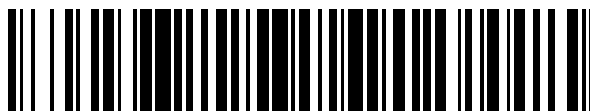


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 261**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06	(2006.01)	A61K 31/501	(2006.01)
A61K 31/397	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
A61K 31/438	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
A61K 31/4427	(2006.01)	C07D 471/10	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)	C07D 205/04	(2006.01)
A61K 31/445	(2006.01)		
A61K 31/4468	(2006.01)		
A61K 31/454	(2006.01)		
A61K 31/4545	(2006.01)		
A61K 31/496	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.02.2015 PCT/US2015/015706**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2015 WO15123465**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2015 E 15706634 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019 EP 3105218**

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

30 Prioridad:

13.02.2014 US 201461939488 P
08.10.2014 US 201462061283 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.05.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 760 261 T3

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

DESCRIPCIÓN

Ciclopropilaminas como inhibidores de LSD1

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a inhibidores de enzimas, desmetilasa que selectivamente modulan, y usos de las mismas. Las 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

[0002] Las modificaciones epigenéticas pueden afectar la variación genética pero, cuando están desreguladas, también pueden contribuir al desarrollo de diversas enfermedades (Portela, A. y M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol*, 2010. 28 (10): p. 1057-68; Lund, AH y M. van Lohuizen, Epigenetics and cancer, *Genes Dev*, 2004. 18 (19): p. 2315-35). Recientemente, estudios profundos de genómica del cáncer han descubierto que muchos genes reguladores epigenéticos a menudo están mutados o su propia expresión es anormal en una variedad de cánceres (Dawson, MA 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.

[0003] Una enzima particular que está asociada 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). Se compone de tres dominios principales: el SWIRM N-terminal que funciona en la orientación de nucleosomas, el dominio de la torre que participa en la interacción proteína-proteína, como el corepresor transcripcional, el correpresor del factor de transcripción silenciador RE1 (CoREST) y, por último, el dominio catalítico terminal Ccuya secuencia y estructura comparten homología con las monoamina oxidasas dependientes del dinucleótido de la flavina (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 EE.UU.*, 2006. 103(38): p. 13956-61). 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 cree que las especificidades del sustrato son distintas con una superposición relativamente pequeña. Las reacciones enzimáticas de LSD1 y LSD2 dependen del proceso redox de FAD y se cree que el requisito de un nitrógeno protonado en la lisina metilada limita la actividad de LSD1/2 a mono y di-metilado en la posición de 4 o 9 de histona 3 (H3K4 o H3K9). Estos mecanismos diferencian el LSD1/2 de otras familias de histonas desmetilasa (es decir, la familia que contiene el dominio Jumonji) que pueden desmetilar lisinas mono, di y tri-metiladas a través de reacciones dependientes de alfa-cetoglutarato (Kooistra, SM y K. Helin, Molecular mechanisms and potential functions of histone demethylases. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012. 13(5): p. 297-311; Mosammamparast, N. and Y. Shi, Reversal of histone methylation: biochemical and molecular mechanisms of histone demethylases. *Annu Rev Biochem*, 2010. 79: p. 155-79).

[0004] Las marcas de histonas metiladas en K3K4 y H3K9 están generalmente acopladas con activación y represión transcripcional, respectivamente. Como parte de los complejos corepresores (p. ej., CoREST), se ha informado que LSD1 desmetila H3K4 y reprime la transcripción, mientras que LSD1, en el complejo receptor de hormonas nucleares (p. ej., Receptor de andrógenos), puede desmetilar H3K9 para activar la expresión génica (Metzger, E., et al., LSD1 demethylates repressive histone marks to promote androgen-receptor-dependent transcription. *Nature*, 2005. 437(7057): p. 436-9; Kahl, P., et al., Androgen receptor coactivators lysine-specific histone demethylase 1 and four and a half LIM domain protein 2 predict risk of prostate cancer recurrence. *Cancer Res*, 2006. 66(23): p. 11341-7). Esto sugiere que la especificidad del sustrato de LSD1 puede determinarse por factores asociados, regulando así expresiones genéticas alternativas de una manera dependiente del contexto. Además de las proteínas histonas, el LSD1 puede desmetilar las proteínas que no son histonas. Estos incluyen p53 (Huang, J., et al., p53 is regulated by the lysine demethylase LSD1. *Nature*, 2007. 449(7158): p. 105-8.), E2F (Kontaki, H. and I. Talianidis, Lysine methylation regulates E2F1-induced cell death. *Mol Cell*, 2010. 39(1): p. 152-60), STAT3 (Yang, J., et al., Reversible methylation of promoter-bound STAT3 by histone-modifying enzymes. *Proc Natl Acad Sci EE.UU.*, 2010. 107(50): p. 21499-504), Tat (Sakane, N., et al., Activation of HIV transcription by the viral Tat protein requires a demethylation step mediated by lysine-specific demethylase 1 (LSD1/KDM1). *PLoS Pathog*, 2011. 7(8): p. e1002184), y subunidad objetivo miosina fosfatasa 1 (MYPT1) (Cho, H.S., et al., Demethylation of RB regulator MYPT1 by histone demethylase LSD1 promotes cell cycle progression in cancer cells. *Cancer Res*, 2011. 71(3): p. 655-60). Las listas de sustratos no histónicos están creciendo con avances técnicos en estudios de proteómica funcional. Estos sugieren roles

65

oncogénicos adicionales de LSD1 más allá en la regulación de la remodelación de la cromatina. LSD1 también se asocia con otros reguladores epigenéticos, como la ADN metiltransferasa 1 (DNMT1) (Wang, J., et al., The lysine demethylase LSD1 (KDM1) is required for maintenance of global DNA methylation. *Nat Genet*, 2009. 41(1): p. 125-9) y complejos de histona desacetilasas (HDAC) (Hakimi, M.A., et al., A core-BRAF35 complex containing histone deacetylase mediates repression of neuronal-specific genes. *Proc Natl Acad Sci EE.UU.*, 2002. 99(11): p. 7420-5; Lee, M.G., et al., Functional interplay between histone demethylase and deacetylase enzymes. *Mol Cell Biol*, 2006. 26(17): p. 6395-402; You, A., et al., CoREST is an integral component of the CoREST- human histone deacetylase complex. *Proc Natl Acad Sci EE.UU.*, 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., Inhibition of LSD1 sensitizes glioblastoma cells to histone deacetylase inhibitors. *Neuro Oncol*, 2011. 13(8): p. 894-903; Han, H., et al., Synergistic re-activation of epigenetically silenced genes by combinatorial inhibition of DNMTs and LSD1 in cancer cells. *PLoS One*, 2013. 8(9): p. e75136).

[0005] LSD1 ha informado de contribuir a una variedad de procesos biológicos, incluyendo la proliferación celular, la transición epithelialmesenchymal (EMT), y biología de células madre (tanto de células madre embrionarias y células madre de cáncer) o auto-renovación y la transformación celular de las 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., Histone demethylase LSD1 regulates neural stem cell proliferation. *Mol Cell Biol*, 2010. 30(8): p. 1997-2005; Adamo, A., M.J. Barrero, and 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., LSD1 regulates the balance between self-renewal and differentiation in human embryonic stem cells. *Nat Cell Biol*, 2011. 13(6): p. 652-9). En particular, las células madre cancerosas o las células iniciadoras de cáncer tienen algunas propiedades pluripotentes de células madre 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. and C. Blanpain, Unravelling cancer stem cell potential. *Nat Rev Cancer*, 2013. 13(10): p. 727-38). Se informó que LSD1 mantiene un fenotipo de células madre iniciadoras de tumores o cáncer indiferenciado en un espectro de cánceres (Zhang, X., et al., Pluripotent Stem Cell Protein Sox2 Confers Sensitivity to LSD1 Inhibition in Cancer Cells. *Cell Rep*, 2013. 5(2): p. 445-57; Wang, J., et al., Novel histone demethylase LSD1 inhibitors selectively target cancer cells with pluripotent stem cell properties. *Cancer Res*, 2011. 71(23): p. 7238-49). Las leucemias mieloides agudas (AML) 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 que incluyen matrices de expresión génica e inmunoprecipitación de cromatina con secuenciación de próxima generación (ChIP-Seq) reveló que LSD1 puede regular un subconjunto de genes involucrados en múltiples programas oncogénicos para mantener LSC (Harris, W.J., et al., The histone demethylase KDM1A sustains the oncogenic potential of MLL-AF9 leukemia stem cells. *Cancer Cell*, 2012. 21(4): p. 473-87; Schenk, T., et al., Inhibition of the LSD1 (K-DM1A) demethylase reactivates the all-transretinoic acid differentiation pathway in acute myeloid leukemia. *Nat Med*, 2012. 18(4): p. 605-11). Estos hallazgos sugieren un beneficio terapéutico potencial de los inhibidores de LSD1 dirigidos a cánceres que tienen propiedades de células madre, como las AML.

[0006] La sobreexpresión de LSD1 se observa con frecuencia en muchos tipos de cánceres, que incluyen cáncer de vejiga, NSCLC, carcinomas de mama, cáncer de ovario, glioma, cáncer colorrectal, sarcoma que incluye condrosarcoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma y rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, cáncer de próstata, esófago. carcinoma de células escamosas y carcinoma papilar de tiroides. En particular, los estudios encontraron que la sobreexpresión de LSD1 se asoció significativamente con cánceres clínicamente agresivos, p. ej., cáncer de próstata recurrente, NSCLC, glioma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de ovario, carcinoma de células escamosas esofágicas y neuroblastoma. En estos estudios, la eliminación de la expresión de LSD1 o el tratamiento con pequeños inhibidores moleculares de LSD1 dieron como resultado una disminución de la proliferación de células cancerosas y/o la inducción de apoptosis. Ver, p. ej., Hayami, S., et al., Overexpression of LSD1 contributes to human carcinogenesis through chromatin regulation in various cancers. *Int J Cancer*, 2011. 128(3): p. 574-86; Lv, T., et al., Over-expression of LSD1 promotes proliferation, migration and invasion in non-small cell lung cancer. *PLoS One*, 2012. 7(4): p. e35065; Serce, N., et al., Elevated expression of LSD1 (Lysine-specific demethylase 1) during tumour progression from pre-invasive to invasive ductal carcinoma of the breast. *BMC Clin Pathol*, 2012. 12: p. 13; Lim, S., et al., Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) is highly expressed in ER-negative breast cancers and a biomarker predicting aggressive biology. *Carcinogenesis*, 2010. 31(3): p. 512-20; Konovalov, S. and 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., KDM1 is a novel therapeutic target for the treatment of gliomas. *Oncotarget*, 2013. 4(1): p. 18-28; Ding, J., et al., LSD1-mediated epigenetic modification contributes to proliferation and metastasis of colon cancer. *Br J Cancer*, 2013. 109(4): p. 994-1003; Bennani-Baiti, I.M., et al., Lysine-specific demethylase 1 (LSD1/KDM1A/AOF2/BHC110) is expressed and is an epigenetic drug target in chondrosarcoma, Ewing's sarcoma, osteosarcoma, and rhabdomyosarcoma. *Hum Pathol*, 2012. 43(8): p. 1300-7; Schulte, J.H., et al., Lysine-specific demethylase 1 is strongly expressed in poorly differentiated neuroblastoma: implications for therapy. *Cancer Res*, 2009. 69(5): p. 2065-71; Crea, F., et 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., High expression

of lysine-specific demethylase 1 correlates with poor prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013. 437(2): p. 192-8; Kong, L., et al., Immunohistochemical expression of RBP2 and LSD1 in papillary thyroid carcinoma. *Rom J Morphol Embryol*, 2013. 54(3): p. 499-503.

5 **[0007]** Recientemente, se informó que la inducción de la expresión de CD86 mediante la inhibición de la actividad de LSD1 (Lynch, J.T., et al., CD86 expression as a surrogate cellular biomarker for pharmacological inhibition of the histone demethylase lysine-specific demethylase 1. *Anal Biochem*, 2013. 442(1): p. 104-6). La expresión de CD86 es un marcador de maduración de las células dendríticas (DC) que están involucradas en la respuesta inmune antitumoral. En particular, CD86 funciona como un factor coestimulador para activar la proliferación de células T (Greaves, P. and J.G. Gribben, The role of B7 family molecules in hematologic malignancy. *Blood*, 2013. 121(5): p. 734-44; Chen, L. and D.B. Flies, Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol*, 2013. 13(4): p. 227-42).

15 **[0008]** Además de jugar 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, el LSD1 funciona como un coactivador para inducir la expresión génica de los genes tempranos virales inmediatos de varios tipos de virus del herpes, incluido el virus del herpes simple (VHS), el virus de la varicela zóster (VZV) y el citomegalovirus humano β -herpesvirus (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., Inhibition of the histone demethylase LSD1 blocks alpha-herpesvirus lytic replication and reactivation from latency. *Nat Med*, 2009. 15(11): p. 1312-7). En este contexto, un inhibidor de LSD1 mostró actividad antiviral al bloquear la replicación viral y alterar la expresión génica asociada al virus.

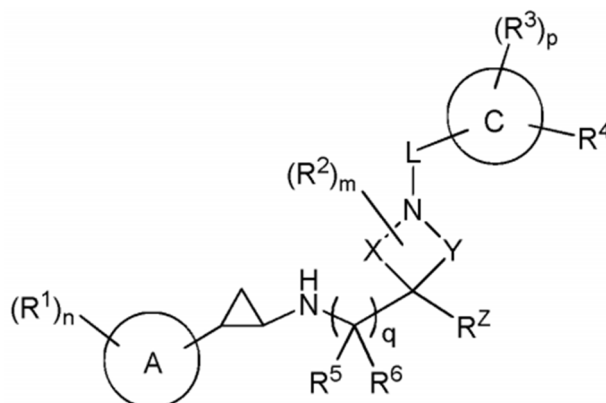
25 **[0009]** Estudios recientes también han demostrado que la inhibición de la LSD1 ya sea por agotamiento genético o farmacológico intervención aumentó la expresión del gen de la globina fetal en las células eritroides (Shi, L., et al., Lysine-specific demethylase 1 is a therapeutic target for fetal hemoglobin induction. *Nat Med*, 2013. 19(3): p. 291-4; Xu, J., et al., Corepressor-dependent silencing of fetal hemoglobin expression by BCL11A. *Proc Natl Acad Sci EE.UU.*, 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 β -talasemia y la enfermedad de células falciformes donde la producción de β -globina normal, un componente de la hemoglobina adulta, se ve afectada (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 utilizadas clínicamente, como la hidroxiurea o la azacitidina. Estos agentes pueden actuar, al menos en parte, aumentando la expresión del gen de la γ -globina a través de diferentes mecanismos.

35 **[0010]** El documento WO2012/135113 A2 describe el uso de compuestos que son derivados de ciclopropilamina para la modulación, en particular la inhibición de la actividad de la desmetilasa 1 específica de lisina (LSD1).

40 **[0011]** En resumen, la LSD1 contribuye al desarrollo de tumores mediante la alteración de las marcas epigenéticas en las histonas y no histonas proteínas. Los datos acumulados han validado que el agotamiento genético o la intervención farmacológica de LSD1 normaliza las expresiones genéticas alteradas, lo que induce programas de diferenciación en tipos de células maduras, disminuye la proliferación celular y promueve la apoptosis en las células cancerosas. Por lo tanto, los inhibidores de LSD1 solos o en combinación con fármacos terapéuticos establecidos serían efectivos para tratar las enfermedades asociadas con la actividad de LSD1.

SUMARIO DE LA INVENCION

50 **[0012]** La presente invención se refiere a, entre otras cosas, un compuesto de Fórmula II:



II

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

5 [0013] La presente invención se dirige además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0014] La presente invención se dirige además a un método de inhibición de LSD1 comprende poner en contacto *in vitro* la LSD1 con un compuesto de Fórmula II.

10 [0015] La presente invención se dirige además a un compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de una enfermedad LSD 1 mediada por, que es el cáncer, una enfermedad viral o un beta-globinopathy, en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula II.

