidín-1-il]acético (20 mg, 0,05 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (29 mg, 0,065 mmol) en DMF (1 ml), seguido de trietilamina (20 µl, 0,2 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se ajustó a pH = 2 con TFA, y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₃H₃₄N₅O (M+H)⁺: m/z = 396.3; encontrado 396.2.

Ejemplo 78

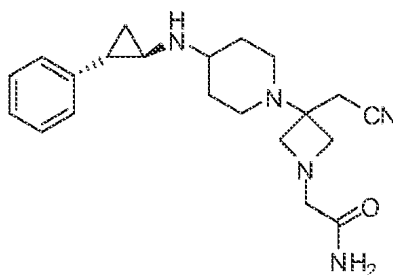
2-[3-(cianometil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)piperidín-1-il)azetidín-1-il]-N-metilacetamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 77* con metilamina reemplazando a la dimetilamina en el *Paso 2*. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₂H₃₂N₅O (M+H)⁺: m/z = 382.3; encontrado 382.2.

Ejemplo 79

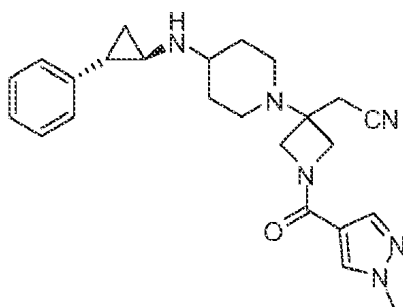
2-[3-(cianometil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)piperidín-1-il)azetidín-1-il]acetamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 77* con carbonato de amonio reemplazando a la dimetilamina en el *Paso 2*. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₁H₃₀N₅O (M+H)⁺: m/z = 368.2; encontrado 368.2.

Ejemplo 80

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



5

10

15

20

25

Se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (35 mg, 0,079 mmol) a una mezcla de N-{1-[3-(cianometil)azetidín-3-il]piperidín-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 58, Paso 4*: 25 mg, 0,061 mmol), ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (Aldrich, N° de cat. 682063: 9,9 mg, 0,079 mmol) en acetonitrilo (1,0 ml), seguido de trietilamina (25 μ l, 0,18 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en THF (1 ml) y MeOH (1 ml) y luego se añadió NaOH 2 N (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se acidificó con TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₄H₃₁N₆O (M+H)⁺: m/z = 419,3; encontrado 419,3. La sal de TFA del producto se neutralizó para obtener la forma de base libre del producto que se usó para obtener los datos de NMR. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.15 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.26 - 4.13 (m, 2H), 3.88 - 3.76 (m, 5H), 2.94 (s, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 3H), 1.84 - 1.70 (m, 3H), 1.34 - 1.20 (m, 2H), 0.99 - 0.89 (m, 2H).

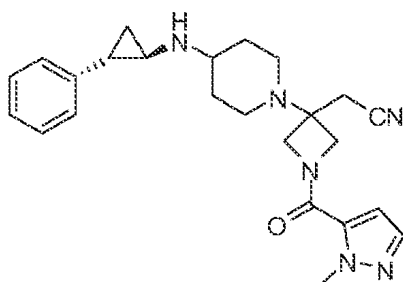
Ejemplo 81

[1-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]-3-(4-[[1-(R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidín-1-il)azetidín-3-il]acetónitrilo

30

35

40



45

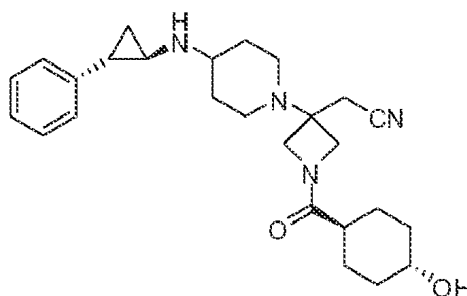
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 80* con ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico reemplazando al ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA LC-MS calculada para C₂₄H₃₁N₆O (M+H)⁺: m/z = 419,3; encontrado 419,3.

Ejemplo 82

[1-[(trans-4-hidroxiciclohexil)carbonil]-3-(4-[[1-(R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidín-1-il)azetidín-3-il]acetónitrilo

55

60



65

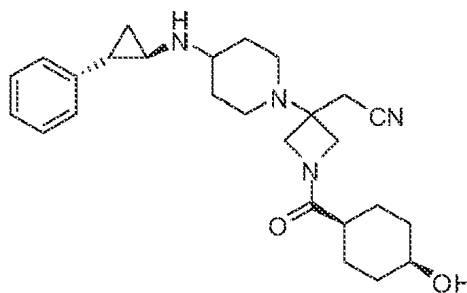
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 80* con ácido trans-4-

hidroxiciclohexanocarboxílico reemplazando al ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{26}H_{37}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 437.3; encontrado 437.3.

5 Ejemplo 83

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

10



15

20

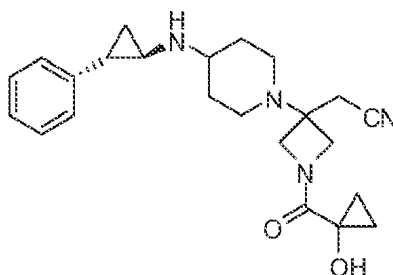
25

Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 80* con ácido cis-4-hidroxiciclohexanocarboxílico reemplazando al ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{26}H_{37}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 437.3; encontrado 437.3.

Ejemplo 84

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

30



35

40

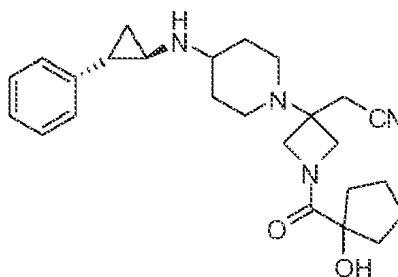
45

Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 80* con ácido 1-hidroxiciclopropanocarboxílico reemplazando al ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{31}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 395.2; encontrado 395.2.

Ejemplo 85

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

50

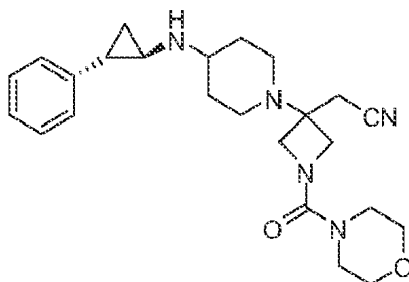


55

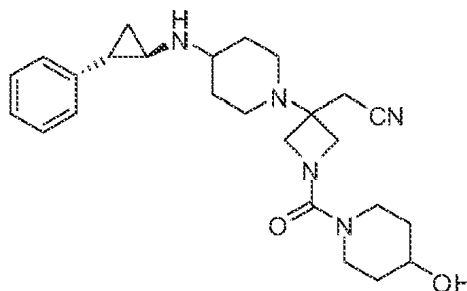
60

65

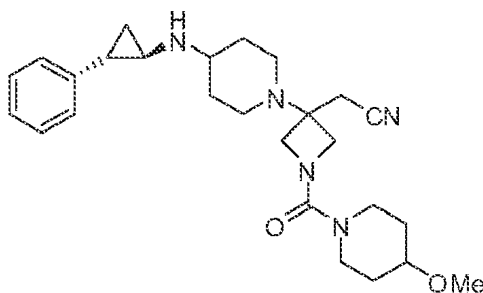
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 80* con ácido 1-hidroxiciclopentanocarboxílico reemplazando al ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{25}H_{35}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 423.3; encontrado 423.3.

Ejemplo 86**[1-(morfolin-4-ilcarbonil)-3-(4-[[1R,2S]-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo**

Se añadió fosgeno (15% en peso en tolueno, 80 μ l, 0,1 mmol) a una mezcla de N-{1-[3-(cianometil)azetidín-3-il] piperidín-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 58, Paso 4*: 30 mg, 0,08 mmol) y trietilamina (30 μ l, 0,2 mmol) en acetonitrilo (1 ml) a 0° C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución de morfolina (10 μ l, 0,11 mmol) y trietilamina (20 μ l, 0,2 mmol) en acetonitrilo (1 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se añadió NaOH 2N (1 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{34}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 424.3; encontrado 424.3.

Ejemplo 87**[1-[(4-hidroxipiperidín-1-il)carbonil]-3-(4-[[1R,2S]-2-fenilciclopropil]amino)piperidín-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo**

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 86* con 4-hidroxipiperidina reemplazando a la morfolina. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{25}H_{36}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 438.3; encontrado 438.3.

Ejemplo 88**[1-[(4-metoxipiperidín-1-il)carbonil]-3-(4-[[1R,2S]-2-fenilciclopropil]amino)piperidín-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo**

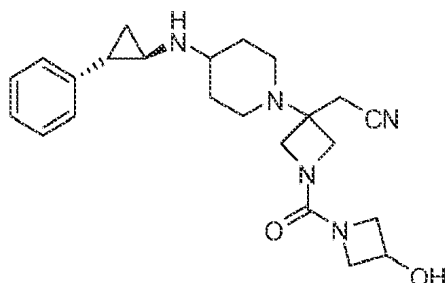
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 86* con 4-metoxipiperidina reemplazando a la morfolina. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{26}H_{38}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 452.3;

encontrado 452.3.

Ejemplo 89

5 **[1-[(3-hidroxiazetidín-1-il)carbonil]-3-(4-[[1R,2S]-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il]azetidín-3-il]acetónitrilo**

10



15

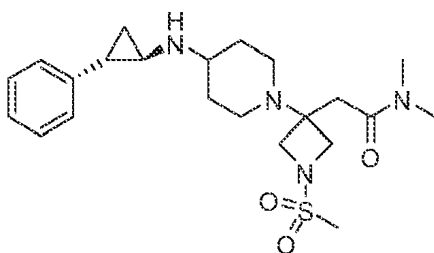
20 Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 86* con clorhidrato de azetidín-3-ol reemplazando a la morfolina. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{32}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 410.3; encontrado 410.3.

Ejemplo 90

25

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

30



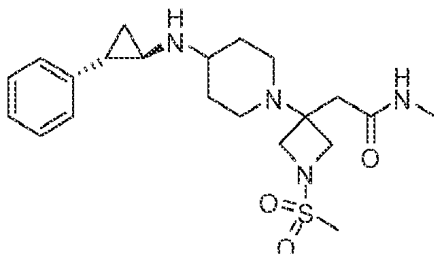
35

40 Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 70* con cloruro de metanosulfonilo reemplazando al cloruro de etanosulfonilo en el *Paso 5*. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{35}N_4O_3S$ (M+H)⁺: m/z = 435.2; encontrado 435.3.

Ejemplo 91

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

50



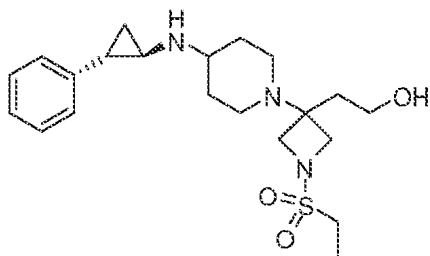
55

60 Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 70* con cloruro de metanosulfonilo reemplazando al cloruro de etanosulfonilo en el *Paso 5*; y metilamina reemplazando a la dimetilamina en el *Paso 7*. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{33}N_4O_3S$ (M+H)⁺: m/z = 421.2; encontrado 421.3.

Ejemplo 92

65 **2-[1-(etilsulfonil)-3-(4-[[1R,2S]-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il]azetidín-3-il]etanol**

5



10

15

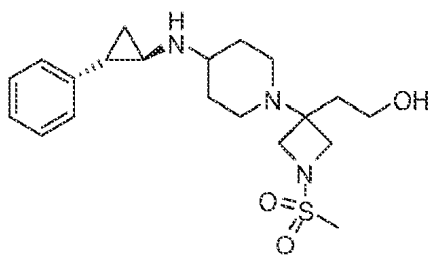
A la solución de bis (trifluoroacetato) de ácido [1-(etilsulfonyl)-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidina-3-il]acético (*Ejemplo 70, Paso 6*: 33 mg, 0,051 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) a 0° C se añadió gota a gota tetrahidroaluminato de litio 1,0 M en THF (300 µl, 0,30 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0° C durante 1,5 h, luego se neutralizó con 0,1 ml de agua, 0,1 ml de NaOH (15% en agua) y luego 0,3 ml de agua. La mezcla resultante se agitó a 0° C durante 10 minutos, luego se diluyó con THF y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA LC-MS calculada para $C_{21}H_{34}N_3O_3S$ (M+H)⁺: m/z = 408.2; encontrado 408.2.

20

Ejemplo 93

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

25



30

35

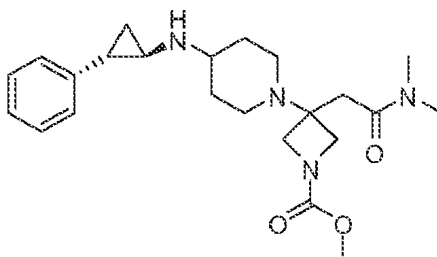
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 70* (Pasos 5, 6) y el *Ejemplo 92*; con cloruro de metanosulfonyl reemplazando el cloruro de etanosulfonyl en el *Ejemplo 70, Paso 5*. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{20}H_{32}N_3O_3S$ (M+H)⁺: m/z = 394.2; encontrado 394.2.

40

Ejemplo 94

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

45



50

55

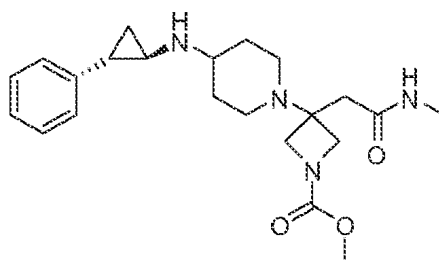
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 70* con cloroformiato de metilo reemplazando al cloruro de etanosulfonyl. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{35}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 415.3; encontrado 415.3.

60

Ejemplo 95

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

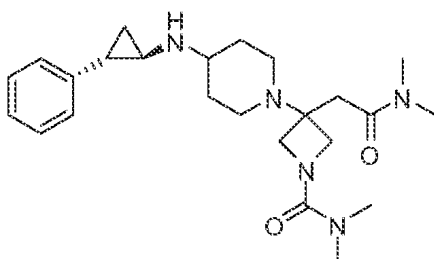
65



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 70* con metilamina reemplazando a la dimetilamina. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{33}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 401.3; encontrado 401.2.

Ejemplo 96

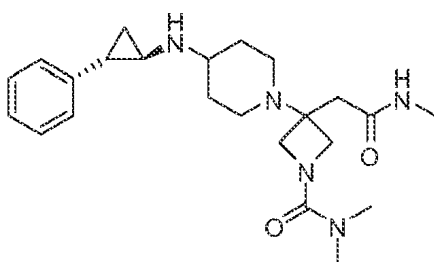
3-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-N,N-dimetil-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidina-1-carboxamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 70* con cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo reemplazando al cloruro de etanosulfonilo en el *Paso 5*. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{38}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 428.3; encontrado 428.3.

Ejemplo 97

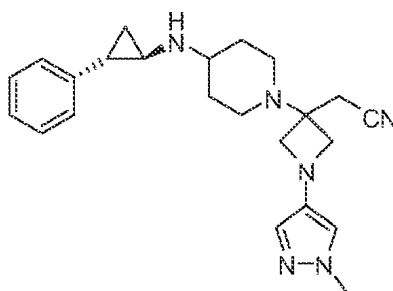
N,N-dimetil-3-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidina-1-carboxamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 70* con cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo reemplazando al cloruro de etanosulfonilo en el *Paso 5* y metilamina reemplazando a la dimetilamina en el *Paso 7*. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{36}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 414.3; encontrado 414.2.

Ejemplo 98

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



5

10

15

20

La mezcla de N-{1-[3-(cianometil)azetidín-3-il]piperidín-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 58, Paso 4*: 40 mg, 0,1 mmol), 4-bromo-1-metil-1H-pirazol (24 mg, 0,15 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (4 mg, 0,004 mmol), diciclohexilo(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (8,2 mg, 0,017 mmol) y carbonato de cesio (70. mg, 0,22 mmol) en tolueno (2 ml) se purgó con nitrógeno y luego se agitó a 110° C durante la noche. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (2 ml) y luego se añadió NaOH 2N (2 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₃H₃₁N₆ (M+H)⁺: m/z = 391.3; encontrado 391.2.