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA

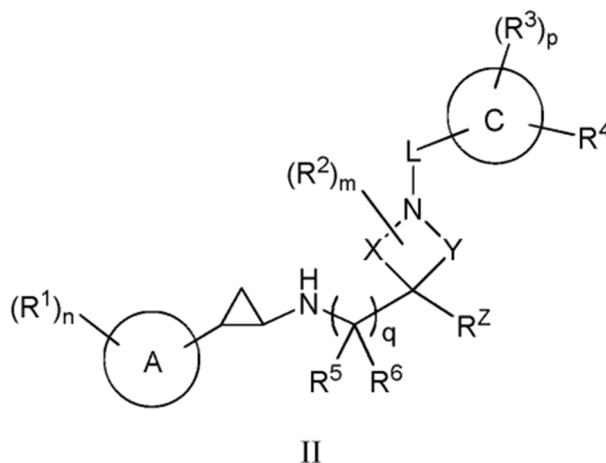
[0016] La presente invención proporciona, entre otras cosas, LSD 1 inhibidora de compuestos tal como un compuesto de fórmula II:

20

25

30

35



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

40

X es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$;

Y es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$;

cada R^2 está sustituido en cualquier átomo de carbono formador de anillo del anillo en la Fórmula II que contiene X e Y, excepto el átomo de carbono formador de anillo al que está unido R^Z ;

45

el anillo A es C_{6-10} arilo 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 C_{3-7} cicloalquilo;

L es C_{1-4} alquilenilo, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7-$, O, NR^7 , $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})-$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7-$;

50

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

55

R^Z es halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueniilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo-, (heterocicloalquilo 4-10 de miembros)- C_{1-4} alquilo-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ o $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6}

65

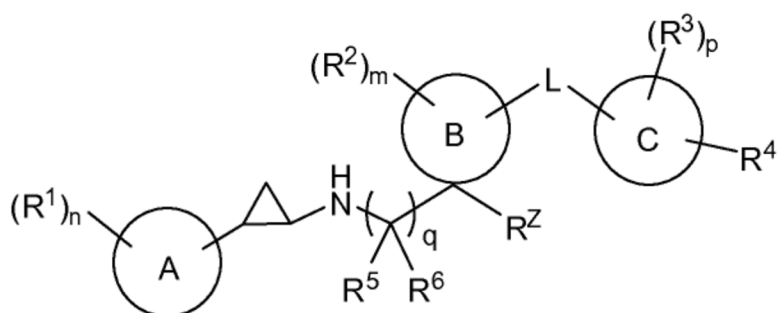
- alqueno, C₂₋₆ alqueno, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};
- cada R² se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, CN, OR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 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}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, 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}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5};
- cada R³ se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, O-C(O)R^{b2}, O-C(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 dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alqueno, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo 1-4 alquilo-, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo - 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^{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, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, 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} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alqueno, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo-, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- 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^{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, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, y-(C₁₋₄ alquilo)-OR^{a4};
- R⁷ es H, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo;
- cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} es independientemente seleccionado de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alqueno, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alqueno, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};
- o cualquier R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, halo-C₁₋₆ alquilo, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ heterocicloalquilo cicloalquilo, de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo, y 5-6 miembros heteroarilo están opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

o cualquier R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, haloC₁₋₆ alquilo, halo, CN, 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^{c4R^{d4}}, NR^{c4C(O)R^{b4}}, NR^{c4C(O)NR^{c4R^{d4}}}, NR^{c4C(O)OR^{a4}}, C(=NR^{e4})NR^{c4R^{d4}}, NR^{c4C(=NR^{e4})NR^{c4R^{d4}}}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4R^{d4}}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4S(O)₂R^{b4}}, NR^{c4S(O)₂NR^{c4R^{d4}}} y S(O)₂NR^{c4R^{d4}}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, CN, 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}}, N R^{c4R^{d4}}, NR^{c4C(O)R^{b4}}, NR^{c4C(O)NR^{c4R^{d4}}}, NR^{c4C(O)OR^{a4}}, C(=NR^{e4})NR^{c4R^{d4}}, NR^{c4C(=NR^{e4})NR^{c4R^{d4}}}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4R^{d4}}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4S(O)₂R^{b4}}, NR^{c4S(O)₂NR^{c4R^{d4}}}, y S(O)₂NR^{c4R^{d4}}, o cualquier R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5-6 miembros, haloC₁₋₆ alquilo, halo, CN, 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^{c4R^{d4}}, NR^{c4C(O)R^{b4}}, NR^{c4C(O)NR^{c4R^{d4}}}, NR^{c4C(O)OR^{a4}}, C(=NR^{e4})NR^{c4R^{d4}}, NR^{c4C(=NR^{e4})NR^{c4R^{d4}}}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4R^{d4}}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4S(O)₂R^{b4}}, NR^{c4S(O)₂NR^{c4R^{d4}}} y S(O)₂NR^{c4R^{d4}}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, CN, 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^{c4R^{d4}}, NR^{c4C(O)R^{b4}}, NR^{c4C(O)NR^{c4R^{d4}}}, NR^{c4C(O)OR^{a4}}, C(=NR^{e4})NR^{c4R^{d4}}, NR^{c4C(=NR^{e4})NR^{c4R^{d4}}}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4R^{d4}}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4S(O)₂R^{b4}}, NR^{c4S(O)₂NR^{c4R^{d4}}}, y S(O)₂NR^{c4R^{d4}}, o cualquier R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, haloC₁₋₆ alquilo, halo, CN, 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^{c4R^{d4}}, NR^{c4C(O)R^{b4}}, NR^{c4C(O)NR^{c4R^{d4}}}, NR^{c4C(O)OR^{a4}}, C(=NR^{e4})NR^{c4R^{d4}}, NR^{c4C(=NR^{e4})NR^{c4R^{d4}}}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4R^{d4}}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4S(O)₂R^{b4}}, NR^{c4S(O)₂NR^{c4R^{d4}}} y S(O)₂NR^{c4R^{d4}}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, CN, 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}}, N R^{c4R^{d4}}, NR^{c4C(O)R^{b4}}, NR^{c4C(O)NR^{c4R^{d4}}}, NR^{c4C(O)OR^{a4}}, C(=NR^{e4})NR^{c4R^{d4}}, NR^{c4C(=NR^{e4})NR^{c4R^{d4}}}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4R^{d4}}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4S(O)₂R^{b4}}, NR^{c4S(O)₂NR^{c4R^{d4}}}, y S(O)₂NR^{c4R^{d4}}, cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, y R^{d4} se selecciona independientemente de H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₂₋₄ alqueno y C₂₋₄ alquino, en donde dicho C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno y C₂₋₄ alquino, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquilamino, di(C₁₋₄ alquilo)amino, C₁₋₄ haloalquilo, y C₁₋₄ haloalcoxi; o cualquier R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquilamino, di(C₁₋₄ alquilo)amino, C₁₋₄ haloalquilo, y C₁₋₄ haloalcoxi; cada R^e, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4} y R^{e5} se selecciona independientemente de H, C₁₋₄ alquilo y CN; cada R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} y R^{d5} se selecciona independientemente de H y C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6R^{d6}}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6R^{d6}}, NR^{c6R^{d6}}, NR^{c6C(O)R^{b6}}, NR^{c6C(O)NR^{c6R^{d6}}}, NR^{c6C(O)OR^{a6}}, C(=NR^{e6})NR^{c6R^{d6}}, NR^{c6C(=NR^{e6})NR^{c6R^{d6}}}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6R^{d6}}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6S(O)₂R^{b6}}, NR^{c6S(O)₂NR^{c6R^{d6}}} y S(O)₂NR^{c6R^{d6}}; cada R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, y R^{d6} se selecciona independientemente de H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₂₋₄ alqueno y C₂₋₄ alquino, en donde dicha C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno y C₂₋₄ alquino, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquilamino, di(C₁₋₄ alquilo)amino, C₁₋₄ haloalquilo, y C₁₋₄ haloalcoxi; cada R^{e6} se selecciona independientemente de H, C₁₋₄ alquilo y CN; m es 0, 1 o 2; n es 0, 1, 2 o 3; p es 0, 1, 2 o 3; y q es 0, 1 o 2; en donde cicloalquilo se refiere a un resto de hidrocarburo cíclico no aromático que tiene el número de átomos de carbono formadores de anillo como se indicó antes de dicho término, que puede contener opcionalmente uno o más grupos alqueno como parte de la estructura de anillo; y heterocicloalquilo 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 al menos un miembro del anillo heteroatómico seleccionado independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno.

[0017] También se describe aquí, entre otras cosas, los compuestos inhibidores de LSD 1 tales como un compuesto de Fórmula I:

5

10



I

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

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

20 el anillo B es un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S; el anillo C es (1) C₆₋₁₀ arilo, (2) cicloalquilo C₃₋₁₀, (3) heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o (4) heterocicloalquilo de 4-20 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

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

25 L es C₁₋₄ alquilenilo, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR⁷-, O, NR⁷-, -S(O)₂-, -S(O)-o -S(O)₂NR⁷-;

30 cada R¹ se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, O-C(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 dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo-, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo 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^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;

35 R^Z es H, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} o S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo 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^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})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};

40 cada R² se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, CN, OR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 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}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, 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}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

45 en donde cada R² está sustituido en cualquier átomo de formación del anillo del anillo B excepto el átomo de formación del anillo del anillo B a la que R^Z está unido;

50 cada R³ se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo 1-4 alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, 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};

55

60

65

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

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

R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} cianoalquilo, y-(C_{1-4} alquilo)- OR^{a4} ;

R^7 es H, C_{1-4} alquilo o C_{1-4} haloalquilo;

cada R^a , R^b , R^c , R^d , R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} y R^{d3} es independientemente seleccionado de H, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinilo, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- C_{1-4} alquilo-, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinilo, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} cianoalquilo, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, o cualquier R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, halo- C_{1-6} alquilo, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} cianoalquilo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

o cualquier R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, halo- C_{1-6} alquilo, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} cianoalquilo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

o cualquier R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5-6 miembros, halo- C_{1-6} alquilo, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo,

el anillo C es C₃₋₇ cicloalquilo;

X es -CH₂- o -CH₂-CH₂-;

Y es -CH₂- o -CH₂-CH₂-;

L es C₁₋₄ alquilenilo, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR⁷-, O, NR⁷-, -S(O)₂-, -S(O)-o -S(O)₂NR⁷-;

5 cada R¹ se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, O-C(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 dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo-, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo 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^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;

15 R² es halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} o S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, de heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- 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^{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};

20 cada R² se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, CN, OR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 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}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

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

30 cada R³ se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, 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 dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo 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^{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}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, 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};

35 R⁴ es halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, 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} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- 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^{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}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};

65 S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} cianoalquilo, y- $(C_{1-4}$ alquilo)- OR^{a4} ; R^7 es H o C_{1-4} alquilo; cada R^a , R^b , R^c , R^d , R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} y R^{d3} es independientemente seleccionado de H, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- C_{1-4} alquilo-, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} cianoalquilo, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; o cualquier R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, halo- C_{1-6} alquilo, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} cianoalquilo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; o cualquier R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, halo- C_{1-6} alquilo, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; o cualquier R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros grupo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5-6 miembros, halo- C_{1-6} alquilo, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} cianoalquilo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; o cualquier R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, halo- C_{1-6} alquilo, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; cada R^a , R^b , R^c , y R^d se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-4} alqueno y C_{2-4} alquino, en donde dicho C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alqueno y C_{2-4} alquino, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilitio, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquilo)amino, C_{1-4} haloalquilo, y C_{1-4} haloalcoxi; o cualquier R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilitio, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquilo)amino, C_{1-4} haloalquilo, y C_{1-4} haloalcoxi; y cada R_e , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} , R^{e4} y R^{e5} se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo y CN;

cada R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , R^{d5} se selecciona independientemente de H y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S$ (O_2R^{b6} , $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$).

cada R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} , y R^{d6} se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-4} alqueno y C_{2-4} alquino, en donde dicho C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alqueno y C_{2-4} alquino, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquilo)amino, C_{1-4} haloalquilo, y C_{1-4} haloalcoxi;

cada R^{e6} se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo y CN;

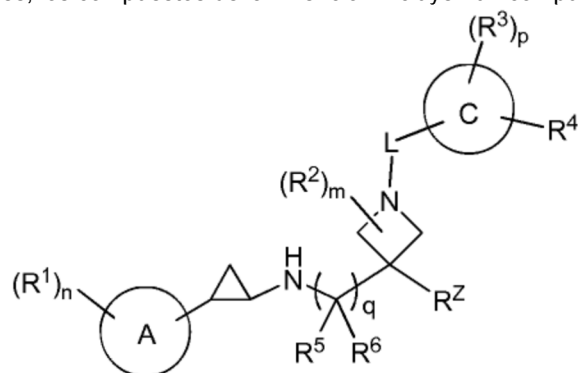
m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1, 2 o 3;

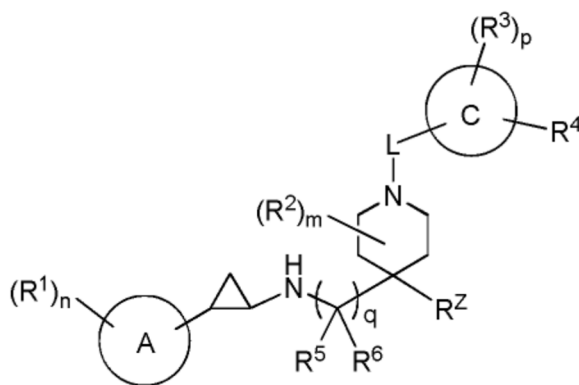
p es 0, 1, 2 o 3; y

q es 0, 1, o 2.

[0020] 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 C_{6-10} arilo 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 C_{3-7} cicloalquilo;

L es C_{1-4} alqueno, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NR^7-$, O, NR^7 , $-S(O)_2-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2NR^7-$;

cada R^1 se selecciona independientemente de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- C_{1-4} alquilo-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $O-C(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, 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 dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- C_{1-4} alquilo 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^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; R² es halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, o S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, de heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- y (4-10 miembros de heterocicloalquilo)-C₁₋₄ alquilo- están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, cianoalquilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

cada R² se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, CN, OR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 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}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, 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}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, en donde cada R² está sustituido en cualquier átomo de carbono que forma de anillo del anillo de acetidina se representa en la en la Fórmula IIIa o el anillo de piperidina representado en la fórmula IIIb, excepto el átomo de carbono que forma de anillo a la que R² está unido;

cada R³ se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, O-C(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 dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo-, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- 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^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(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}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, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, 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} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- son 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^{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})R^{b3}, 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, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, y-(C₁₋₄ alquilo)-OR^{a4};

R⁷ es H o C₁₋₄ alquilo;

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} es independientemente seleccionado de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, 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}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

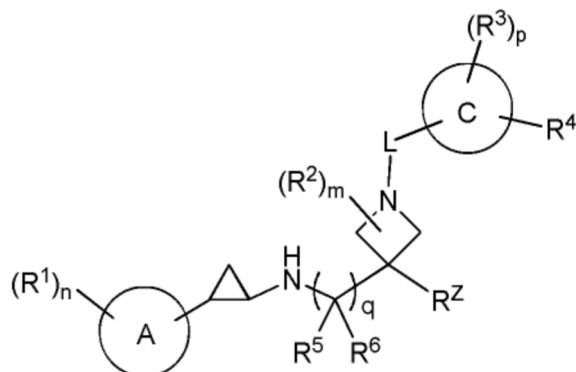
q es 0, 1, o 2.

[0021] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención presentan la Fórmula IIIa:

5

10

15



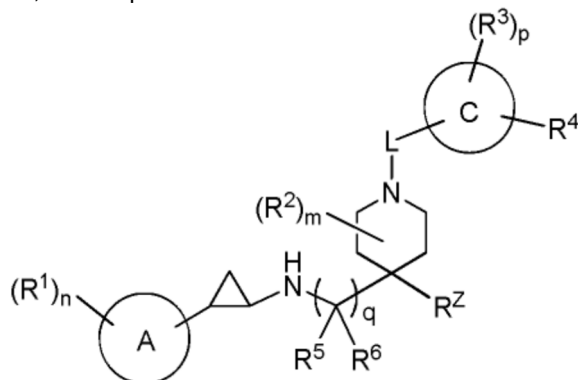
IIIa.

[0022] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la fórmula IIIb:

25

30

35



IIIb.

[0023] En algunas realizaciones, q es 0.

[0024] En algunas realizaciones, q es 1.

[0025] En algunas realizaciones, el anillo A es fenilo.

[0026] En algunas realizaciones, n es 0.

[0027] En algunas realizaciones, n es 1.