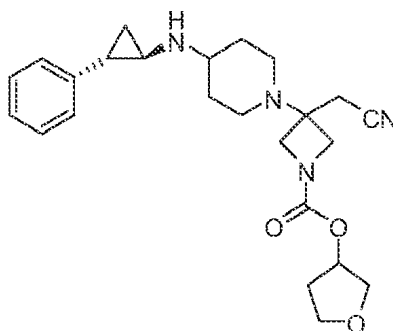
Ejemplo 99

25

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

de

30



35

40

45

50

A una mezcla de N-{1-[3-(cianometil)azetidín-3-il]piperidín-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 58, Paso 4*: 20 mg, 0,05 mmol) y trietilamina (20 µl, 0,14 mmol) en acetonitrilo (0,8 ml) se le añadió carbonato de 4-nitrofenil tetrahidrofurano-3-ilo (preparado como se describe en la WO 2010/108059: 16 mg, 0,063 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (1 ml) y luego se añadió NaOH 2 N (1 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₄H₃₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 425.3; encontrado 425.3

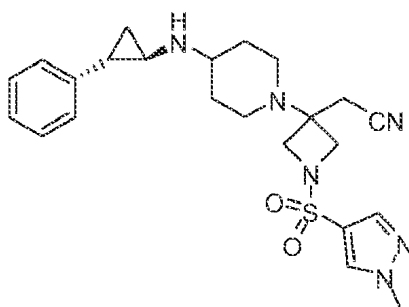
Ejemplo 100

55

[1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl]-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidín-1-il]azetidín-3-ilo]acetonitrilo

60

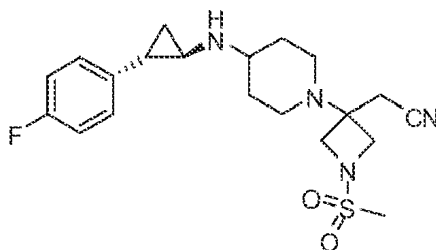
65



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 58* con cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilo reemplazando al del cloruro de metanosulfonilo en el *Paso 5*. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{31}N_6O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 455.2; encontrado 455.2.

Ejemplo 101

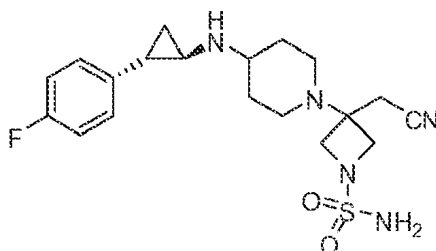
[3-(4-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)piperidin-1-il)-1-(metilsulfonil)azetidín-3-il]acetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 58* con (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina (Enamine, N° de cat. EN300-189082) reemplazando a la (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina en el *Paso 2*. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{20}H_{28}FN_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 407.2; encontrado 407.1.

Ejemplo 102

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

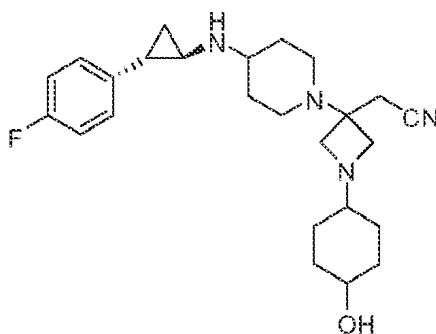


Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 65* con (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina (Enamine, N° de cat. EN300-189082) reemplazando a la (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{19}H_{27}FN_5O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 408.2; encontrado 408.1.

Ejemplo 103

[3-(4-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)piperidin-1-il)-1-(4-hidroxiciclohexil)azetidín-3-il]acetonitrilo (Isómero 1)

5



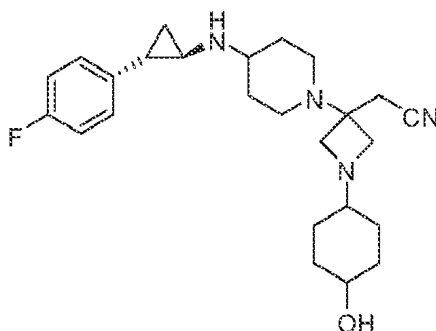
10

15 Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 72* con (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina (Enamine, N° de cat. EN300-189082) reemplazando a la (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para separar dos isómeros como sus sales de TFA respectivas. Un isómero fue asignado como *Ejemplo 103*. LC-MS calculada para $C_{25}H_{36}FN_4O$ (M+H)⁺: m/z = 427.3; encontrado 427.2.

20 **Ejemplo 104**

[3-(4-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino)piperidin-1-il)-1-(4-hidroxiciclohexil)azetidín-3-il]acetonitrilo (Isómero 2)

25



30

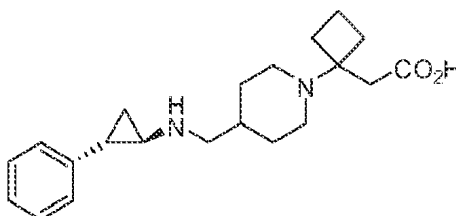
35

40 Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 72* con (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina (Enamine, N° de cat. EN300-189082) reemplazando a la (1R, 2S)-2-fenilciclopropanamina. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para separar dos isómeros como sus respectivas sales de TFA. El isómero dos fue asignado como *Ejemplo 104*. LC-MS calculada para $C_{25}H_{36}FN_4O$ (M+H)⁺: m/z = 427.3; encontrado 427.2.

45 **Ejemplo 105**

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

50

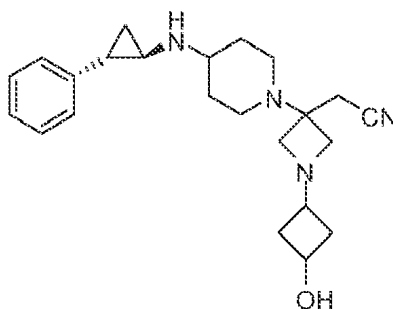


55

60 Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 55* con 1-boc-4-piperidinacarboxaldehído (Ark pharm, N° de cat. AK-21827) reemplazando al 4-formil-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo en el *Paso 1*. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA LC-MS calculada para $C_{21}H_{31}N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 343.2; encontrado 343.2.

65 **Ejemplo 106**

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



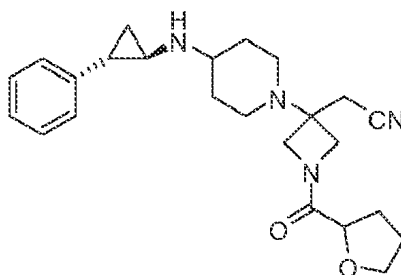
5

10

15 A la solución de N-{1-[3-(cianometil)azetidina-3-il]piperidina-4-il}-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-
 2-fenilciclopropil]acetamida (*Ejemplo 58, Paso 4*: 20 mg, 0,05 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se le añadió
 benzoato de 3-oxociclobutilo (19 mg, 0,098 mmol), seguido de ácido acético (8,4 μ l, 0,15 mmol). La mezcla
 resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (31 mg, 0,15
 20 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y luego se neutralizó con NaHCO_3
 acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se
 secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (1 ml)
 y luego se añadió NaOH 4N (1 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se
 purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA.
 LC-MS calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}$ (M+H)⁺: m/z = 381.3; encontrado 381.2.

25 **Ejemplo 107**

2-(3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)piperidina-1-il)-1-(tetrahidrofuran-2-carbonil)azetidina-3-il)acetonitrilo



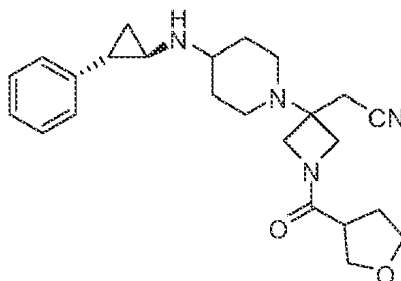
30

35

40 Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 80* con ácido tetrahidrofurano-
 2-carboxílico reemplazando al ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC
 preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada
 para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2$ (M+H)⁺: m/z = 409.3; encontrado 409.2.

45 **Ejemplo 108**

[3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)piperidina-1-il)-1-(tetrahidrofuran-3-ilcarbonil)azetidina-3-il]acetonitrilo

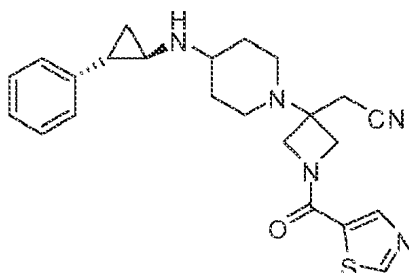


50

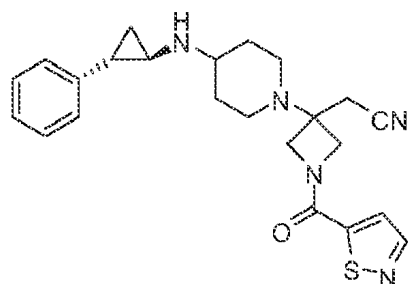
55

60 Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 80* con ácido tetrahidrofurano-
 3-carboxílico reemplazando al ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC
 preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada
 para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2$ (M+H)⁺: m/z = 409.3; encontrado 409.3.

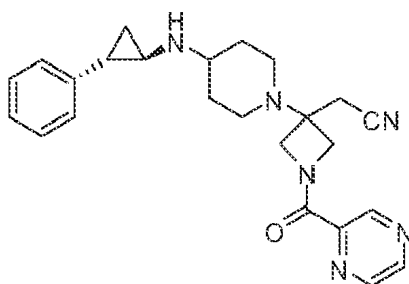
65

Ejemplo 109**[3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il]-1-(1,3-tiazol-5-ilcarbonil)azetidín-3-il]acetonitrilo**

Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 80* con ácido tiazol-5-carboxílico (AstaTech, N° de cat. 69866) reemplazando al ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{28}N_5OS$ (M+H)⁺: m/z = 422.2; encontrado 422.2.