[0028] En algunas realizaciones, n es 2.

[0029] En algunas realizaciones, cada R¹ se selecciona independientemente de halo y -O-(C₁₋₆ alquilo).

[0030] En algunas realizaciones, cada R¹ se selecciona independientemente de F y metoxi.

[0031] En algunas formas de realización, tanto R⁵ y R⁶ son H.

[0032] En algunas realizaciones, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de H y C₁₋₄ alquilo.

[0033] En algunas realizaciones, R⁵ es H y R⁶ es metilo.

[0034] En algunas realizaciones, L es -(CH₂)R-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR⁷- o -S(O)₂-, en donde R es 1, 2, 3, o 4.

[0035] En algunas realizaciones, L es -CH₂-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NH-, o -S(O)₂-.

- [0036]** En algunas realizaciones, L es $-(\text{CH}_2)\text{R}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$, en donde R es 1, 2, 3, o 4.
- [0037]** En algunas realizaciones, L es $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, o $-\text{S}(\text{O})_2-$.
- 5 **[0038]** En algunas realizaciones, L es $-\text{CH}_2-$.
- [0039]** En algunas realizaciones, L es $-\text{C}(=\text{O})-$.
- [0040]** En algunas realizaciones, L es $-\text{S}(\text{O})_2-$.
- 10 **[0041]** En algunas realizaciones, el anillo C es monocíclico C_{3-7} cicloalquilo.
- [0042]** En algunas realizaciones, el anillo C es ciclopentilo.
- 15 **[0043]** En algunas realizaciones, el anillo C es ciclobutilo.
- [0044]** En algunas realizaciones, el anillo C es ciclopropilo.
- [0045]** En algunas realizaciones, el anillo C es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.
- 20 **[0046]** En algunas realizaciones, R^4 es C_{1-6} alquilo, halo, C_{1-6} haloalquilo, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, CN, $\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, o $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{6-10} arilo y cicloalquilo C_{3-10} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} cianoalquilo, CN, NO_2 , $\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{SR}^{\text{a}3}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$.
- 25 **[0047]** En algunas realizaciones, R^4 es halo, C_{1-6} haloalquilo, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, CN, $\text{OR}^{\text{a}3}$, o $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$, en donde dicho C_{6-10} arilo y C_{3-10} cicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} cianoalquilo, CN, NO_2 , $\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{SR}^{\text{a}3}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$, y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$.
- 30 **[0048]** En algunas realizaciones, R^4 es F, CF_3 , fenilo, ciclohexilo sustituido por hidroxilo, CN, OCH_3 , OCF_3 , o COOH .
- [0049]** En algunas realizaciones, R^4 es $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$.
- 35 **[0050]** En algunas realizaciones, cada R^3 se selecciona independientemente de halo, C_{1-6} haloalquilo, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, CN, $\text{OR}^{\text{a}2}$, y $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$, en donde dichos C_{6-10} arilo y C_{3-10} cicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} cianoalquilo, CN, NO_2 , $\text{OR}^{\text{a}2}$, $\text{SR}^{\text{a}2}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$.
- 40 **[0051]** En algunas realizaciones, p es 0.
- [0052]** En algunas realizaciones, p es 1.
- 45 **[0053]** En algunas realizaciones, R^Z es C_{1-4} alquilo, o C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo-, o (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo-, en donde dicho C_{1-4} alquilo, C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo- y (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo- están cada uno opcionalmente sustituido con CN, halo, $\text{OR}^{\text{a}1}$ o C_{1-4} cianoalquilo.
- 50 **[0054]** En algunas realizaciones, R^Z es C_{1-4} alquilo, o C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo-, en donde dicho C_{1-4} alquilo y C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo están cada uno opcionalmente sustituido por CN, halo, $\text{OR}^{\text{a}1}$ o C_{1-4} cianoalquilo.
- 55 **[0055]** En algunas realizaciones, R^Z es C_{1-4} alquilo.
- [0056]** En algunas realizaciones, R^Z es C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo sustituido con fluoro o cianometilo.
- 60 **[0057]** En algunas realizaciones, R^Z es C_{1-4} alquilo sustituido por metoxi o CN.
- [0058]** En algunas realizaciones, R^Z es (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo sustituido por metoxi o F.
- 65 **[0059]** En algunas realizaciones, R^Z es metilo, cianometilo, metoximetilo, 4-fluorofenilmetilo o 4-(cianometilo)fenilmetilo.

[0060] En algunas realizaciones, R^Z es metilo, cianometilo, metoximetilo, etoximetilo, 4-fluorofenilmetilo, 3-cianofenilmetilo, 4-cianofenilmetilo, 3-carboxifenilmetilo, 6-metoxipiridina-3-ilo)metilo, 4-ciano-2-fluorobencilo, (benciloxi)metilo, (ciclobutilmetoxi)metilo, (ciclohexiloxi)metilo, (5-fluoropiridina-2-ilo)metilo, 4-metoxifenilmetilo, (2-fluorofenoxi)metilo, (3-fluorofenoxi)metilo, (2-cianofenoxi)metilo, (3-cianofenoxi)metilo, (4-cianofenoxi)metilo, (4-ciano-2-fluorofenoxi)metilo, (5-fluoropiridina-2-ilo)oximetilo, (5-fluoropirimidina-2-ilo)oximetilo, (3-fluoropiridina-2-ilo)oximetilo, (6-(metilaminocarbonilo)piridina-3-ilo)oximetilo, (6-(metilaminocarbonilo)piridina-2-ilo)oximetilo, o 4-(cianometilo)fenilmetilo.

[0061] En algunas realizaciones, R^Z es C₁₋₄ alquilo sustituido por CN.

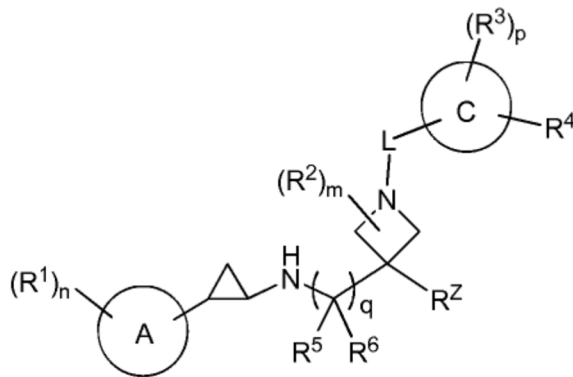
[0062] En algunas realizaciones, R^Z es cianometilo.

[0063] En algunas realizaciones, R^Z es metoximetilo.

[0064] En algunas realizaciones, R^Z es halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} o S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, de heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- están cada uno sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}.

[0065] En algunas realizaciones, m es 0.

[0066] En algunas realizaciones, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula IIIa:



IIIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A es C₆₋₁₀ arilo 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 C₃₋₇ cicloalquilo;

L es C₁₋₄ alqueno, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR⁷-, O, NR⁷, -S(O)₂-, -S(O)-o -S(O)₂NR⁷-; cada R¹ se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, O-C(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 dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo-, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- 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^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 $S(O)_2NR^cR^d$;
 R^Z es halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- C_{1-4} alquilo-, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ o $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, de heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- C_{1-4} alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} cianoalquilo, CN, NO_2 , 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 R^2 se selecciona independientemente de halo, C_{1-6} alquilo, CN, OR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, en donde dicho C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, en donde cada R^2 está sustituido en cualquier átomo de carbono que forma de anillo del anillo de acetidina se representa en la Fórmula IIIa o el anillo de piperidina representado en la fórmula IIIb, excepto el átomo de carbono que forma de anillo a la que R^Z está unido; cada R^3 se selecciona independientemente de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- C_{1-4} alquilo-, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $O-C(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo, (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- C_{1-4} alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} cianoalquilo, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- C_{1-4} alquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} cianoalquilo, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} cianoalquilo, y-(C_{1-4} alquilo)- OR^{a4} ; R^7 es H o C_{1-4} alquilo; cada R^a , R^b , R^c , R^d , R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} y R^{d3} es independientemente seleccionado de H, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- C_{1-4} alquilo-, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} cianoalquilo, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; o cualquier R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, halo- C_{1-6} alquilo, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$,

S(O)₂-.

[0072] En algunas realizaciones, en donde los compuestos tienen la fórmula IIIa, R⁴ es C₁₋₆ alquilo, halo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, CN, OR^{a3}, NR^{c3}R^{d3}, o C(O)OR^{a3}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₆₋₁₀ arilo y cicloalquilo C₃₋₁₀ 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^{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}.

[0073] En algunas realizaciones, en donde los compuestos tienen la fórmula IIIa, R⁴ es halo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, CN, OR^{a3}, o C(O)OR^{a3}, en donde dichos C₆₋₁₀ arilo y C₃₋₁₀ cicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, 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}.

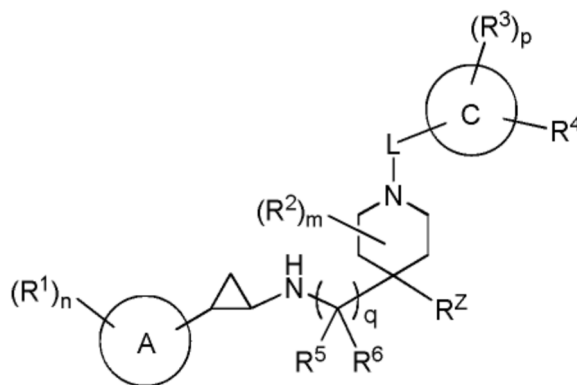
[0074] En algunas realizaciones, en donde los compuestos tienen la fórmula IIIa, p es 0.

[0075] En algunas realizaciones, en donde los compuestos tienen la fórmula IIIa, p es 1.

[0076] En algunas realizaciones, en donde los compuestos tienen la fórmula IIIa, R^Z es C₁₋₄ alquilo, o C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo-, en donde dicho C₁₋₄ alquilo y C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo- están cada uno opcionalmente sustituido con CN, halo, OR^{a1} o C₁₋₄ cianoalquilo.

[0077] En algunas realizaciones, en donde los compuestos tienen la fórmula IIIa, m es 0.

[0078] En algunas realizaciones, el compuesto de la invención es un compuesto de Fórmula IIIb:



IIIb

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A es CArilo 6-10 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 (2) C₃₋₇ cicloalquilo;

L es C₁₋₄ alquileno, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR⁷-, O, NR⁷, -S(O)₂-, -S(O)-o -S(O)₂NR⁷-;

cada R¹ se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, O-C(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 dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo-, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo 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^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; R^Z es halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros,

heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} o S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, de heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- 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^{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 R² se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, CN, OR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 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}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, 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}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}; en donde cada R² está sustituido en cualquier átomo de carbono que forma de anillo del anillo de acetidina se representa en la en la Fórmula IIIa o el anillo de piperidina representado en la fórmula IIIb, excepto el átomo de carbono que forma de anillo a la que R^Z está unido; cada R³ se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, O-C(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 dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- 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^{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, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, 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} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- 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^{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, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, y-(C₁₋₄ alquilo)-OR^{a4}; R⁷ es H o C₁₋₄ alquilo; cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} es independientemente seleccionado de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, 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}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}; o cualquier R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1,2,3,4,5,6,7 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, haloC₁₋₆ alquilo, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, 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} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente

de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, o cualquier R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, haloC₁₋₆ alquilo, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, o cualquier R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5-6 miembros, haloC₁₋₆ alquilo, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, o cualquier R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, haloC₁₋₆ alquilo, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, y R^{d4} se selecciona independientemente de H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₂₋₄ alqueno y C₂₋₄ alquínulo, en donde dicho C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno y C₂₋₄ alquínulo, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquilamino, di(C₁₋₄ alquilo)amino, C₁₋₄ haloalquilo, y C₁₋₄ haloalcoxi; o cualquier R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquilamino, di(C₁₋₄ alquilo)amino, C₁₋₄ haloalquilo, y C₁₋₄ haloalcoxi; cada R^{e6} se selecciona independientemente de H, C₁₋₄ alquilo y CN; m es 0, 1 o 2; n es 0, 1, 2 o 3; p es 0, 1, 2 o 3; y q es 0, 1 o 2.

[0079] En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, q es 1.

[0080] En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, el anillo A es fenilo.

[0081] En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, n es 0.

[0082] En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, n es 1.

[0083] En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, n es 2.

- [0084]** En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la fórmula IIIb, cada R¹ se selecciona independientemente entre halo y -O-(C₁₋₆ alquilo).
- 5 **[0085]** En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la fórmula IIIb, cada R¹ se selecciona independientemente de F y metoxi.
- [0086]** En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la fórmula IIIb, tanto R⁵ y R⁶ son H.
- 10 **[0087]** En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de H y C₁₋₄ alquilo.
- [0088]** En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la fórmula IIIb, R⁵ es H y R⁶ es metilo.
- 15 **[0089]** En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la fórmula IIIb, L es -CH₂-.
- [0090]** En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la fórmula IIIb, L es -C(=O)-.
- 20 **[0091]** En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la fórmula IIIb, L es -S(O)₂-.
- [0092]** En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la fórmula IIIb, el anillo C es monocíclico C₃₋₇ cicloalquilo.
- 25 **[0093]** En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la fórmula IIIb, el anillo C es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.
- [0094]** En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la fórmula IIIb, R⁴ es C₁₋₆ alquilo, halo, NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, CN, -(C₁₋₆ alquilo)-CN, -OR^{a3}, o-(C₁₋₆ alquilo)-OR^{a3}.
- 30 **[0095]** En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la fórmula IIIb, R⁴ es C₁₋₆ alquilo, halo, NR^{c3}R^{d3}, o C(O)OR^{a3}.
- [0096]** En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la fórmula IIIb, R⁴ es C(O)OR^{a3}.
- 35 **[0097]** En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la fórmula IIIb, p es 0.
- [0098]** En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la fórmula IIIb, R^Z es C₁₋₄ alquilo, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, o C₆₋₁₀ arilo 1-4 alquilo-, en donde dicho C₁₋₄ alquilo, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo- están cada uno opcionalmente sustituido con CN, halo, OR^{a1}, C(O)OR^{a1} o C₁₋₄ cianoalquilo.
- 40 **[0099]** En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la fórmula IIIb, R^Z es C₁₋₄ alquilo o C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, en donde dicho C₁₋₄ alquilo y C₆₋₁₀ arilo-Cada C₁₋₄ alquilo está opcionalmente sustituido con CN, halo, OR^{a1} o C₁₋₄ cianoalquilo.
- 45 **[0100]** En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, R^Z es C₁₋₄ alquilo.
- [0101]** En algunas realizaciones, en las que el compuesto tiene la Fórmula IIIb, R^Z es C₆₋₁₀ arilo - C₁₋₄ alquilo sustituido con flúor o cianometilo.
- 50 **[0102]** En algunas realizaciones, en las que el compuesto tiene la Fórmula IIIb, R^Z es C₁₋₄ alquilo sustituido con metoxi o CN.
- [0103]** En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la fórmula IIIb, R^Z es está (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ sustituidos con alquilo por metoxi o F.
- 55 **[0104]** En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la fórmula IIIb, R^Z es metilo, cianometilo, metoximetilo, 4-fluorofenilmetilo o 4-(cianometilo)fenilmetilo.
- 60 **[0105]** En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la Fórmula IIIb, R^Z es metilo, cianometilo, metoximetilo, etoximetilo, 4-fluorofenilmetilo, 3-cianofenilmetilo, 4-cianofenilmetilo, 3-carboxifenilmetilo, 6-metoxipiridina-3-ilo)metilo, 4-ciano-2-fluorobencilo, (benciloxi)metilo, (ciclobutilmetoxi)metilo, (ciclohexiloxi)metilo, (5-fluoropiridina-2-ilo)metilo, 4-metoxifenilmetilo, (2-fluorofenoxi)metilo, (3-fluorofenoxi)metilo, (2-cianofenoxi)metilo, (3-cianofenoxi)metilo, (4-cianofenoxi)metilo, (4-ciano-2-fluorofenoxi)metilo, (5-fluoropiridina-2-ilo)oximetilo, (5 -fluoropirimidina-2-ilo)oximetilo, (3-fluoropiridina-2-ilo)oximetilo, (6-(metilamino carbonilo)piridina-3-ilo)oximetilo, (6-(metilaminocarbonilo)piridina-2-ilo)oximetilo, o 4-(cianometilo)fenilmetilo.
- 65

[0106] En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la fórmula IIIb, m es 0.