Ejemplo 110**[1-(isotiazol-5-ilcarbonil)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo**

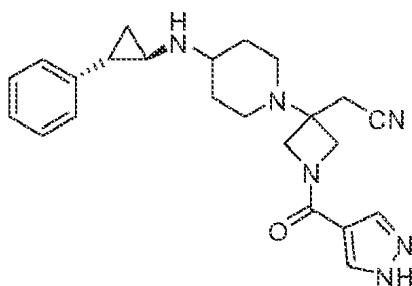
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 80* con ácido isotiazol-5-carboxílico (AstaTech, N° de cat. 62856) reemplazando *al ácido* 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{28}N_5OS$ (M+H)⁺: m/z = 422.2; encontrado 422.2.

Ejemplo 111**[3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il]-1-(pirazin-2-ilcarbonil)azetidín-3-il]acetonitrilo**

Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 80* con ácido 2-pirazinacarboxílico (Aldrich, N° de cat. P56100) reemplazando al ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{29}N_6O$ (M+H)⁺: m/z = 417.2; encontrado 417.2.

Ejemplo 112**[3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il]-1-(1H-pirazol-4-ilcarbonil)azetidín-3-il]acetonitrilo**

5



10

Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 80* con ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (Ark Pharm, N° de cat. AK-25877) reemplazando al ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{29}N_6O$ (M+H)⁺: m/z = 405.2; encontrado 405.3.

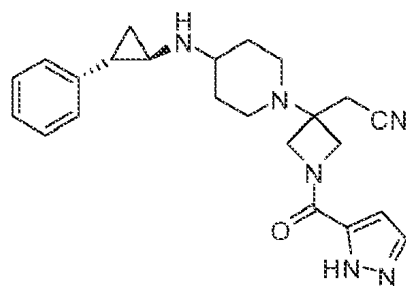
15

Ejemplo 113

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

20

25



30

Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 80* con ácido 1H-pirazol-5-carboxílico (Oakwood, N° de cat. 014533) reemplazando al ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{29}N_6O$ (M+H)⁺: m/z = 405.2; encontrado 405.2.

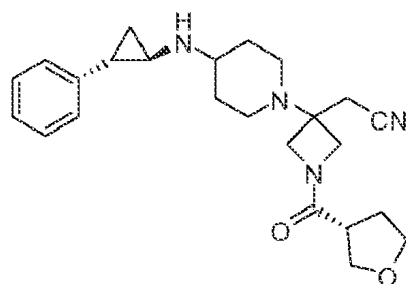
35

Ejemplo 114

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

40

45



50

Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 80* con ácido (R)-tetrahidrofuran-3-carboxílico (Aldrich, N° de cat. 712280) reemplazando al ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{33}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 409.3; encontrado 409.4.

55

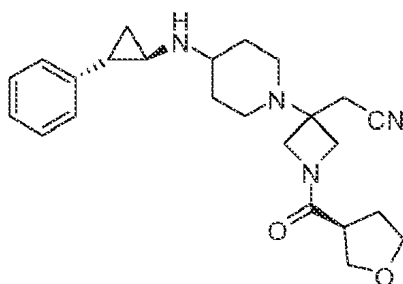
Ejemplo 115

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

60

65

5



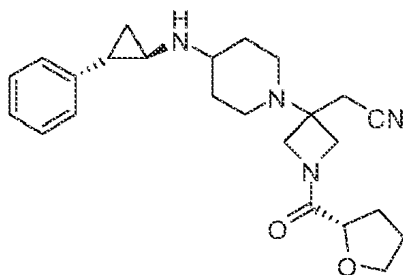
10

15 Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 80* con ácido (S)-tetrahydrofuran-3-carboxílico (Astech, N° de cat. 66517) reemplazando al ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{33}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 409.3; encontrado 409.3.

Ejemplo 116

20 **{3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il]-1-[(2S)-tetrahydrofurano-2-ilcarbonil]azetidín-3-il]acetonitrilo**

25



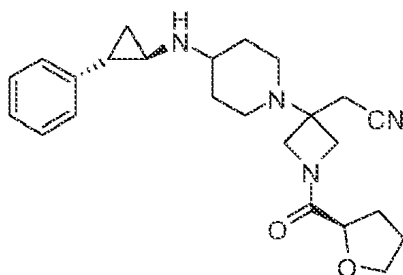
30

35 Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 80* con ácido (S)-2-tetrahydrofuroico (Aldrich, N° de cat. 527890) reemplazando al ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{33}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 409.3; encontrado 409.3.

Ejemplo 117

40 **{3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il]-1-[(2R)-tetrahydrofurano-2-ilcarbonil]azetidín-3-il]acetonitrilo**

45



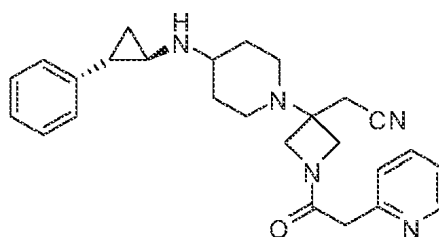
50

55 Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 80* con ácido (R)-2-tetrahydrofuroico (Aldrich, N° de cat. 479292) reemplazando al ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{33}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 409.3; encontrado 409.2.

Ejemplo 118

60 **[3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il]-1-(piridin-2-ilacetil)azetidín-3-il]acetonitrilo**

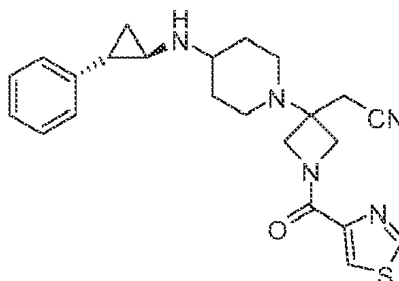
65



15 Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 80* con clorhidrato de ácido 2-piridilacético (Aldrich, N° de cat. P65606) reemplazando al ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{26}H_{32}N_5O$ (M+H)⁺: m/z = 430.3; encontrado 430.3.

Ejemplo 119

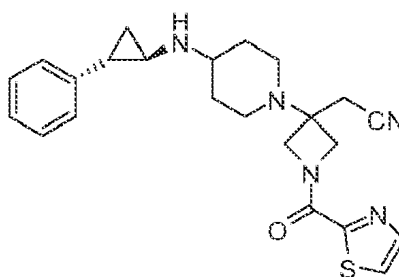
20 **[3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)-1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonil)azetidín-3-il]acetonitrilo**



35 Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 80* con ácido tiazol-4-carboxílico (Aldrich, N° de cat. 633658) reemplazando al ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{28}N_5OS$ (M+H)⁺: m/z = 422.2; encontrado 422.2.

Ejemplo 120

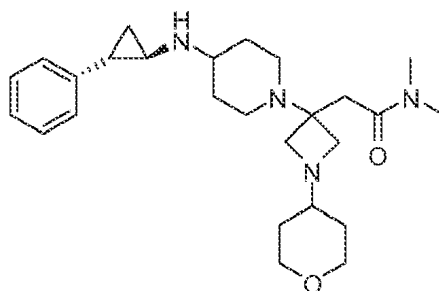
40 **[3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)-1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)azetidín-3-il]acetonitrilo**



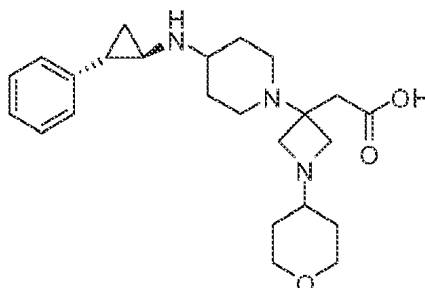
55 Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 80* con ácido tiazol-2-carboxílico (Ark Pharm, N° de cat. AK-21895) reemplazando al ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{28}N_5OS$ (M+H)⁺: m/z = 422.2; encontrado 422.2.

Ejemplo 121

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



Paso 1: ácido [3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)azetidín-3-il]acético



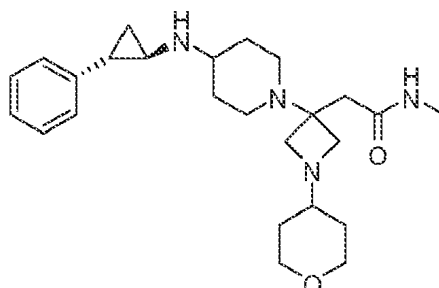
A una solución de (3-{4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil](trifluoroacetil)amino]piperidin-1-il]azetidín-3-il}acetato de metilo (*Ejemplo 70, Paso 4*: 150 mg, 0,29 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió tetrahidro-4H-piran-4-ona (Aldrich, Nº de cat. 198242: 100 µl, 1 mmol), seguido de ácido acético (100 µl, 2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (190 mg, 0,88 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml), luego se añadió hidróxido de sodio 2,0 M en agua (2 ml, 4 mmol), seguido de metanol (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA LC-MS calculada para C₂₄H₃₆N₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 414.3; encontrado 414.3.