[0107] En algunas realizaciones, el compuesto tiene una configuración *trans* con respecto a la ciclopropilo disustituido grupo representado en cualquiera de las Fórmulas II, IIIa, y IIIb.

5 **[0108]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmulas II, IIIa o IIIb, la configuración estereo del átomo de carbono en el grupo ciclopropilo conectado al Anillo A es R y la configuración estereo del átomo de carbono en el grupo ciclopropilo conectado al enlace NH es S.

10 **[0109]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmulas II, IIIa, o IIIb, la configuración estereo del átomo de carbono en el grupo ciclopropilo conectado al anillo a es S y la configuración estereo del átomo de carbono en el grupo ciclopropilo conectado a NH vinculación es R.

15 **[0110]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmulas II, IIIa o IIIb, la configuración estereo del átomo de carbono en el grupo ciclopropilo conectado al Anillo A es R y la configuración estereo del átomo de carbono en el grupo ciclopropilo conectado al enlace NH es R.

20 **[0111]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmulas II, IIIa o IIIb, la configuración estereo del átomo de carbono en el grupo ciclopropilo conectado al Anillo A es S y la configuración estereo del átomo de carbono en el grupo ciclopropilo conectado al enlace NH es S.

25 **[0112]** En algunas realizaciones, cada R^a, R^b, R^c y R^d se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, haloC₁₋₄ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquiniilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquiniilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, de heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}.

35 **[0113]** En algunas realizaciones, cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, y R^{d1} se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquiniilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquiniilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, de heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=N R^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}.

40 **[0114]** En algunas realizaciones, cada R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, y R^{d3} se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquiniilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquiniilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, de heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=N R^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}.

45 **[0115]** En algunas realizaciones, cada R^a, R^b, R^c y R^d se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, haloC₁₋₄ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo-, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquilamino, di(C₁₋₄ alquilo)amino, C₁₋₄ haloalquilo, y C₁₋₄ haloalcoxi.

50 **[0116]** En algunas realizaciones, cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, haloC₁₋₄ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10

miembros)-C₁₋₄ alquilo-, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo-, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquilamino, di(C₁₋₄ alquilo)amino, C₁₋₄ haloalquilo, y C₁₋₄ haloalcoxi.

[0117] En algunas realizaciones, cada R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, haloC₁₋₄ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo-, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquilamino, di(C₁₋₄ alquilo)amino, C₁₋₄ haloalquilo, y C₁₋₄ haloalcoxi.

[0118] En algunas realizaciones, cada R^a, R^b, R^c y R^d se selecciona independientemente de H y C₁₋₆ alquilo.

[0119] En algunas realizaciones, cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} se selecciona independientemente de H y C₁₋₆ alquilo.

[0120] En algunas realizaciones, cada R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} se selecciona independientemente de H y C₁₋₆ alquilo.

[0121] Se aprecia que ciertas características de la invención, que son, por claridad, se describen en el contexto de distintos modos de realización, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. A la inversa, varias características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

[0122] Un enlace flotante que cruza un resto de anillo en cualquier estructura o fórmula representada en el presente documento pretende mostrar, a menos que se indique lo contrario, que el enlace puede conectarse a cualquier átomo formador de anillo del resto de anillo. Por ejemplo, cuando el anillo A en la Fórmula I es un grupo naftilo, un R¹ sustituyente, si está presente, puede ser sustituido en cualquiera de los dos anillos que forman el grupo naftilo.

[0123] Con respecto al grupo de enlace L, los grupos listados como opciones para L no están destinados a tener direccionalidad. Por ejemplo, cuando L es -C(=O)NR⁷-, debe incluir tanto -C(=O)NR⁷- como -NR⁷C(=O)-.

[0124] Como se usa en este documento, la frase "opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido. Como se usa en el presente documento, el término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno se elimina y se reemplaza por un sustituyente. Debe entenderse que la sustitución del documento en un átomo dado está limitada por la valencia. A lo largo de las definiciones, el término "C_{i-j}" indica un rango que incluye los puntos finales, en donde i y j son enteros e indican el número de carbonos. Los ejemplos incluyen C₁₋₄, C₁₋₆, y similares.

[0125] El término "z miembros" (donde z es un número entero) típicamente describe el número de átomos que forman el anillo en un resto en donde el número de átomos que forman el anillo es z. Por ejemplo, el piperidinilo es un ejemplo de un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros, el pirazolilo es un ejemplo de un anillo de heteroarilo de 5 miembros, el piridilo es un ejemplo de un anillo de heteroarilo de 6 miembros y 1, 2, 3, 4-tetrahidro- El naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

[0126] El término "carbono" se refiere a uno o más átomos de carbono.

[0127] Como se usa en este documento, el término "C_{i-j} alquilo", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un saturado grupo hidrocarbonado que puede ser de cadena lineal o ramificada, que tiene 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 restos alquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo y t-butilo.

[0128] Como se usa en este documento, el término "C_{i-j} alquileno", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un saturado (, por ejemplo divalente) grupo de unión hidrocarbonado que puede ser de cadena lineal o ramificada, que tiene i a j carbonos. En algunas realizaciones, el grupo alquileno contiene de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos tales como metileno, etileno, 1,1-etileno, 1,2-etileno, 1,3-propileno, 1,2-propileno, 1,1-propileno, isopropileno y similares.

[0129] Como se usa en el presente documento, el término "C_{i-j} alcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo, en donde el grupo alquilo tiene carbonos i a j. Los grupos alcoxi de ejemplo incluyen metoxi, etoxi y propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi). En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono.

- 5 **[0130]** Como se usa en el presente documento, "C_{i-j} alqueniilo", 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 carbonos i a j. En algunas realizaciones, el resto alqueniilo contiene 2 a 6 O₂ a 4 átomos de carbono. Los grupos alqueniilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, *n*-propeniilo, isopropeniilo, *n*-buteniilo, *sec*-buteniilo y similares.
- 10 **[0131]** Como se usa en el presente documento, "C_{i-j} alquinilo", 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 i a j carbonos. Los grupos alquinilo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo y similares. En algunas realizaciones, el resto alquinilo contiene 2 a 6 o 2 a 4 átomos de carbono.
- 15 **[0132]** Tal como se utiliza aquí, el término "C_{i-j} alquilamino", 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 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilamino incluyen metilamino, etilamino y similares.
- 20 **[0133]** Como se usa en este documento, el término "di-C_{i-j} alquilamino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -N(alquilo)₂, en donde cada uno de los dos grupos alquilo tiene, independientemente, i a j átomos de carbono. En algunas realizaciones, cada grupo alquilo tiene independientemente 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo dialquilamino es -N(C₁₋₄ alquilo)₂ tal como, p. ej., dimetilamino o dietilamino.
- 25 **[0134]** Como se usa en el presente documento, el término "alquiltio C_{i-j}", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -S-alquilo, en donde el grupo alquilo tiene átomos de carbono i a j. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquiltio es C₁₋₄ alquiltio tal como, p. ej., metiltio o etiltio.
- 30 **[0135]** Como se usa en este documento, el término "amino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -NH₂.
- 35 **[0136]** Tal como se utiliza aquí, el término "arilo", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un anillo monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2 anillos fusionados) de hidrocarburo aromático, tal como, pero no limitado a, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y similares. En algunas realizaciones, arilo es C₆₋₁₀ arilo. En algunas realizaciones, el grupo arilo es un anillo de naftaleno o un anillo de fenilo. En algunas realizaciones, el grupo arilo es fenilo.
- 40 **[0137]** Tal como se utiliza aquí, el término "carbonilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo -(O)-C-.
- 45 **[0138]** Como se usa en este documento, el término "C_{i-j} cianoalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un alquilo grupo sustituido por un grupo CN.
- 50 **[0139]** Tal como se utiliza aquí, el término "C_{i-j} cicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un resto hidrocarburo cíclico no aromático que tiene i a j átomos de carbono que forman el anillo, que opcionalmente puede contener uno o más grupos alqueniilo como parte de la estructura del anillo. Los grupos cicloalquilo pueden incluir mono o policíclicos (p. ej., que tiene 2, 3 o 4 anillos fusionados) sistemas de anillos. También se incluyen en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo de cicloalquilo, p. ej., derivados benzo de ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano y similares. Uno o más átomos de carbono formadores de anillo de un grupo cicloalquilo pueden oxidarse para formar enlaces carbonilo. En algunas realizaciones, cicloalquilo es C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, o C₅₋₆ cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarilo y similares. Otros ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- 55 **[0140]** Como se usa en este documento, "C_{i-j} haloalcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-haloalquilo que tiene i a j átomos de carbono. Un ejemplo de grupo haloalcoxi es OCF₃. Un ejemplo adicional de grupo haloalcoxi es OCHF₂. En algunas realizaciones, el grupo haloalcoxi está fluorado solamente. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo haloalcoxi es C₁₋₄ haloalcoxi.
- 60 **[0141]** Tal como se utiliza aquí, el término "halo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un átomo de halógeno seleccionado entre 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.
- 65 **[0142]** Como se usa en el presente documento, el término "haloC_{i-j} alquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene de un átomo de halógeno a átomos de halógeno 2s + 1 que

puede ser igual o diferente, donde "s" es el número de átomos de carbono en el grupo alquilo, en donde el grupo alquilo tiene 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 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

[0143] Tal como se utiliza aquí, el término "heteroarilo", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un resto heterocíclico aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2, 3 o 4 anillos fusionados), que tiene uno o más heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo heteroatómico. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1, 2 o 3 miembros de anillo heteroatómico. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1 o 2 miembros de anillo heteroatómico. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1 miembro de anillo heteroatómico. 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 heteroatómico, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los átomos de nitrógeno en el (los) anillo(s) del grupo heteroarilo pueden oxidarse para formar N-óxidos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, azolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzisoxazolilo, imidazo[1,2-b]tiazolilo, purinilo, triazinilo y similares.

[0144] Un heteroarilo de 5 miembros es un grupo heteroarilo que tiene cinco átomos formadores de anillo que comprende en donde uno o más de los átomos formadores de anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 5 miembros tiene 1, 2 o 3 miembros de anillo heteroatómico. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 5 miembros tiene 1 o 2 miembros de anillo heteroatómico. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 5 miembros tiene 1 miembro de anillo heteroatómico. Los miembros formadores de anillo de ejemplo incluyen CH, N, NH, O y S. Los heteroarilos de anillo de cinco miembros de ejemplo 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.

[0145] Un heteroarilo de 6 miembros es un grupo heteroarilo que tiene seis átomos formadores de anillo en donde 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 heteroatómico. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 6 miembros tiene 1 o 2 miembros de anillo heteroatómico. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 6 miembros tiene 1 miembro de anillo heteroatómico. Los miembros de formación de anillo de ejemplo incluyen CH y N. Los heteroarilos de anillo de seis miembros de ejemplo son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

[0146] Como se usa en este documento, el término "heterocicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a sistema de anillo heterocíclico no aromático, que puede contener opcionalmente una o más insaturaciones, como parte de la estructura del anillo, y que tiene al menos un miembro del anillo heteroatómico seleccionado independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo heteroatómico. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1, 2 o 3 miembros de anillo heteroatómico. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1 o 2 miembros de anillo heteroatómico. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1 miembro de anillo heteroatómico. Cuando el grupo heterocicloalquilo contiene más de un heteroátomo en el anillo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Ejemplo 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 restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común) con el anillo no aromático, p. ej., 1, 2, 3, 4-tetrahydro-quinolina, 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-tetrahydroquinolinilo, dihidrobenzofuranilo, azetidínilo, azepanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piranilo.

[0147] Los compuestos descritos en este documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, que tienen uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereoisómeros, están destinados 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, tales 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 el presente documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

- 5 **[0148]** Cuando los compuestos de la invención contienen un centro quiral, los compuestos pueden ser cualquiera de los estereoisómeros posibles. En compuestos con un solo centro quiral, la estereoquímica del centro quiral puede ser (R) o (S). En compuestos con dos centros quirales, la estereoquímica de los centros quirales puede ser cada uno independientemente (R) o (S), 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 uno 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).
- 10 **[0149]** La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo incluye la recristalización fraccionada usando un ácido de resolución quiral que es un ácido orgánico formador de sal ópticamente activo. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada son, p. ej., ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoilotartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos tales como Ácido β -Camporsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen formas estereoisoméricamente puras de (-)-metilbencilamina (por ejemplo, formas S y R, o formas diastereoisoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1, 2-diaminociclohexano, y similares.
- 15 **[0150]** La resolución de mezclas racémicas también puede llevarse a cabo mediante elución en una columna empaquetada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoílofenilglicina). La composición solvente de elución adecuada puede ser determinada por un experto en la materia.
- 20 **[0151]** 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 tautómeros prototrópicos de ejemplo incluyen pares cetona-enol, pares amida-ácido imídico, pares lactama-lactim, 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 2Hpirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante la sustitución apropiada.
- 25 **[0152]** Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los compuestos intermedios o finales compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa.
- 30 **[0153]** El término "compuesto" como se usa en el presente documento pretende incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas. Los compuestos aquí identificados por nombre o estructura como una forma tautomérica particular pretenden incluir otras formas tautoméricas a menos que se especifique lo contrario (por ejemplo, en el caso de anillos de purina, a menos que se indique lo contrario, cuando el nombre o estructura del compuesto tiene el tautómero 9H, es entendido que el tautómero 7H también está incluido).
- 35 **[0154]** Todos los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden encontrar junto con otras sustancias tales como agua y disolventes (por ejemplo, hidratos y solvatos) o se pueden aislar.
- 40 **[0155]** 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 al menos parcialmente separado del entorno en donde se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, p. ej., una composición enriquecida en un compuesto de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97% o al menos aproximadamente 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.
- 45 **[0156]** La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.
- 50 **[0157]** Las expresiones "temperatura ambiente" y "temperatura de habitación", como se usan en este documento, se entienden en la técnica y se refieren generalmente a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura ambiente en donde la reacción se lleva a cabo, p. ej., una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.
- 55 **[0158]** La presente invención incluye también sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en
- 60
- 65

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

[0159] Las siguientes abreviaturas pueden usarse en la presente memoria: 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'*-diisopropilo 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'*-tetramitilo-O-(7-azabenzotriazol-1-ilo) hexafluorofosfato de uronio); HCl (ácido clorhídrico); HPLC (cromatografía líquida de alta resolución); Hz (hercios); J (constante de acoplamiento); LCMS (cromatografía líquida - espectrometría de masas); m (multiplete); M (molar); *m*CPBA (ácido 3-cloroperoxibenzoico); MS (espectrometría de masas); Me (metilo); MeCN (acetonitrilo); MeOH (metanol); mg (miligramo(s)); min. (minutos(s)); mL (mililitro(s)); mmol (milimoles(s)); N (normal); nM (nanomolar); NMP (N-metilpirrolidiona); RMN (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 (*tert*-butildimetilsililo); *tert* (terciario); tt (triplete de trillizos); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); µg (microgramo(s)); µL (microlitro(s)); µM (micromolar); % en peso (porcentaje en peso).

Síntesis

[0160] Los compuestos de la invención, incluidas 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.

[0161] Las reacciones para preparar compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermedios o productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del disolvente hasta la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo del Paso de reacción particular, el experto en la materia puede seleccionar disolventes adecuados para una etapa de reacción particular. La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. Un experto en la materia puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados. La química de los grupos protectores se puede encontrar, p. ej., en PGM Wuts y TW Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4^a Ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (2006). Los grupos protectores en los esquemas sintéticos están típicamente representados por "PG".

[0163] Las reacciones pueden ser controladas de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto puede controlarse por medios espectroscópicos, como la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (p. ej., ¹H o ¹³C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (p. ej., UV-visible), espectrometría de masas o métodos cromatográficos como como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía líquida-espectroscopía de masas (LCMS) o cromatografía en capa fina (TLC). Los expertos en la técnica pueden purificar los compuestos mediante una variedad de métodos, incluida la cromatografía líquida de alta 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.