Paso 2: *N,N*-dimetil-2-[3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)azetidín-3-il]acetamida

Se disolvió ácido [3-(4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)azetidín-3-il]acético (sal de TFA, 20 mg) en tetrahidrofurano (1 ml), luego se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (19 mg, 0,037 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (150 µl, 0,86 mmol) y dimetilamina 2,0 M en THF (80 µl, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₆H₄₁N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 441.3; encontrado 441.3.

Ejemplo 122

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

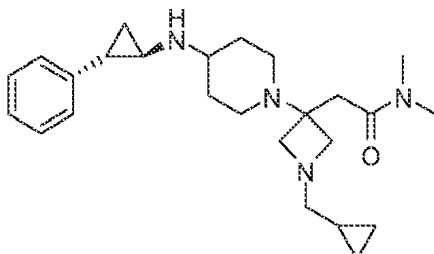


Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 121* con metilamina reemplazando a la dimetilamina en el *Paso 2*. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2,

acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{25}H_{39}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 427.3; encontrado 427.3.

Ejemplo 123

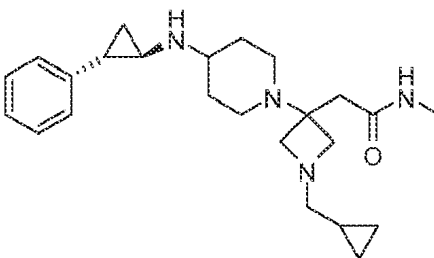
2-[1-(ciclopropilmetil)-3-(4-[[1R,2S]-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidín-3-il]-N,N-dimetilacetamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 121* con ciclopropanocarboxaldehído reemplazando a la tetrahidro-4H-piran-4-ona en el *Paso 1*. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{25}H_{39}N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 411.3; encontrado 411.4.

Ejemplo 124

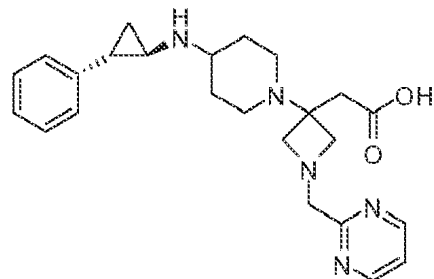
2-[1-(ciclopropilmetil)-3-(4-1[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidín-3-il]-N-metilacetamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 123* con metilamina reemplazando a la dimetilamina. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{37}N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 397.3; encontrado 397.3.

Ejemplo 125

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

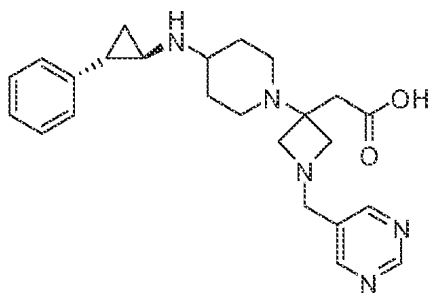


Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 121*, *Paso 1*, con pirimidina-2-carbaldehído (Synnovator, N° de cat. PB00379) reemplazando a la tetrahidro-4H-piran-4-ona. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{32}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 422.3; encontrado 422.2.

Ejemplo 126

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

5



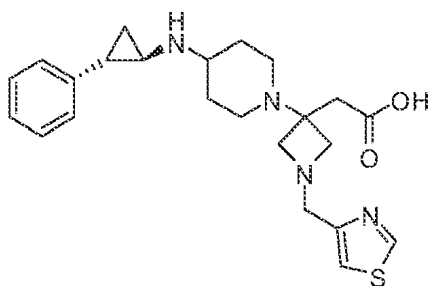
10

15 Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 121, Paso 1*, con pirimidina-5-carbaldehído (Matrix Scientific, N° de cat. 007321) reemplazando a la tetrahydro-4H-piran-4-ona. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{32}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 422.3; encontrado 422.2.

20 Ejemplo 127

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

25



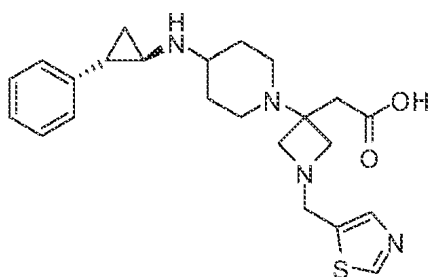
30

35 Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 121, Paso 1*, con tiazol-4-carboxaldehído (Aldrich, N° de cat. 681105) reemplazando a la tetrahydro-4H-piran-4-ona. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{31}N_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 427.2; encontrado 427.2.

40 Ejemplo 128

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

45



50

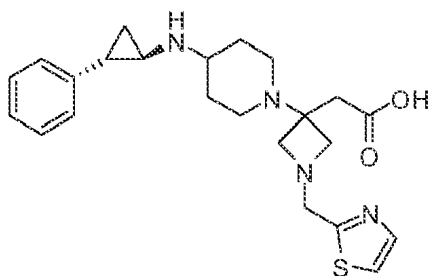
55 Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 121, Paso 1*, con tiazol-5-carboxaldehído (Aldrich, N° de cat. 658103) reemplazando a la tetrahydro-4H-piran-4-ona. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{31}N_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 427.2; encontrado 427.2.

60 Ejemplo 129

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

65

5



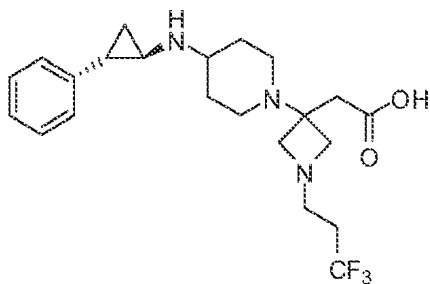
10

15 Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 121, Paso 1*, con tiazol-2-carboxaldehído (Aldrich, N° de cat. 422460) reemplazando a la tetrahydro-4H-piran-4-ona. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₃H₃₁N₄O₂S (M+H)⁺: m/z = 427.2; encontrado 427.2.

Ejemplo 130

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

25



30

35 Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 121, Paso 1*, con 3,3,3-trifluoropropanal (Alfa Aesar, N° de cat. H50472) reemplazando a la tetrahydro-4H-piran-4-ona. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₂H₃₁F₃N₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 426.2; encontrado 426.2.

Ejemplo A: ensayo bioquímico de histona desmetilasa LSD1

40 Se preincubaron ensayo de desmetilasa LANCE LSD1/KDM1A - 10 µl de enzima LSD-1 1 nM (ENZO BML-SE544-0050) en el tampón de ensayo (50 mM Tris, pH 7.5, 0,01% de Tween-20, NaCl 25 mM, DTT 5 mM) durante 1 hora a 25° C con 0,8 µl de compuesto/DMSO punteado en placas de poliestireno negras de 384 pocillos. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 10 µl de tampón de ensayo que contenía sustrato peptídico de histona H3 marcado con biotina 0,4 µM: ART-K(MeI)-QTARKSTGGKAPRKQLA-GGK (Biotina) SEQ ID NO:1 (AnaSpec64355) y se incubó durante 1 hora a 25° C. Las reacciones se detuvieron mediante la adición de 10 µl de tampón de detección 1X LANCE (PerkinElmer CR97-100) suplementado con el anticuerpo H3K4 Eu anti-no modificado 1,5 nM (PerkinElmer TRF0404) y Estreptavidina LANCE Ultra 225 nM (PerkinElmer TRF102) junto con tranilcipromina-HCl 0,9 mM (Millipore 616431). Después de detener las reacciones, las placas se incubaron durante 30 minutos y se leyeron en un lector de placas PHERAstar FS (BMG Labtech). Los compuestos que tienen un IC₅₀ de 1 µM o menos se consideraron activos. Los datos de IC₅₀ para los compuestos de ejemplo se proporcionan en la Tabla 1 (+ se refiere a IC₅₀ ≤ 100 nM; ++ se refiere a IC₅₀ > 100 nM y ≤ 500 nM).

55

60

Tabla 1

Ejemplo N°	IC ₅₀ (nM)
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+

(continuación)

	Ejemplo N°	IC₅₀ (nM)
5	8	+
	9	+
	10	+
	11	++
10	12	+
	13	+
	14	+
	15	+
15	16	+
	17	+
	18	+
	19	+
20	20	+
	21	+
	22	+
	23	+
25	24	+
	25	+
	26	+
	27	+
30	28	+
	29	+
	30	+
	31	++
35	32	+
	33	+
	34	+
	35	+
40	36	+
	37	+
	38	+
	39	+
45	40	+
	41	+
	42	+
50	43	+
	44	+
	45	+
	46	+
55	47	+
	48	+
	49	+
	50	+
60	51	+
	52	+
	53	+
	54	+
65	55	+

(continuación)

	Ejemplo N°	IC₅₀ (nM)
5	56	+
	57	+
	58	+
	59	+
10	60	+
	61	+
	62	+
	63	+
15	64	+
	65	+
	66	+
	67	+
20	68	+
	69	+
	70	+
	71	+
25	72	+
	73	+
	74	+
	75	+
30	76	+
	77	+
	78	+
	79	+
35	80	+
	81	+
	82	+
	83	+
40	84	+
	85	+
	86	+
45	87	+
	88	+
	89	+
	90	+
50	91	+
	92	+
	93	+
	94	+
55	95	+
	96	+
	97	+
	98	+
60	99	+
	100	+
	101	+
	102	+
65	103	+

(continuación)

	Ejemplo N°	IC ₅₀ (nM)
5	104	+
	105	+
	106	+
	107	+
	108	+
10	109	+
	110	+
	111	+
	112	+
15	113	+
	114	+
	115	+
	116	+
20	117	+
	118	+
	119	+
	120	+
25	121	+
	122	+
	123	+
	124	+
30	125	+
	126	+
	127	+
	128	+
35	129	+
	130	+

40 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Incyte Corporation

<120> CICLOPROPILAMINAS COMO INHIBIDORES DE LSD1

45

<130> 20443-0325WO1

<150> 61/939,458

<151> 2014-02-13

50

<150> 62/061,258

<151> 2014-10-18

<160> 1

55

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1

<211> 20

60

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> péptido sintético

65

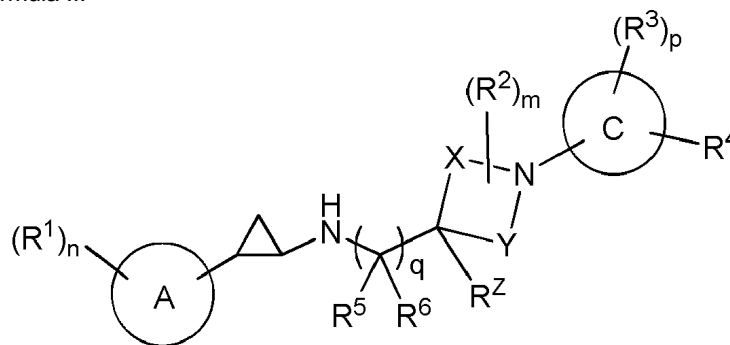
ES 2 750 956 T3

<400> 1

	Gln	Thr	Ala	Arg	Lys	Ser	Thr	Gly	Gly	Lys	Ala	Pro	Arg	Lys	Gln	Leu
	1				5					10					15	
5	Ala	Gly	Gly	Lys												
				20												
10																
15																
20																
25																
30																
35																
40																
45																
50																
55																
60																
65																

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

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

X es -CH₂- o -CH₂-CH₂-;

Y es -CH₂- o -CH₂-CH₂-;

en donde cada R² está sustituido en cualquier átomo de carbono que forma el anillo del anillo en la Fórmula II que contiene X e Y excepto el átomo de carbono que forma el anillo al que está unido R^Z;

el anillo C es heterocicloalquilo de 4-7 miembros monocíclico que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

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

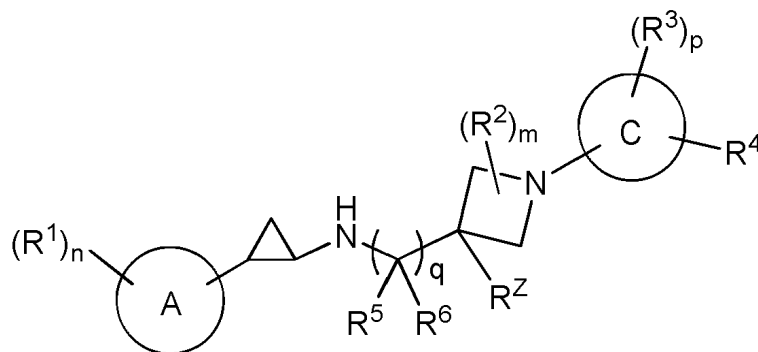
cada R² se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, CN, OR^{a1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente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

cada R³ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

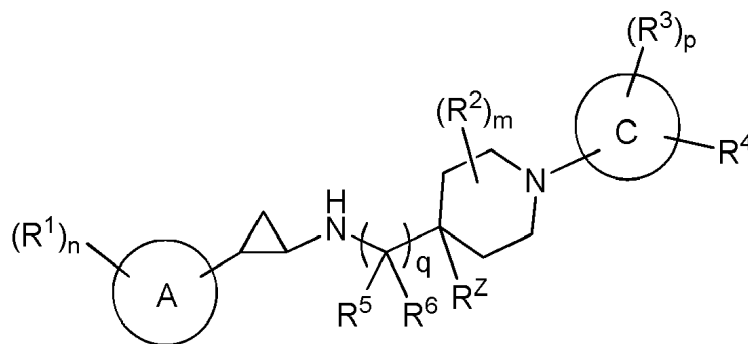
R⁴ es halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN,

$S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilo de 5 a 6 miembros, están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; o cualquier R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilo de 5 a 6 miembros, están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; cada R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; cada R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , y R^{d5} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} y alquino C_{2-4} , en donde dicho alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} y alquino C_{2-4} , está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ; y cada R^e , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} , R^{e4} , y R^{e5} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} y CN; m es 0, 1 o 2; n es 0, 1, 2 o 3; p es 0, 1, 2, 3; y q es 0, 1 o 2.

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



IIIa



IIIb

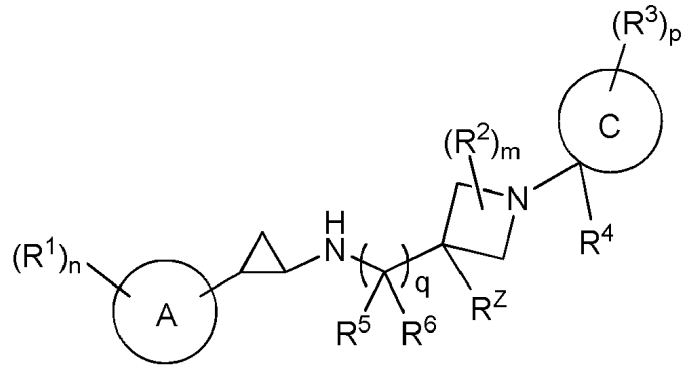
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^2 está sustituido en cualquier átomo de carbono que forma el anillo del anillo de azetidina representado en la en la Fórmula IIIa o el anillo de piperidina representado en la fórmula IIIb, excepto el átomo de carbono que forma el anillo al que está unido R^Z .

5 3. El compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la Fórmula IVa o IVb:

10

15

20



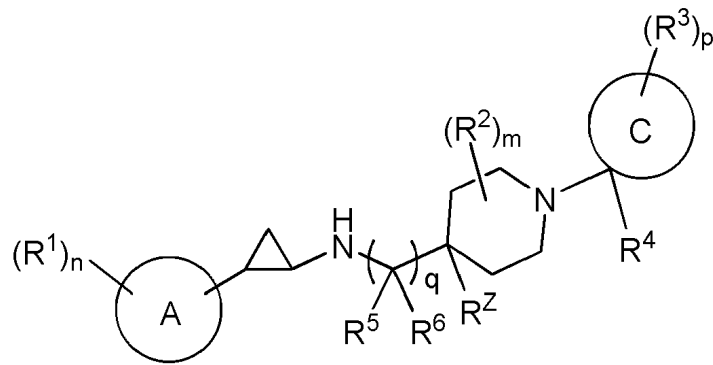
IVa

25

30

35

40



IVb.

4. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula Va o Vb:

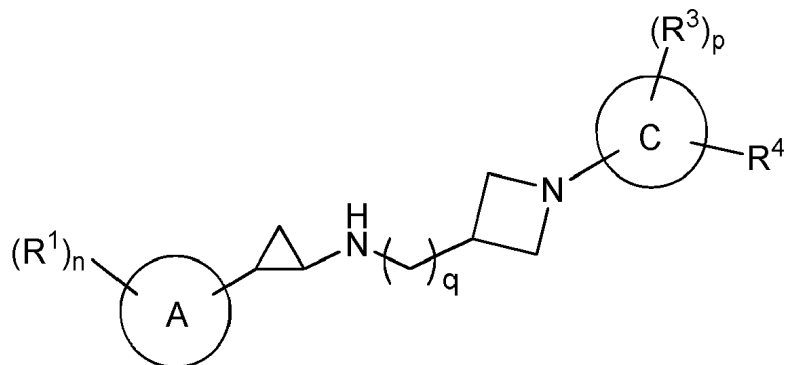
45

50

55

60

65

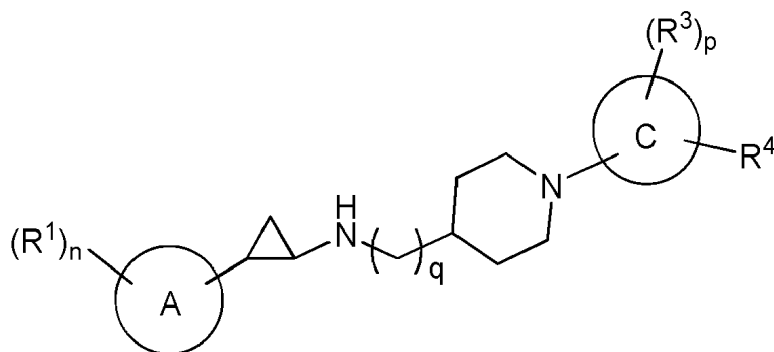


Va

5

10

15



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

(a) q es 0; o

(b) q es 1.

25

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

30

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

(a) n es 0; o

(b) n es 1.

35

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

(a) R¹ es halo; o

(b) R¹ es F.

40

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que tanto R⁵ como R⁶ son H.

45

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

(a) R⁴ es alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, o S(O)₂R^{b3}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}; ; o

(b) R⁴ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con CN, C(O)NR^{c3}R^{d3}, OR^{a3}, o C(O)OR^{a3}; o

(c) R⁴ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con CN, C(O)NR^{c3}R^{d3}, o C(O)OR^{a3}; o

(d) R⁴ es -CH₂-CN, -CH₂-C(=O)OH, -CH₂-C(=O)NH(CH₃), -CH₂-C(=O)N(CH₃)₂, o -CH₂CH₂OH.

55

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

60

(a) cada R³ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, , en donde dichos alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2},

65

S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2R^{d2}}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2R^{d2}}; o

(b) cada R³ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2R^{d2}}, C(O)OR^{a2}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2R^{d2}}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2R^{d2}}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2R^{d2}}, C(=NR^{e2})NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2R^{d2}}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2R^{d2}}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2R^{d2}}; o

(c) cada R³ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2R^{d2}}, C(O)OR^{a2}, y S(O)₂R^{b2}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2R^{d2}}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2R^{d2}}, C(=NR^{e2})NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2R^{d2}}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2R^{d2}}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2R^{d2}}..

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 5 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- (a) R^Z es H, alquilo C₁₋₄, o arilo C₆₋₁₀- alquilo C₁₋₄ -, en donde dichos alquilo C₁₋₄ y arilo C₆₋₁₀- alquilo C₁₋₄- están cada uno opcionalmente sustituidos por halo u OR^{a4}; o
 (b) R^Z es alquilo C₁₋₄; o
 (c) R^Z es alquilo C₁₋₄ sustituido con metoxi; o
 (d) R^Z es arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄- sustituido con flúor; o
 (e) R^Z es H, metilo, metoximetilo o 4-fluorofenilmetilo; o
 (f) R^Z es H.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- (a) p es 0; o
 (b) p es 1; o
 (c) p es 2.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 5 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 0.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una configuración *trans* con respecto al grupo ciclopropilo disustituido representado en la Fórmula II.

16. Un compuesto:

(a) seleccionado de:

- (1-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}ciclobutil)acetónitrilo;
 (1-metil-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidín-3-il)acetónitrilo;
 (3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidín-3-il)acetónitrilo;
 (1-bencil-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidín-3-il)acetónitrilo;
 Ácido 3-(3-(cianometil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidín-1-il)propanoico;
 (1-acetil-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidín-3-il)acetónitrilo;
 (1-benzoil-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidín-3-il)acetónitrilo;
 3-(cianometil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidín-1-carboxilato de metilo;
 (1-(metilsulfonil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidín-3-il)acetónitrilo;
 2-(3-(cianometil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidín-1-il)nicotinonitrilo;
 Ácido 3-ciano-4-(3-(cianometil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidín-1-il)benzoico;
 2-(3-(cianometil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidín-1-il)benzonitrilo;
 4-(3-(cianometil)-3-{4-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}azetidín-1-il)benzonitrilo;
 [1-(3-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil)azetidín-1-il]ciclobutil]acetónitrilo;
 (1'-(etilsulfonil)-3-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil)-1,3'-biazetidín-3'-il)acetónitrilo;
 [4-(3-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil)azetidín-1-il]piperidin-4-il]acetónitrilo;
 [1-metil-4-(3-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil)azetidín-1-il]piperidin-4-il]acetónitrilo;
 [1-acetil-4-(3-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil)azetidín-1-il]piperidin-4-il]acetónitrilo;
 [1-(4-fluorobenzoil)-4-(3-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil)azetidín-1-il]piperidin-4-il]acetónitrilo;
 [1-(metilsulfonil)-4-(3-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil)azetidín-1-il]piperidin-4-il]acetónitrilo;
 [4-(3-[(*trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil)azetidín-1-il]-1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il]acetónitrilo;

- 4-(cianometil)-4-(3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidina-1-il)piperidina-1-carboxilato de etilo;
 4-(cianometil)-N,N-dimetil-4-(3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidina-1-il)piperidina-1-carboxamida;
 4-(cianometil)-N-isopropil-4-(3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidina-1-il)piperidina-1-carboxamida;
 4-(cianometil)-N-(4-fluorofenil)-4-(3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidina-1-il)piperidina-1-
 5 carboxamida;
 (3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]-1,3'-biazetidina-3-il)acetoneitrilo;
 4-(3'-(cianometil)-3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]-1,3'-biazetidina-1'-il)-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-
 trifluoro-1-metiletil]benzamida;
 N-[[1-(1-Metilpiperidina-4-il)azetidina-3-il]metil]-*trans*-2-fenilciclopropanamina;
 10 *Trans*-2-fenil-N-[[1-(1-fenilpiperidina-4-il)azetidina-3-il]metil]ciclopropanamina;
 1-fenil-4-(3-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]azetidina-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 [1-(*e*Etilsulfonil)-3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-3-il]acetoneitrilo;
 [1-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-il)ciclobutil]acetoneitrilo;
 [3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-3-il]acetoneitrilo;
 15 [3-(3-(cianometil)-3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-1-il)nicotinonitrilo;
 4-[3-(cianometil)-3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-1-il]-2,5-difluoro-N-
 isopropilbenzamida;
 {3-(4-[[*(trans*-2-Fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-il)-1-[3-(trifluorometil)piridina-2-il]azetidina-3-
 20 il]acetoneitrilo;
 {3-(4-[[*(trans*-2-Fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-il)-1-[5-(trifluorometil)piridina-2-il]azetidina-3-
 il]acetoneitrilo;
 2-cloro-6-[3-(cianometil)-3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-1-il]benzonitrilo;
 2-[3-(cianometil)-3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-1-il]benzonitrilo;
 4-[3-(Cianometil)-3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-1-il]benzonitrilo;
 25 3-(cianometil)-3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-1-carboxilato demetilo;
 3-(cianometil)-N-(2,4-difluorofenil)-3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-1-
 carboxamida;
 N-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(cianometil)-3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-1-
 30 carboxamida;
 [1-(3,5-difluorobenzil)-3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-3-il]acetoneitrilo;
 [1-benzil-3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-3-il]acetoneitrilo;
 [1-(2-fluorobenzil)-3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-3-il]acetoneitrilo;
 [1-(3-fluorobenzil)-3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-3-il]acetoneitrilo;
 [1-(4-fluorobenzil)-3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-3-il]acetoneitrilo;
 35 [1-metil-3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-3-il]acetoneitrilo;
 Ácido [3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-3-il]acético;
 N-metil-2-(3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-3-il)acetamida; y
 N,N-dimetil-2-(3-(4-[[*(trans*-2-fenilciclopropil)amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-3-il)acetamida,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente; o
 40
- (b) seleccionado de:
- Ácido [1-(4-(4-fluorobencil)-4-[[*(1R,2S)*-2-fenilciclopropil]amino]metil]piperidina-1-il]ciclobutil]acético;
 Ácido [1-(4-(metoximetil)-4-[[*(1R,2S)*-2-fenilciclopropil]amino]metil]piperidina-1-il]ciclobutil]acético;
 45 Ácido [1-(4-metil-4-[[*(1R,2S)*-2-fenilciclopropil]amino]metil]piperidina-1-il]ciclobutil]acético;
 N,N-dimetil-2-[1-(4-metil-4-[[*(1R,2S)*-2-fenilciclopropil]amino]metil]piperidina-1-il]ciclobutil]acetamida;
 N-metil-2-[1-(4-metil-4-[[*(1R,2S)*-2-fenilciclopropil]amino]metil]piperidina-1-il]ciclobutil]acetamida;
 [1-(metilsulfonil)-3-(4-[[*(1R,2S)*-2-fenilciclopropil]amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-3-il]acetoneitrilo;
 [1-metil-3-(4-[[*(1R,2S)*-2-fenilciclopropil]amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-3-il]acetoneitrilo;
 50 [3-(4-[[*(1R,2S)*-2-fenilciclopropil]amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-3-il]acetoneitrilo;
 [3-(4-[[*(1S,2R)*-2-fenilciclopropil]amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-3-il]acetoneitrilo;
 [1-(etilsulfonil)-3-(4-[[*(1R,2S)*-2-fenilciclopropil]amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-3-il]acetoneitrilo;
 3-(cianometil)-N,N-dimetil-3-(4-[[*(1R,2S)*-2-fenilciclopropil]amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-1-sulfonamida;
 3-(cianometil)-N-metil-3-(4-[[*(1R,2S)*-2-fenilciclopropil]amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-1-sulfonamida;
 55 3-(cianometil)-3-(4-[[*(1R,2S)*-2-fenilciclopropil]amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-1-sulfonamida;
 Ácido [1-metil-3-(4-[[*(1R,2S)*-2-fenilciclopropil]amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-3-il]acético;
 Ácido [1-etil-3-(4-[[*(1R,2S)*-2-fenilciclopropil]amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-3-il]acético;
 N,N-dimetil-2-[1-(4-[[*(1R,2S)*-2-fenilciclopropil]amino]metil]piperidina-1-il]ciclobutil]acetamida;
 N-metil-2-[1-(4-[[*(1R,2S)*-2-fenilciclopropil]amino]metil]piperidina-1-il]ciclobutil]acetamida;
 60 2-[1-(etilsulfonil)-3-(4-[[*(1R,2S)*-2-fenilciclopropil]amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-3-il]-N,N-dimetilacetamida;
 2-[1-(etilsulfonil)-3-(4-[[*(1R,2S)*-2-fenilciclopropil]amino]metil]piperidina-1-il)azetidina-3-il]-N-metilacetamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente; o