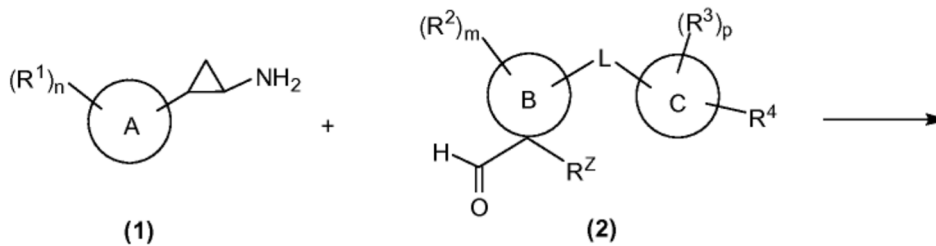
[0164] Los compuestos de fórmula **3** se puede preparar por los métodos esbozados en el **Esquema 1**. La aminación reductora de compuestos de fórmula **1** y aldehídos de fórmula **2** en un solvente adecuado tal como DCM usando un agente reductor tal como, pero sin limitación, triacetoxiborohidruro de sodio, opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido acético, puede dar compuestos de fórmula **3**. Si cualquier grupo funcional en el compuesto **1** o **2** está protegido para evitar reacciones secundarias, se puede realizar una etapa de desprotección posterior para obtener el producto final de fórmula **3**. Las condiciones de desprotección se pueden encontrar en la literatura o se detallan 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 este documento, o prepararse siguiendo los métodos descritos en la literatura.

5

Esquema 1

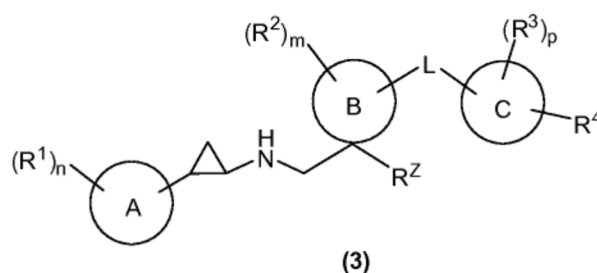
10



15

20

25



[0165] Alternativamente, los compuestos de fórmula 3a pueden prepararse usando métodos como se describe en el **Esquema 2** a partir de aldehídos de fórmula 4, que están disponibles comercialmente o pueden prepararse como se describe en la literatura o en este documento. La aminación reductora de derivados de ciclopropilamina de fórmula 1 con aldehído 4 usando condiciones similares a las descritas en el **Esquema 1** puede generar compuestos de fórmula 5. El grupo amina libre en el compuesto 5 puede entonces ser protegido con un adecuado grupo protector tal como trifluoroacetilo (CF_3CO), Cbz o aliloxicarbonilo (Alloc), seguido de la eliminación selectiva del grupo protector Boc con ácido puede dar compuestos de fórmula 6. El desplazamiento del grupo saliente L_v (L_v es Cl, OM, etc.) en los compuestos de fórmula 7 por piperidina en el compuesto 6 en presencia de una base adecuada tal como DIEA puede generar compuestos de fórmula 8, que pueden desprotegerse para proporcionar los compuestos de fórmula 3a.

40

Esquema 2

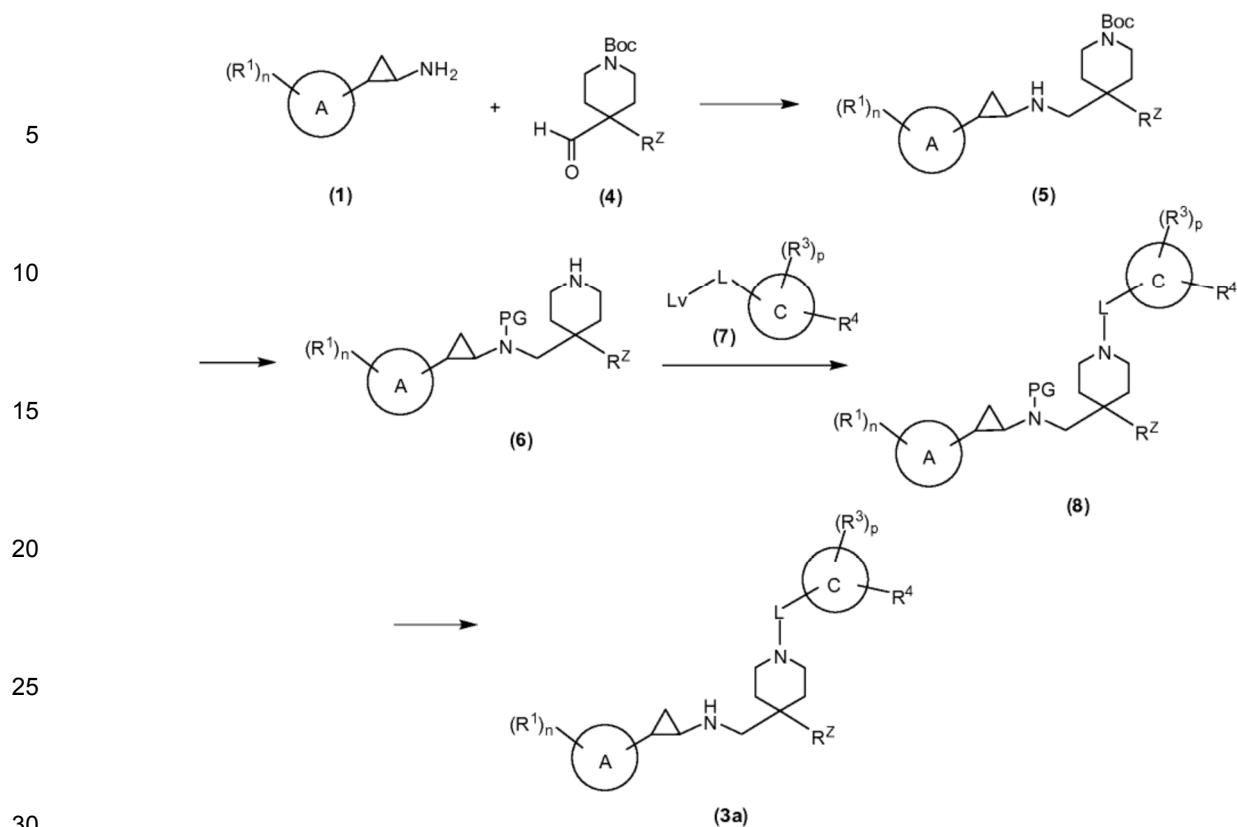
45

50

55

60

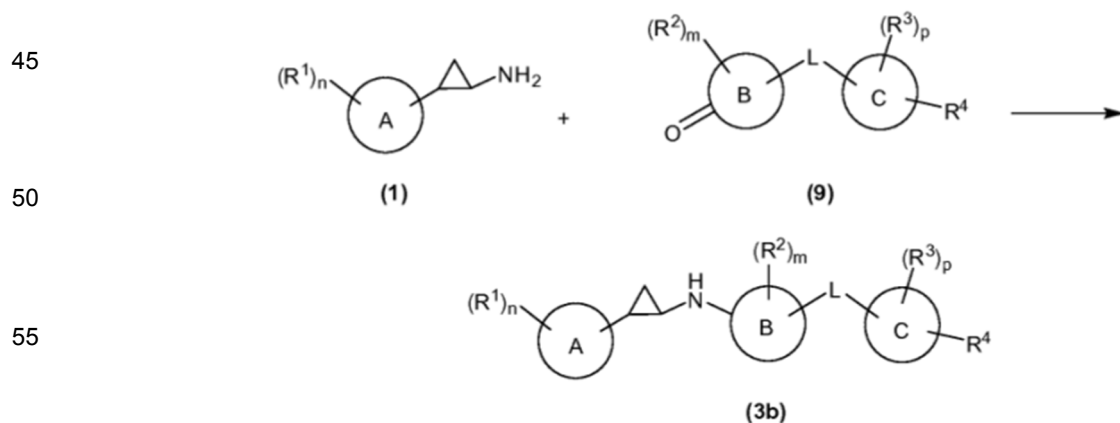
65



35 **[0166]** Los compuestos de fórmula **3b** se pueden preparar por el método descrito en el **Esquema 3** a partir de compuestos de fórmula **1** y fórmula **9** por aminación reductora en un disolvente adecuado tal como DCM o THF usando un agente reductor tal como, pero sin limitación, triacetoxiborohidruro de sodio, opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido acético. Si cualquier grupo funcional en el compuesto **1** o **9** está protegido para evitar reacciones secundarias, se puede realizar una etapa de desprotección posterior para obtener el producto final de fórmula **3b**.

40

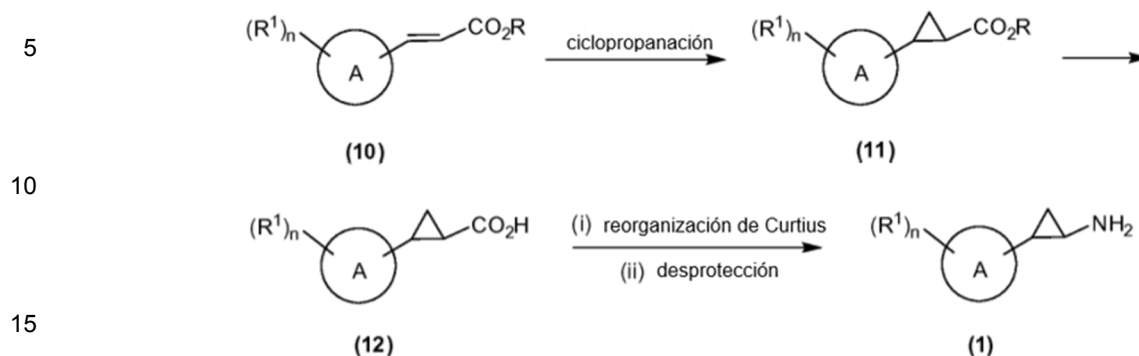
Esquema 3



60 **[0167]** Los derivados de ciclopropilamina de fórmula **1** se pueden preparar usando los métodos descritos en el **Esquema 4**, comenzando el documento a partir de los derivados de acrilato de fórmula **10** (R es alquilo tal como etilo) que están disponibles comercialmente o se preparan usando métodos de la presente memoria o en la literatura. La ciclopropagación del compuesto **10** en condiciones estándar tales como la reacción de Corey-Chaykovsky puede dar los derivados de ciclopropilo de fórmula **11**. El éster se puede saponificar para dar ácidos de fórmula **12**, que se pueden someter a condiciones de reordenamiento Curtius estándar seguidas de desprotección para dar derivados de ciclopropilamina de fórmula **1**.

65

Esquema 4



Métodos de uso

- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- [0168]** Los compuestos de la invención son inhibidores de LSD1 y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la actividad de LSD1. Para los usos descritos en este documento, se puede usar cualquiera de los compuestos de la invención, incluida cualquiera de las realizaciones de los mismos.
- [0169]** En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son selectivos para LSD1 sobre LSD2, lo que significa que los compuestos se unen o inhiben LSD1 con mayor afinidad o potencia, en comparación con LSD2. En general, la selectividad puede ser al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos aproximadamente 100 veces, al menos aproximadamente 200 veces, al menos aproximadamente 500 veces o al menos aproximadamente 1000 veces.
- [0170]** 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 donde 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.
- [0171]** 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.
- [0172]** Los cánceres tratables usando compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen, p. ej., hematológicas cánceres, sarcomas, cánceres de pulmón, cánceres gastrointestinales, cánceres del tracto genitourinario, cáncer de hígado, cánceres óseos, cánceres del sistema nervioso, cánceres ginecológicos, y cánceres de piel.
- [0173]** Los cánceres hematológicos de ejemplo incluyen, p. ej., linfomas y leucemias tales como leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin (incluyendo NHL recidivante o refractario y folicular recurrente), linfoma de Hodgkin, enfermedades mieloproliferativas (p. ej., mielofibrosis primaria (PMF), policitemia vera (PV), trombocitosis esencial (ET)), síndrome de mielodisplasia (MDS) y mieloma múltiple.
- [0174]** Los sarcomas de ejemplo incluyen, p. ej., condrosarcoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma, rhabdomioma, angiosarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma, mixoma, rhabdomioma, fibroma, lipoma, hamartoma y teratoma.
- [0175]** Los cánceres de pulmón de ejemplo incluyen, p. ej., 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.
- [0176]** Ejemplos de cánceres gastrointestinales incluyen, p. ej., cánceres de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomioma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomioma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinooma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leioma, hemangioma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, leiomioma) y cáncer colorrectal.

- 5 **[0177]** Los cánceres del tracto genitourinario de ejemplo incluyen, p. ej., cánceres de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm nefroblastoma), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma) y testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, lipoma).
- 10 **[0178]** Ejemplos de cánceres de hígado incluyen, p. ej., hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular y hemangioma.
- 15 **[0179]** Ejemplos de cánceres de hueso incluyen, p. ej., sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma retículo celular) fibroso, mieloma múltiple, maligno gigante cordoma tumor de células, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes
- 20 **[0180]** Los cánceres del sistema nervioso ejemplar incluyen, p. ej., 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.
- 25 **[0181]** Los cánceres ginecológicos de ejemplo incluyen, p. ej., cánceres de útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumoral), ovarios (carcinoma de ovario (cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma seroso, carcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células granulosa-tecal, 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 (rabdomyosarcoma embrionario) y trompas de Falopio (carcinoma).
- 30 **[0182]** Los cánceres de piel de ejemplo incluyen, p. ej., melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma y queloides.
- 35 **[0183]** Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar tipos de cáncer en los que se puede sobreexpresar LSD1, incluidos, p. ej., cáncer de mama, próstata, cabeza y cuello, laringe, oral y tiroides (p. ej., carcinoma papilar de tiroides).
- 40 **[0184]** Los compuestos de la invención pueden utilizarse además para tratar trastornos genéticos como el síndrome de Cowden y síndrome de Bannayan-Zonana.
- 45 **[0185]** Los compuestos de la invención pueden además usarse para tratar enfermedades virales tales como herpes simplex virus (HSV), virus de la varicela zoster (VZV), citomegalovirus humano, virus de la hepatitis B (HBV), y adenovirus.
- 50 **[0186]** Los compuestos de la invención además se pueden utilizar para los beta-globinopatías a tratar, incluyendo, p. ej., betatalasemia y anemia de células falciformes.
- 55 **[0187]** Como se usa en el presente documento, el término "contacto" se refiere a la unión de restos indicados en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" una proteína LSD1 con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, como un ser humano, que tiene una proteína LSD1, así como, p. ej., introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la proteína LSD1.
- 60 **[0188]** Como se usa en el presente documento, el término "individual" o "paciente", usado indistintamente, se refiere a cualquier animal, incluidos mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos, o primates, y lo más preferiblemente humanos.
- 65 **[0189]** Como se usa en este documento, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que un investigador está buscando en un tejido, sistema, animal, individuo o humano, veterinario, médico u otro clínico.
- [0190]** Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a inhibir la enfermedad; p. ej., 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, deteniendo un mayor desarrollo de la patología y/o sintomatología) o mejorando la enfermedad; p. ej., 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.
- [0191]** Como se usa en el presente documento, el término "prevención" o "prevenir" se refiere a prevenir la

enfermedad; p. ej., 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.

5 *Terapias de combinación*

[0192] 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 tales 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 tratar. Los agentes terapéuticos adicionales pueden incluir, por ejemplo, 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 LSD 1. El uno o más agentes farmacéuticos adicionales se pueden administrar a un paciente de forma simultánea o secuencial.

[0193] 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 metilo transferasas, histona desmetilasas, histona desacetilasas, histona acetilasas y ADN metiltransferasas. Los inhibidores de histona desacetilasa incluyen, por ejemplo, vorinostat.

[0194] Para tratar el cáncer y otras enfermedades proliferativas, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos. Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con terapia médica tal como cirugía o radioterapia, por ejemplo, radiación gamma, radioterapia 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: abarelix, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, allopurinol, altretamina, anastrozol, trióxido arsénico, asparaginasa, azacitidina, bendamustina, bevacizumab, bezaroteno, bleomicina, bortezomb, bortezombi, bortezombus, bortezombus, bortezombus., erlotinib, estramustina, etopósido fosfato, etopósido, exemestano, citrato de fentanilo, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, goserelina acetato, histrelina de etilo, ibritumomab tiuxetano, idarrubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2a, irinotecan, lapatinib ditosilato, lenalidomida, letrozol, leucovorina, leuprolida acetato, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, nelarabina, nofetumomab, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, panitumumab, panobinostat, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexado disódico, pentostatina, pipobromano, plicamicina, procarbazona, quinacrina, rasburicasa, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, sunitinib maleato, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecan, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, mostaza de uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat y zoledronato.