(c)seleccionado de:

65

- 5 [1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-3-il]acetoni-
 [1-(2-hidroxietil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-3-il]acetoni-
 [1-(3-hidroxiciclobutil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-3-il]acetoni-
 [1-(cis-4-hidroxiciclohexil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-3-il]acetoni-
 [1-(isotiazol-5-ilcarbonil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-3-il]acetoni-
 [1-(morfolin-4-ilcarbonil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-3-il]acetoni-
 [1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-3-il]acetoni-
 [1-((1-hidroxiciclopropil)carbonil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-3-
 10 il]acetoni-
 [1-((1-hidroxiciclopropil)carbonil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-3-
 il]acetoni-
 [1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)carbonil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-3-
 ilo]acetoni-
 15 [1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-3-
 ilo]acetoni-
 [1-((1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-3-
 ilo]acetoni-
 [1-((3-hidroxiazetidina-1-il)carbonil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-3-
 20 il]acetoni-
 [1-((4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-3-
 il]acetoni-
 [1-((4-metoxipiperidin-1-il)carbonil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-3-
 il]acetoni-
 25 [1-((cis-4-hidroxiciclohexil)carbonil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-3-
 il]acetoni-
 [1-((trans-4-hidroxiciclohexil)carbonil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-3-
 il]acetoni-
 [3-(4-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino)piperidin-1-il)-1-(4-hidroxiciclohexil)azetidina-3-
 30 il]acetoni-
 [3-(4-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino)piperidin-1-il)-1-(metilsulfonil)azetidina-3-il]acetoni-
 [3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)-1-(1,3-tiazol-5-ilcarbonil)azetidina-3-il]acetoni-
 [3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)-1-(1H-pirazol-4-ilcarbonil)azetidina-3-il]acetoni-
 [3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)-1-(pirazin-2-ilcarbonil)azetidina-3-il]acetoni-
 35 [3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)azetidina-3-il]acetoni-
 [3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)azetidina-3-il]acetoni-
 [3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)-1-(tetrahidrofuran-3-ilcarbonil)azetidina-3-il]acetoni-
 Ácido {1-[4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)metil)piperidin-1-il]ciclobutil}acético;
 2-(3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)-1-(tetrahidrofuran-2-carbonil)azetidina-3-
 40 il]acetoni-
 2-(3-(cianometil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 2-[1-(etilsulfonil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-3-il]etanol;
 2-[1-(metilsulfonil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-3-il]etanol;
 2-[3-(cianometil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-1-il]acetamida;
 2-[3-(cianometil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-1-il]-N-metilacetamida;
 45 3-(cianometil)-3-(4-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-1-sulfonamida;
 3-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-N,N-dimetil-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-1-
 carboxamida;
 3-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-1-carboxilato
 50 de metilo;
 3-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de
 metilo;
 N,N-dimetil-2-(1-(metilsulfonil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-3-il)acetamida;
 N,N-dimetil-3-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-1-
 55 carboxamida;
 N-metil-2-[1-(metilsulfonil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-3-il]acetamida;
 tetrahidrofurano-3-il-3-(cianometil)-3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)azetidina-1-
 60 carboxilato;
 [3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)-1-(1H-pirazol-5-ilcarbonil)azetidina-3-il]acetoni-
 [3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)-1-(3R)-tetrahidrofurano-3-ilcarbonil]azetidina-3-
 il]acetoni-
 [3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)-1-(3S)-tetrahidrofurano-3-ilcarbonil]azetidina-3-
 il]acetoni-
 [3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)-1-(2S)-tetrahidrofurano-2-ilcarbonil]azetidina-3-
 il]acetoni-
 65 [3-(4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino)piperidin-1-il)-1-(2R)-tetrahidrofurano-2-ilcarbonil]azetidina-3-

- il}acetoneitrilo;
 [3-(4-[[1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(piridin-2-ilacetil)azetidín-3-il]acetoneitrilo;
 [3-(4-[[1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonil)azetidín-3-il]acetoneitrilo;
 [3-(4-[[1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)azetidín-3-il]acetoneitrilo;
 N,N-dimetil-2-[3-(4-[[1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)azetidín-3-il]acetamida;
 N-metil-2-[3-(4-[[1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)azetidín-3-il]acetamida;
 2-[1-(ciclopropilmetil)-3-(4-[[1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidín-3-il]-N,N-dimetilacetamida;
 2-[1-(ciclopropilmetil)-3-(4-[[1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidín-3-il]-N-metilacetamida;
 Ácido [3-(4-[[1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(pirimidín-2-ilmetil)azetidín-3-il]acético;
 Ácido [3-(4-[[1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(pirimidín-5-ilmetil)azetidín-3-il]acético;
 Ácido [3-(4-[[1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)azetidín-3-il]acético;
 Ácido [3-(4-[[1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(1,3-tiazol-5-ilmetil)azetidín-3-il]acético;
 Ácido [3-(4-[[1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)azetidín-3-il]acético; y
 Ácido [3-(4-[[1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)azetidín-3-il]acético,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.
17. El compuesto de la reivindicación 1 que es 3-(cianometil)-3-(4-[[1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidina-1-sulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
18. El compuesto de la reivindicación 1 que es 3-(cianometil)-3-(4-[[1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidina-1-sulfonamida.
19. El compuesto de la reivindicación 1, que es [1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbonil]-3-(4-[[1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidín-3-il]acetoneitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
20. El compuesto de la reivindicación 1, que es [1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbonil]-3-(4-[[1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino]piperidin-1-il)azetidín-3-il]acetoneitrilo.
21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.
22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 18 y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.
23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.
24. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 20 y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.
25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.
26. Un método para inhibir LSD1 *in vitro* que comprende poner en contacto un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con dicha LSD1.
27. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, en donde dicha enfermedad es cáncer.
28. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 27 en donde dicho cáncer es:
- (a) un cáncer hematológico; o
 (b) un sarcoma, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer del tracto genitourinario, cáncer de hígado, cáncer de hueso, cáncer del sistema nervioso, cáncer ginecológico o cáncer de piel; o
 (c) un cáncer hematológico que se selecciona entre leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), linfoma de células B grandes difuso (DLBCL), linfoma de células del manto, linfoma no de Hodgkin, linfoma de Hodgkin, mielofibrosis primaria (PMF), policitemia vera (PV), trombocitosis esencial (ET), síndrome de mielodisplasia (MDS) o mieloma múltiple.
29. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, en donde dicha enfermedad es una enfermedad viral o una beta-globinopatía.