[0195] Para tratar el cáncer y otras enfermedades proliferativas, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con ruxolitinib.

[0196] Para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades proliferativas, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con terapias dirigidas, que incluyen inhibidores de la quinasa JAK (Ruxolitinib, selectivo de JAK1), inhibidores de la quinasa Pim, inhibidores de la quinasa PI3 que incluyen el selectivo PI3K-delta y inhibidores de amplio espectro de PI3K, inhibidores de MEK, inhibidores de cinasa dependientes de ciclina, inhibidores de b-RAF, inhibidores de mTOR, inhibidores de proteasoma (Bortezomib, Carfilzomib), inhibidores de HDAC (Panobinostat, Vorinostat), inhibidores de ADN metilo transferasa, dexametasona, bromo y familia extra terminal inhibidores de los miembros e inhibidores de la indoleamina 2,3-dioxigenasa.

[0197] Para tratar afecciones autoinmunes o inflamatorias, el compuesto de la invención se puede administrar en combinación con un corticosteroide tal como triamcinolona, dexametasona, fluocinolona, cortisona, prednisolona o flumetolona.

[0198] Para el tratamiento de afecciones autoinmunes o inflamatorias, el compuesto de la invención se puede administrar en combinación con un inmunosupresor tal como acetónido de fluocinolona (Retisert®), rimexolona (AL-2178, Vexol, Alcon) o ciclosporina (Restasis®).

[0199] Para tratar afecciones autoinmunes o inflamatorias, el compuesto de la invención se puede administrar en combinación con uno o más agentes adicionales seleccionados de Dehydrex™ (Holles Labs), Civamida (Opko), hialuronato de sodio (Vismed, Lantibio/TRB Chemedica), ciclosporina (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101 (T) (testosterona, Argentis), AGR1012 (P) (Argentis), 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 (Duramicina, MOLI1901, CF10, Lantibio) 2S, 3S, 4R, 5R)-3,4-dihidroxi-5-[6-[(3-yodofenilo)metilamino] purina-9-ilo]-N-metilo-oxolano-2-carbamilo, Can-Fite Biopharma), voclosporina (LX212 o LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (análogo de resolvin sintético, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), rivoglitazone (DE011, Daiichi Sanko), TB4

(RegeneRx), OPH-01 (Ophtalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritin (Senju), rebamipida (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI- 2 (Universidad de Pennsylvania y Temple University), pilocarpina, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, Novartis), etabonato de loteprednol, rituximab, diquafosol tetrasódico (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), dehidroepiandrosterona, anakinra, efalizumab, micofenolato sódico, etanercept (Embrel®), hidroxicloquina, NGX267 (TorreyPines Therapeutics), o talidomida.

[0200] En algunas realizaciones, el compuesto de la invención puede administrarse en combinación con uno o más agentes seleccionados de agentes antibióticos, antivirales, antifúngicos, anestésicos, antiinflamatorios que incluyen antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, y agentes antialérgicos. Los ejemplos de medicamentos adecuados incluyen aminoglucósidos tales como amikacina, gentamicina, tobramicina, estreptomina, netilmicina y kanamicina; fluoroquinolonas tales como ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, lomefloxacina, levofloxacina y enoxacina; naftiridina; sulfonamidas; polimixina; cloranfenicol; neomicina; paramomicina; colistimetato; bacitracina; vancomicina; tetraciclinas; rifampicina y sus derivados ("rifampicina"); cicloserina; betalactámicos; cefalosporinas; anfotericinas; fluconazol; flucitosina; natamicina; miconazol; ketoconazol; corticosteroides diclofenaco; flurbiprofeno; ketorolaco; suprofeno cromolina; lodoxamida; levocabastina; nafazolina; antazolina; feniramina; o antibiótico azalida.

[0201] Otros ejemplos de agentes, uno o más de los cuales también se puede combinar un compuesto proporcionado incluyen: un tratamiento para la enfermedad de Alzheimer tal como donepezilo y rivastigmina; un tratamiento para la enfermedad de Parkinson como LDOPA/carbidopa, entacapona, ropinirol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexifenidilo y amantadina; un agente para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) como el beta interferón (*p. ej.*, Avonex® y Rebif®), acetato de glatiramer y mitoxantrona; un tratamiento para el asma tal como albuterol y montelukast; un agente para tratar la esquizofrenia como zyprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; un agente antiinflamatorio tal como un corticosteroide, tal como dexametasona o prednisona, un bloqueador de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; un agente inmunomodulador, que incluye agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, un interferón, un corticosteroide, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; un factor neurotrófico tal como un inhibidor de acetilcolinesterasa, un inhibidor de MAO, un interferón, un anticonvulsivo, un bloqueador de canales iónicos, riluzol o un agente antiparkinsoniano; un agente para tratar enfermedades cardiovasculares como un betabloqueante, un inhibidor de la ECA, un diurético, un nitrato, un bloqueador de los canales de calcio o una estatina; un agente para el tratamiento de enfermedades del hígado, como un corticosteroide, colestiramina, un interferón y un agente antiviral; un agente para tratar trastornos de la sangre, como un corticosteroide, un agente antileucémico o un factor de crecimiento; o un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia como la gammaglobulina.

[0202] Los fármacos biológicos, tales como anticuerpos y citocinas, utilizados como agentes anticancerígenos, se pueden combinar con los compuestos de la invención. Además, los fármacos que modulan el microambiente o las respuestas inmunes se pueden combinar con los compuestos de la invención. Ejemplos de tales fármacos son anticuerpos anti-Her2, anticuerpos anti-CD20, anti-CTLAI, anti-PD-1, anti-PDL1 y otros fármacos inmunoterapéuticos.

Formulación, formas de dosificación y administración

[0203] Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención se pueden administrar 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 rutas, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser tópica (incluidas las membranas transdérmicas, epidérmicas, oftálmicas y mucosas, incluido el suministro intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (*p. ej.*, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluso por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal intramuscular o inyección o infusión; o administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis en bolo, o puede ser, *p. ej.*, 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 o aceitosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

[0204] Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos (excipientes) farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración tópica. Al hacer 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 vehículo en forma de, *p. ej.*, 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, vehículo o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de tabletas, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un medio sólido o líquido), ungüentos que contienen, *p. ej.*, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

[0205] 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, se

puede moler a un tamaño de partícula de menos de 200 mallas. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente 40 mallas.

5 **[0206]** Los compuestos de la invención pueden molerse usando procedimientos de molienda conocidos tales como molienda en húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulaciones. Las preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos de la invención pueden prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, véase la aplicación internacional. N° WO 2002/000196.

10 **[0207]** Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, microcristalina celulosa, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metilo 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.

15 **[0208]** Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 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.

20 **[0209]** El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto administrado realmente será determinada generalmente por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluida la afección a tratar, la ruta de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

25 **[0210]** Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se dispersa típicamente de manera uniforme en toda la composición, de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente efectivas, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, p. ej., de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

30 **[0211]** Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o componerse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externa, esta última en forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales que incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

35 **[0212]** 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 o oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, sésamo aceite, aceite de coco o aceite de maní, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

40 **[0213]** Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden respirar directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización se puede conectar a una tienda de máscaras faciales 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 manera apropiada.

45 **[0214]** Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más vehículos convencionales. En algunas realizaciones,

los ungüentos pueden contener agua y uno o más vehículos hidrófobos seleccionados, p. ej., parafina líquida, polioxietilenoéter, propilenglicol, vaselina blanca y similares. Las composiciones portadoras de cremas pueden basarse en agua en combinación con glicerol y uno o más componentes, 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 tales como, p. ej., glicerol, hidroxietilcelulosa y similares. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas contienen al menos aproximadamente 0,1, al menos aproximadamente 0,25, al menos aproximadamente 0,5, al menos aproximadamente 1, al menos aproximadamente 2 o al menos aproximadamente 5% en peso del compuesto de la invención. Las formulaciones tópicas se pueden empaquetar adecuadamente en tubos de, p. ej., 100 g que se asocian opcionalmente con instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, por ejemplo, psoriasis u otra afección de la piel.

[0215] La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis efectivas dependerán de la condición de la enfermedad que se está tratando, así como del juicio del médico tratante, dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente, y similares.

[0216] Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden filtrarse estérilmente. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, la preparación liofilizada se combina con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuestos típicamente estará entre 3 y 11, más preferiblemente de 5 a 9 y lo más preferiblemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de ciertos excipientes, vehículos o estabilizadores anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

[0217] La dosificación terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar según, p. ej., 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 dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos rangos 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 dosis dependa de variables tales como el tipo y el grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado general de salud del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis efectivas se pueden extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o de modelos animales.

[0218] Las composiciones de la invención pueden incluir además uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como un quimioterapéutico, esteroide, compuesto antiinflamatorio o inmunosupresor, ejemplos de los cuales se enumeran anteriormente.

[0219] Los compuestos de la invención pueden proporcionarse con o utilizarse en combinación con un diagnóstico complementario. Como se usa en el presente documento, el término "diagnóstico complementario" se refiere a un dispositivo de diagnóstico útil para determinar el uso seguro y efectivo de un agente terapéutico. Por ejemplo, se puede usar un diagnóstico complementario para personalizar la dosis 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 grave.

[0220] En algunas realizaciones, el diagnóstico complementario se usa para controlar la respuesta al tratamiento en un paciente. En algunas realizaciones, el diagnóstico complementario se usa para identificar un sujeto que es probable que se beneficie de un compuesto o agente terapéutico dado. En algunas realizaciones, el diagnóstico complementario se usa para identificar a un sujeto que tiene un aumento riesgo de efectos secundarios adversos de la administración de un agente terapéutico, en comparación con un estándar de referencia. En algunas realizaciones, el diagnóstico complementario es una herramienta de diagnóstico o imagen *in vitro* seleccionada de la lista de dispositivos de diagnóstico complementarios aprobados o aprobados por la FDA. En algunas realizaciones, el diagnóstico complementario se selecciona de la lista de pruebas que han sido aprobadas o aprobadas por el Centro de Dispositivos y Salud Radiológica.

Los compuestos marcados y métodos de ensayo

[0221] Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos marcados de la invención (radio-marcado, marcado fluorescentemente, etc.) que serían útiles no sólo en las técnicas de imagen, sino también en ensayos, tanto

in vitro y *en vivo*, para localizar y cuantificar LSD1 en muestras de tejido, incluido el humano, y para identificar ligandos de LSD1 mediante la unión por inhibición de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de LSD1 que contienen dichos compuestos marcados.

5 [0222] La presente invención incluye además compuestos de la invención marcados isotópicamente. Un compuesto "isotópico" o "radiomarcado" es un compuesto de la invención en donde uno o más átomos son reemplazados o sustituidos 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 forma natural). Los radionucleidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, ³H (también escrito como T para tritio), 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 compuestos radiomarcados instantáneos dependerá sobre la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado.

15 [0223] Debe entenderse que un "compuesto radiomarcado" o "compuesto marcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionúclido. En algunas realizaciones, el radionúclido se selecciona del grupo que consiste en ³H, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³⁵S y ⁸²Br. En algunas realizaciones, el compuesto incorpora 1, 2 o 3 átomos de deuterio.

20 [0224] La presente invención puede incluir además métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en los compuestos de la invención. Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son bien conocidos en la técnica, y un experto en la materia reconocerá fácilmente los métodos aplicables a los compuestos de la invención.

25 [0225] 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 el monitoreo de su variación de concentración cuando entra en contacto con LSD1, a través del seguimiento del etiquetado. 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). En consecuencia, 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. Por el contrario, en algunos otros ensayos de detección, el compuesto estándar está marcado y los compuestos de prueba no están etiquetados. En consecuencia, la concentración del compuesto estándar marcado se controla para evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de prueba, y la afinidad de unión relativa del el compuesto de prueba se determina así.

35 [0226] La invención se describirá con mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos, y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la materia reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados. Se encontró que los compuestos de los Ejemplos son inhibidores de LSD1 como se describe a continuación.

40

EJEMPLOS

45 [0227] A continuación se proporcionan procedimientos experimentales para compuestos de la invención. Las purificaciones preparatorias por LC-MS de algunos de los compuestos preparados se realizaron en sistemas de fraccionamiento dirigido por masa de Waters. La configuración básica del equipo, los protocolos y el software de control para el funcionamiento de estos sistemas se han descrito en detalle en la literatura. Véase, p. ej., "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); and "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 cromatografía líquida analítica de espectrometría de masas (LCMS) para control de pureza en las siguientes condiciones: Instrumento; Serie Agilent 1100, LC/MSD, Columna: Waters Sunfire™ C₁₈ Tamaño de partícula de 5 μM, 2,1 x 5,0 mm, Tampones: fase móvil A: 0,025% de TFA en agua y fase móvil B: acetonitrilo; gradiente del 2% al 80% de B en 3 minutos con un caudal de 2,0 ml/minuto.

55

60 [0228] Algunos de los compuestos preparados también se separaron a 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 típicas de la columna de cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa preparativa (RP-HPLC) son las siguientes: pH = 2 purificaciones: Waters Sunfire™ C₁₈ Tamaño de partícula de 5 μM, columna de 19 x 100 mm, eluyendo con fase móvil A: 0,1% TFA (ácido trifluoroacético) en agua y fase móvil B: acetonitrilo; la velocidad de flujo fue de 30 ml/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto utilizando el protocolo de Optimización de método específico de compuesto como se describe en la literatura [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, la velocidad de flujo usada con la columna de 30 x 100 mm fue de 60 ml/minuto.

65

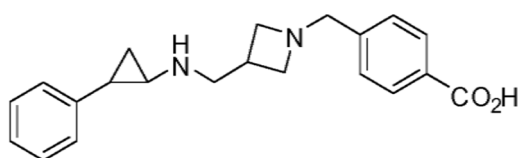
[0229] pH = 10 purificaciones: Waters XBridge C₁₈ 5 m de tamaño de partícula m, 19 columna x 100 mm, eluyendo con fase móvil A: 0,15% de NH₄OH en agua y eluyente B: acetonitrilo; la velocidad de flujo fue de 30 ml/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto utilizando el protocolo de Optimización de método específico de compuesto como se describe en la literatura[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, la velocidad de flujo usada con una columna de 30 x 100 mm fue de 60 ml/minuto.

[0230] Cualquier ejemplo que no se encuentre dentro del alcance de las reivindicaciones se describe como referencia. Los ejemplos que caen dentro del alcance de las reivindicaciones están etiquetados como "Ejemplo de invención".

Ejemplo 1

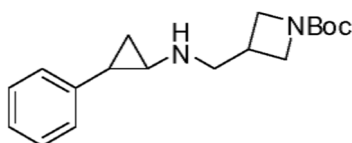
4-[(3-[(*trans*-2-fenilciclopropilo)amino]metilo)acetidina-1-ilo]metilo]ácido benzoico

[0231]



Paso 1: *tert*-butilo 3-[(*trans*-2-fenilciclopropilo)amino]metilo]acetidina-1-carboxilato

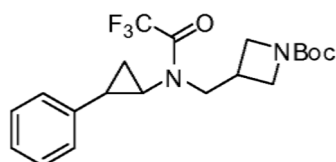
[0232]



[0233] A una solución de 3-formilacetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (556 mg, 3,00 mmol, Alfa Aesar: Cat N° H52794) y clorhidrato de 2-fenilciclopropanamina (600. mg, 3,54 mmol, *trans*, *racémico*, J&W PharmLab: Cat N° 20-0073S, Lote: JW152-128A) en DCM (10 mL) ácido acético añadido (510 µl, 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 reacción se agitó a la habitación temperatura durante 1 h después se diluyó con DCM, se lavó con solución saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ después se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexanos del 0 al 100% para dar el producto deseado (513 mg, 57%) como un aceite amarillo claro. LC-MS calculado para C₁₄H₁₉N₂O₂ (M-^tBu + 2H)⁺: m/z = 247,1; encontrado 247,2.

Paso 2: *tert*-butilo 3-[(*trans*-2-fenilciclopropilo) (trifluoroacetilo)amino]metilo]acetidina-1-carboxilato

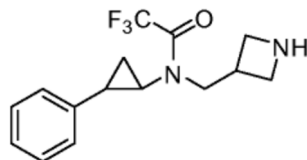
[0234]



[0235] A una solución de *tert*-butilo 3-[(*trans*-2-fenilciclopropilo)amino]metilo]acetidina-1-carboxilato (187 mg, 0,618 mmol) 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 después se inactivó con solución de NaHCO₃ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y después se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 60% de EtOAc/Hexanos para dar el producto deseado (228 mg, 93%) como un aceite amarillo. LC-MS calculado para C₁₆H₁₈F₃N₂O₃ (M-^tBu + 2H)⁺: m/z = 343,1; encontrado 343,2.

Paso 3: *N*-(acetidina-3-ilmetilo)-2,2,2-trifluoro-*N*-(*trans*-2-fenilciclopropilo)acetamida

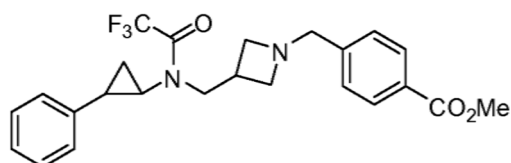
[0236]



[0237] A una solución de *tert*-butilo 3-[[(*trans*-2-fenilciclopropilo)-(trifluoroacetilo)amino]metilo]acetidina-1-carboxilato (228 mg, 0,572 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (3 ml). La solución amarilla clara resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{15}H_{18}F_3N_2O$ (M+H)⁺: m/z = 299,1; encontrado 299,2.

Paso 4: metilo 4-[[3-[[(*trans*-2-fenilciclopropilo) (trifluoroacetilo)amino]metilo]acetidina-1-ilo]metilo]benzoato

[0238]



[0239] A una solución de *N*-(acetidina-3-ilmetilo)-2,2,2-trifluoro-*N*-(*trans*-2-fenilciclopropilo)acetamida (57 mg, 0,19 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió K_2CO_3 (50 mg, 0,38 mmol), seguido de metilo 4-bromometilbenzoato (52 mg, 0,23 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h, luego se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 después se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 60% de EtOAc/Hexanos para dar el producto deseado (27 mg, 32%) como un aceite transparente. LC-MS calculado para $C_{24}H_{26}F_3N_2O_3$ (M+H)⁺: m/z = 447,2; encontrado 447,2.

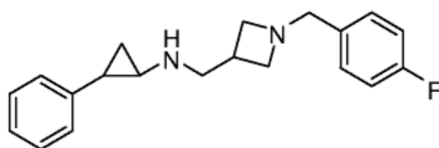
Paso 5: 4-[[3-[[(*trans*-2-fenilciclopropilo)amino]metilo]acetidina-1-ilo]metilo]ácido benzoico

[0240] A una solución de metilo 4-[[3-[[(*trans*-2-fenilciclopropilo)-(trifluoroacetilo)amino]metilo]acetidina-1-ilo]metilo]benzoato (27 mg, 0,06 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (1 ml) se añadió hidróxido de sodio 0,5 M en agua (1,2 ml, 0,6 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50°C y se agitó durante 1 h, momento en el cual la LC-MS indicó que la reacción se había completado para dar el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con MeOH y se purificó por preparación. HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto en forma de sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{21}H_{25}N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 337,2; encontrado 337,2.

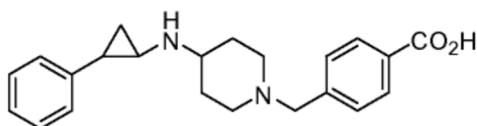
Ejemplo 2

N-[[1-(4-fluorobencilo) acetidina-3-ilo]metilo]-*trans*-2-fenilciclopropanamina

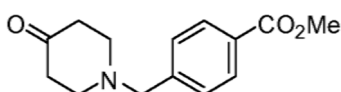
[0241]



[0242] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 1* con 1-(clorometilo)-4-fluoro-benceno que reemplaza al metilo 4-bromometilbenzoato de en el Paso 4. El producto se purificó por preparación. HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto en forma de sal de TFA como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{20}H_{24}FN_2$ (M+H)⁺: m/z = 311,2; encontrado 311,1.

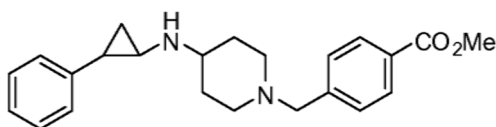
Ejemplo 3**4-({4-[(*trans*-2-fenilciclopropilo)amino]piperidina-1-ilo}metilo)ácido benzoico**5 **[0243]**

10

15 *Paso 1: metilo 4-[(4-oxopiperidina-1-ilo)metilo]benzoato***[0244]**

20

25 **[0245]** Una mezcla de hidrato de hidrocloreuro de piperidina-4-ona (154 mg, 1,00 mmol, Aldrich , Cat N° 151769), metilo 4-bromometilbenzoato (230 mg, 1,00 mmol) y K₂CO₃ (346 mg, 2,51 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y luego se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ después se concentró para dar el producto deseado como un aceite incoloro que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para C₁₄H₁₈NO₃ (M+H)⁺: m/z = 248,1; encontrado 248,1.

30 *Paso 2: 4-({4-[(*trans*-2-fenilciclopropilo)amino]piperidina-1-ilo}metilo)benzoato de metilo***[0246]**

35

40 **[0247]** A una solución de clorhidrato de 2-fenilciclopropanamina (30. mg, 0,17 mmol, *trans*, *racémico*, Acros, Cat N° 130470050) y metilo 4-[(4-oxopiperidina-1-ilo)metilo]benzoato (43 mg, 0,17 mmol) en DCM (2 mL) se añadió ácido acético (30. mL, 0,52 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se añadió Na(OAc)₃BH (110 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h después se diluyó con DCM y se lavó con solución saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ después se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para C₂₃H₂₉N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 365,2; encontrado 365,1.

45

*Paso 3: 4-({4-[(*trans*-2-fenilciclopropilo)amino]piperidina-1-ilo}metilo)ácido benzoico*

50 **[0248]** El producto bruto del *Paso 2* se disolvió en THF (1 ml) y MeOH (1 mL) luego se añadió hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,43 mL, 0,87 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 1 h, momento en el cual la LC-MS indicó que la reacción se había completado para dar el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con MeOH y se purificó por preparación. HPLC (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto en forma de sal de amonio como un sólido blanco. LC-MS calculado para C₂₂H₂₇N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 351,2; encontrado 351,3.

55

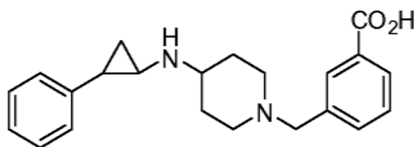
Ejemplo 4**3-({4-[(*trans*-2-fenilciclopropilo)amino]piperidina-1-ilo}metilo)ácido benzoico**

60

[0249]

65

5



10

[0250] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 3* con metilo 3-(bromometilo)benzoato que reemplaza el 4-bromometilbenzoato de metilo en el *Paso 1*. El producto se purificó por preparación. HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado en forma de sal de TFA como un sólido blanco, LC-MS calculado para $C_{22}H_{27}N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 351,2; encontrado 351,2.

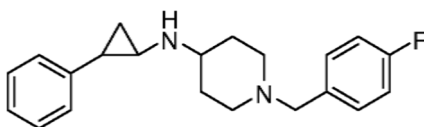
Ejemplo 5

15

1-(4-fluorobencilo)-N-(trans-2-fenilciclopropilo)piperidina-4-amina

[0251]

20



25

[0252] Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 3* con 1-(clorometilo)-4-fluoro-benceno reemplazando 4-bromometilbenzoato de metilo en el *Paso 1*. El producto se purificó por preparación. HPLC (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto en forma de base libre como un aceite amarillo. LC-MS calculado para $C_{21}H_{26}FN_2$ (M+H)⁺: m/z = 325,2; encontrado 325,2.

30

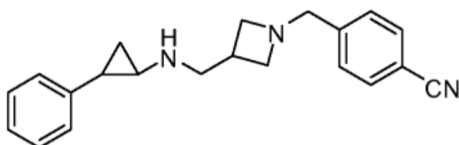
Ejemplo 6

4-[(3-[[[(trans-2-Fenilciclopropilo)amino]metilo]acetidina-1-ilo]metilo]benzonitrilo]

[0253]

35

40



45

[0254] A una solución de N-(acetidina-3-ilmetilo)-2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropilo)acetamida (20 mg, 0,07 mmol, preparado como se describe en el *Ejemplo 1, Paso 3*) y 4-formilbenzonitrilo (13 mg, 0,10 mmol) en THF(1,5 ml) se añadió ácido acético (17 μ l, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (64 mg, 0,30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadieron 2 N NaOH en agua (1 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 preparación. HPLC (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{21}H_{24}N_3$ (M+H)⁺: m/z = 318,2; encontrado 318,2.

50

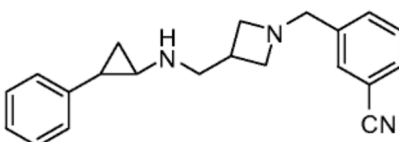
Ejemplo 7

55

3-[(3-[[[(trans-2-Fenilciclopropilo)amino]metilo]acetidina-1-ilo]metilo]benzonitrilo]

[0255]

60



65

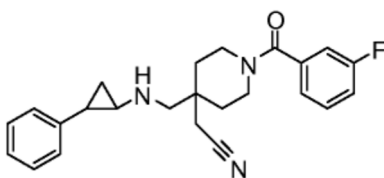
[0256] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 6* con 3-

cianobenzaldehído reemplazando 4-formilbenzonitrilo. LC-MS calculado para $C_{21}H_{24}N_3$ (M+H)⁺: m/z = 318,2; encontrado 318,3.

Ejemplo 8

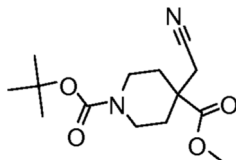
(1-(3-fluorobenzóilo)-4-[(*trans*-2-fenilciclopropilo)amino]metilo)piperidina-4-ilo)acetonitrilo

[0257]



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

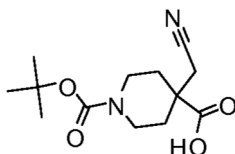
[0258]



[0259] A una solución de 1-*tert*-butilo 4-metilo piperidina-1,4-dicarboxilato (0,97 g, 4,0 mmol) en THF (20 ml) a -40°C se añadió LDA 2,0 M en THF (2,8 ml, 5,6 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -40°C durante 30 minutos y luego se añadió bromoacetonitrilo (0,44 ml, 6,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -40°C durante 2 h, luego se inactivó con agua. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, luego se diluyó con EtOAc, 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 calculado para $C_{10}H_{15}N_2O_4$ (M-^tBu + 2H)⁺: m/z = 227,1; encontrado 227,2.

Paso 2: 1-(*tert*-butoxicarbonilo)-4-(cianometilo)piperidina-4-ácido carboxílico

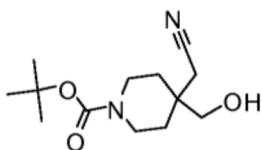
[0260]



[0261] A una solución de 1-*tert*-butilo 4-metilo 4-(cianometilo)piperidina-1,4-dicarboxilato (0,60 g, 2,1 mmol) en THF (4,0 ml)/MeOH (4,0 ml)/agua (1,0 ml) se añadió hidróxido de litio (monohidrato, 0,44 g, 11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se acidificó con 1N HCL frío y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_9H_{13}N_2O_4$ (M-^tBu + 2H)⁺: m/z = 213,1; encontrado 213,1.

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

[0262]

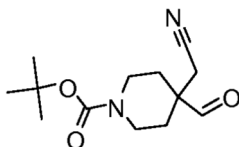


[0263] A una solución de 1-(*tert*-butoxicarbonilo)-4-(cianometilo)piperidina-4-ácido carboxílico (0,50 g, 1,9 mmol) y trietilamina (0,52 ml, 3,7 mmol) en THF (6 ml) a 0°C se añadió cloroformiato de etilo (0,21 ml, 2,2 mmol) a ácido. La

mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, luego se filtró y se lavó con THF (2 ml). El filtrado se enfrió a 0°C y luego se añadió tetrahidroborato de sodio (0,14 g, 3,7 mmol) en metanol (1 ml)/agua (1 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para C₉H₁₅N₂O₃ (M⁻Bu + 2H)⁺: m/z = 199,1; encontrado 199,1.

Paso 4: terc-butilo 4-(cianometilo)-4 formilpiperidina-1-carboxilato

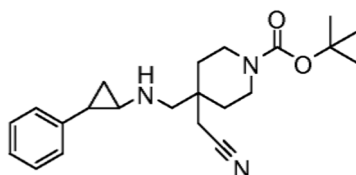
[0264]



[0265] A una solución de *terc*-butilo 4-(cianometilo)-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato (400,0 mg, 1,573 mmol) en DCM (8 ml) se añadió periodinano Dess-Martin (1,0 g, 2,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se añadió solución de Na₂S₂O₃ saturada acuosa y se agitó durante 10 min. La mezcla se diluyó con DCM, luego se lavó con 1 N NaOH, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y luego 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 calculado para C₉H₁₃N₂O₃ (M⁻Bu + 2H)⁺: m/z = 197,1; encontrado 197,1.

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

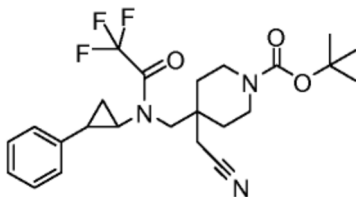
[0266]



[0267] A una solución de *terc*-butilo-4-(cianometilo)-4-formilpiperidina-1-carboxilato (180,0 mg, 0,7134 mmol) y 2-fenilciclopropanamina (114 mg, 0,856 mmol, *trans*, *racémico*, J&W PharmLab: Cat N° 20-0073S) en DCM (3,0 mL) se añadió ácido acético a 0,061 ml, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (300 mg, 1,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h después 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 purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol en cloruro de metileno (0-8%) para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₂₂H₃₂N₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 370,2; encontrado 370,3.

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

[0268]



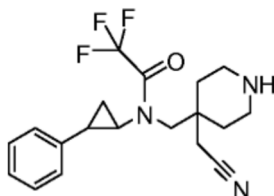
[0269] a una solución de *terc*-butilo 4-(cianometilo)-4-[(*trans*-2-fenilciclopropilo)amino]metilo]piperidina-1-carboxilato (0,18 g, 0,49 mmol) y DIEA (0,17 mL, 0,97 mmol) en DCM (2,4 mL) a 0°C se añadió anhídrido trifluoroacético gota a gota (0,08 ml, 0,58 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h después se diluyó con DCM, se lavó con solución 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 en hexano (0-20%) para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₂₀H₂₃F₃ N₃O₃ (M⁻Bu + 2H)⁺: m/z = 410,2;

encontrado 410,1.

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

5 **[0270]**

10



15 **[0271]** A una solución de *tert*-butilo 4-(cianometilo)-4-[[*(trans*-2-fenilciclopropilo)amino]metilo]piperidina-1-carboxilato (0,16) g, 0,34 mmol) en DCM (0,2 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (0,8 ml, 3,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para C₁₉H₂₃F₃N₃O (M+H)⁺: m/z = 366,2; encontrado 366,1.

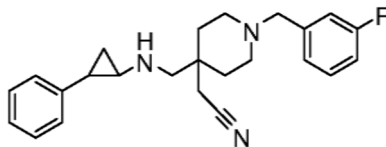
20 *Paso 8: (1-(3-fluorobencilo)-4-[[*(trans*-2-fenilciclopropilo)amino]metilo]piperidina-4-ilo)acetonitrilo*

25 **[0272]** A una solución de *N*-[[4-(cianometilo)piperidina-4-ilo]metilo]-2,2,2-trifluoro-*N*-(*trans*-2-fenilciclopropilo)acetamida (15,0 mg, 0,0410 mmol) y trietilamina (23 mL, 0,16 mmol) en DCM (0,4 mL) a 0°C se añadió cloruro de 3-fluorobencilo (9,8 mL, 0,082 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y luego se concentró. El residuo se disolvió en metanol (1 ml) y THF (1 ml) y luego se añadió 1 N NaOH (1,0 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante 2 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por preparación. HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para proporcionar el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₄H₂₇FN₃O (M+H)⁺: m/z = 392,2; encontrado 392,2.

30 **Ejemplo 9 (1-(3-fluorobencilo)-4-[[*(trans*-2-fenilciclopropilo)amino]metilo]piperidina-4-ilo)acetonitrilo**

[0273]

35



40 **[0274]** A una solución de *N*-[[4-(cianometilo)piperidina-4-ilo]metilo]-2,2,2-trifluoro-*N*-(*trans*-2-fenilciclopropilo)acetamida (17,9 mg, 0,0490 mmol, preparado como se describe en el *Ejemplo 8, Paso 7*) en DCM (0,5 mL) se añadió 3-fluorobenzaldehído (12 mg, 0,098 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (21 mg, 0,098 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h después de diluirla con DCM, y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en THF (1 ml) y metanol (1 ml), luego se añadió 1 N NaOH (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 40°C durante 4 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por preparación. HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para proporcionar el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₄H₂₉FN₃ (M+H)⁺: m/z = 378,2; encontrado 378,2.

50 **Ejemplo 10**

(5R)-2-(*cis*-4-Hidroxiciclohexilo)-7-[[3-[[*(trans*-2-fenilciclopropilo)amino]metilo]acetidina-1-ilo]carbonilo]-2,7-diazaspiro[4,5]decano-1-ona

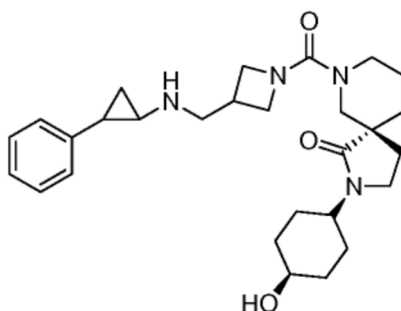
55 **[0275]**

60

65

5

10



15 **[0276]** A una mezcla de fosgeno en tolueno (15% en peso en tolueno, 60 mL, 0,1 mmol, Aldrich , Cat N° 748684) se añadió una solución de (5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexilo)-2,7-diazaspiro[4,5]decano-1-ona (20 mg, 0,1 mmol), preparada como se describe en la literatura como WO 2008/157752) y trietilamina (30 μ l, 0,2 mmol) en THF (2 ml). Las mezclas resultantes se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentraron a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución de N-(acetidina-3-ilmetilo)-2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropilo)acetamida (20 mg, 0,05 mmol, preparada como se describe en el *Ejemplo 1, Paso 3*) y trietilamina (20 μ l, 0,1 mmol) en acetonitrilo (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se añadió 2 N NaOH en agua (1 ml), seguido de MeOH (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 30°C durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por preparación. HPLC (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculado para C₂₈H₄₁N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 481,3; encontrado 481,3.

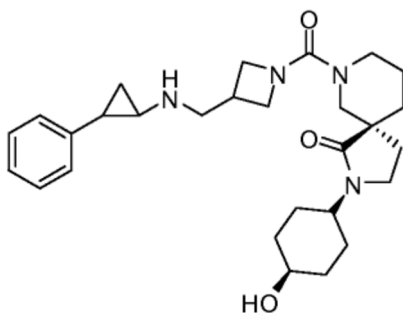
25 **Ejemplo 11**

(5S)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexilo)-7-[[3-[[trans-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]acetidina-1-ilo]carbonilo]-2,7-diazaspiro[4,5]decano-1-ona

30 **[0277]**

35

40



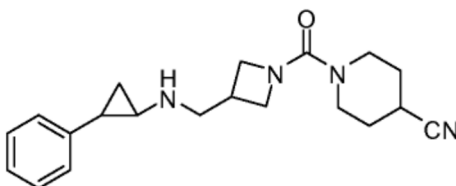
45 **[0278]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 10* con (5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexilo)-2,7-diazaspiro[4,5]decano-1-ona (preparado utilizando métodos similares a los descritos en la literatura, como WO 2008/157752) reemplazando (5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexilo)-2,7-diazaspiro[4,5]decano-1-ona. LC-MS calculado para C₂₈H₄₁N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 481,3; encontrado 481,3.

50 **Ejemplo 12**

1-[[3-[[trans-2-Fenilciclopropilo]amino]metilo]acetidina-1-ilo]carbonilo]piperidina-4-carbonitrilo

55 **[0279]**

60

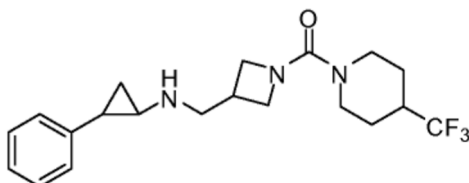


65 **[0280]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 10* con piperidina-4-carbonitrilo reemplazando (5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexilo)-2,7-diazaspiro[4,5]decano-1-ona. LC-MS calculado para C₂₀H₂₇N₄O (M+H)⁺: m/z = 339,2; encontrado 339,2.

Ejemplo 13**Trans-2-fenilo-N-[(1-[[4-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]carbonilo]acetidina-3-ilo)metilo] ciclopropanamina**

5 [0281]

10



15 [0282] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogo a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 10* con 4-(trifluorometilo)piperidina reemplazando (5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexilo)-2,7-diazaspiro[4,5]decano-1-ona. LC-MS calculado para $C_{20}H_{27}F_3N_3O$ (M+H)⁺: m/z = 382,2; encontrado 382,2.

Ejemplo 14

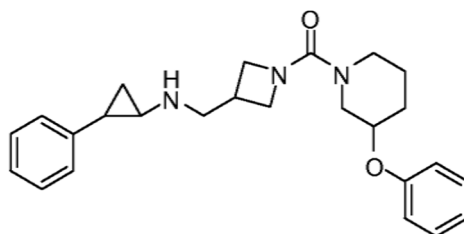
20

N-[(1-[[3-fenoxipiperidina-1-ilo]carbonilo]acetidina-3-ilo)metilo]-trans-2-fenilciclopropanamina

[0283]

25

30



35 [0284] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 10* con 3-fenoxipiperidina reemplazando (5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexilo)-2,7-diazaspiro[4,5]decano-1-ona. LC-MS calculado para $C_{25}H_{32}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 406,2; encontrado 406,2.

Ejemplo 15

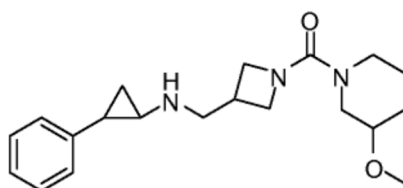
40

N-[(1-[[3-metoxipiperidina-1-ilo]carbonilo]acetidina-3-ilo)metilo]-trans-2-fenilciclopropanamina

[0285]

45

50



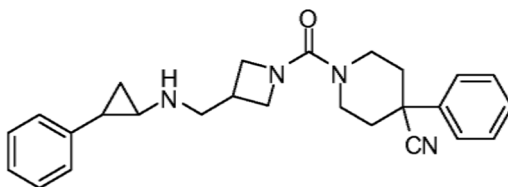
55 [0286] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 10* con 3-metoxipiperidina reemplazando (5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexilo)-2,7-diazaspiro[4,5]decano-1-ona. LC-MS calculado para $C_{20}H_{30}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 344,2; encontrado 344,1.

Ejemplo 16**4-Fenilo-1-[(3-[[trans-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]acetidina-1-ilo)carbonilo]piperidina-4-carbonitrilo**

[0287]

65

5



10

[0288] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 10* con la sustitución de clorhidrato de 4-fenilpiperidina-4-carbonitrilo (5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexilo)-2,7-diazaspiro[4,5]decano-1-ona. LC-MS calculado para $C_{26}H_{31}N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 415,2; encontrado 415,2.

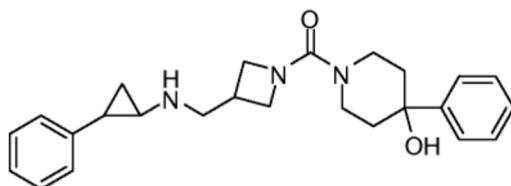
Ejemplo 17

15

4-Fenilo-1-[(3-[[*trans*-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]acetidina-1-ilo)carbonilo]piperidina-4-ol

[0289]

20



25

[0290] Este compuesto se preparó usando procedimiento análogo a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 10* con 4-fenilpiperidina-4-ol reemplazando (5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexilo)-2,7-diazaspiro[4,5]decano-1-ona. LC-MS calculado para $C_{25}H_{32}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 406,2; encontrado 406,2.

30

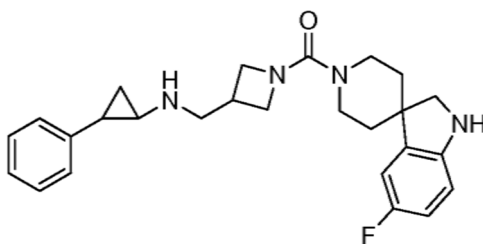
Ejemplo 18

N-({1-[(5-fluoro-1,2-dihidro-espiro[indol-3,4'-piperidina]-1'-ilo)carbonilo]acetidina-3-ilo}metilo)-*trans*-2-fenilciclopropanamina

35

[0291]

40



45

[0292] A una mezcla de fosgeno en tolueno (15% en peso en tolueno, 60 μ l, 0,1 mmol, Aldrich, Cat N° 748684) se le añadió una solución de *tert*-butilo 5-fluorospiro[indol-3,4'-piperidina]-1(2H)-hidrocloruro de carboxilato (30 mg, 0,1 mmol) y preparado como se describe en la literatura como WO 2008/157752) y trietilamina (30 μ l, 0,2 mmol) en THF (2 ml). Las mezclas resultantes se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentraron a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución de N-(acetidina-3-ilmetilo)-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropilo)acetamida (20 mg, 0,05 mmol, preparada como se describe en el *Ejemplo 1, Paso 3*) y trietilamina (20 μ l, 0,1 mmol) en acetonitrilo (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (1 ml) y luego se añadió TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró. El residuo se disolvió en THF (1 ml) y MeOH (1 ml), luego se añadió $NaOH_2N$ acuoso (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por preparación. HPLC (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH_4OH) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{26}H_{32}FN_4O$ (M+H)⁺: m/z = 435,3; encontrado 435,3.

50

55

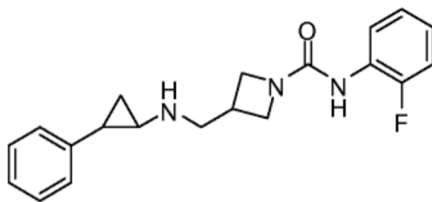
60

Ejemplo 19

65

N-(2-fluorofenilo)-3-[[*trans*-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]acetidina-1-carboxamida

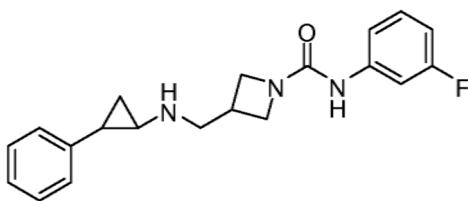
[0293]



[0294] A una solución de N-(acetidina-3-ilmetilo)-2,2,2-trifluoro-N-(*trans*-2-fenilciclopropilo)acetamida (20 mg, 0,05 mmol, preparada como se describe en el *Ejemplo 1, Paso 3*) y trietilamina (30 μ l, 0,2 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se añadió 1-fluoro-2-isocianatobenceno (10 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió NaOH₂N acuoso (1 ml), seguido de MeOH (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por preparación. HPLC (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculado para C₂₀H₂₃FN₃O (M+H)⁺: m/z = 340,2; encontrado 340,1.

Ejemplo 20**N-(3-fluorofenilo)-3-[[(*trans*-2-fenilciclopropilo)amino]metilo]acetidina-1-carboxamida**

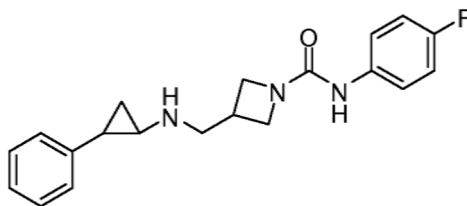
[0295]



[0296] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis de *Ejemplo 19* con 1-fluoro-3-isocianatobenceno reemplazando 1-fluoro-2-isocianatobenceno. LC-MS calculado para C₂₀H₂₃FN₃O (M+H)⁺: m/z = 340,2; encontrado 340,1.

Ejemplo 21**N-(4-fluorofenilo)-3-[[(*trans*-2-fenilciclopropilo)amino]metilo]acetidina-1-carboxamida**

[0297]

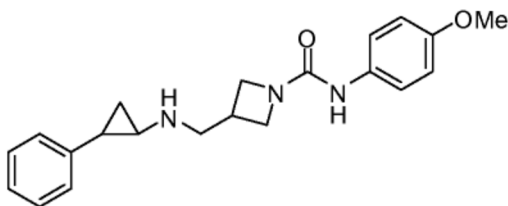


[0298] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 19* con 1-fluoro-4-isocianatobenceno reemplazando 1-fluoro-2-isocianatobenceno. LC-MS calculado para C₂₀H₂₃FN₃O (M+H)⁺: m/z = 340,2; encontrado 340,1.

Ejemplo 22**N-(4-metoxifenilo)-3-[[(*trans*-2-fenilciclopropilo)amino]metilo]acetidina-1-carboxamida**

[0299]

5



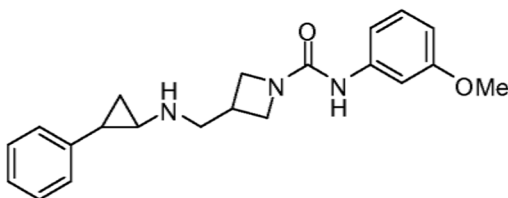
10 **[0300]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis de *Ejemplo 19* con 1-isocianato-4-metoxibenceno reemplazando 1-fluoro-2-isocianatobenceno. LC-MS calculado para $C_{21}H_{26}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 352,2; encontrado 352,2.

15 **Ejemplo 23**

N-(3-metoxifenilo)-3-(((trans-2-fenilciclopropilo)amino)métilo)acetidina-1-carboxamida

[0301]

20



25

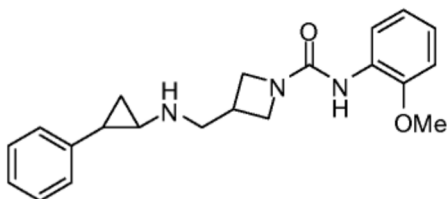
30 **[0302]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis de *Ejemplo 19* con 1-isocianato-3-metoxibenceno reemplazando 1-fluoro-2-isocianatobenceno. LC-MS calculado para $C_{21}H_{26}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 352,2; encontrado 352,2.

35 **Ejemplo 24**

N-(2-metoxifenilo)-3-(((trans-2-fenilciclopropilo)amino)métilo)acetidina-1-carboxamida

[0303]

40



45

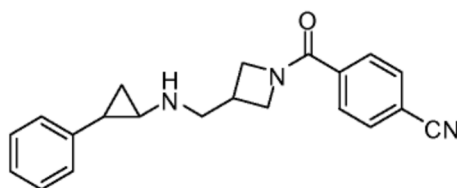
50 **[0304]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 19* con 1-isocianato-2-metoxibenceno que reemplaza al 1-fluoro-2-isocianatobenceno. LC-MS calculado para $C_{21}H_{26}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 352,2; encontrado 352,1.

55 **Ejemplo 25**

4-[(3-(((trans-2-fenilciclopropilo)amino)métilo)acetidina-1-ilo)carbonilo]benzonitrilo

[0305]

60



65

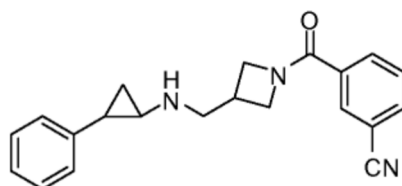
[0306] A una solución de N-(acetidina-3-ilmetilo)-2,2,2-trifluoro-N-(trans-2-fenilciclopropilo)acetamida (20 mg, 0,05

mmol, preparada como se describe en el *Ejemplo 1, Paso 3*) y trietilamina (30 ml, 0,2 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se añadió cloruro de 4-cianobenzoílo (20 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió 2 N NaOH en agua (1 ml), seguido de MeOH (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 30°C durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por preparación. HPLC (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculado para C₂₁H₂₂N₃O (M+H)⁺: m/z = 332,2; encontrado 332,1.

Ejemplo 26

3-[(3-[(*trans*-2-Fenilciclopropilo)amino]metilo)acetidina-1-ilo)carbonilo]benzonitrilo

[0307]

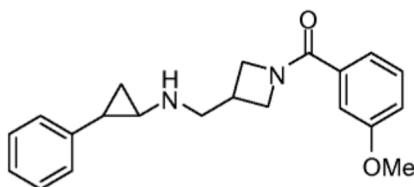


[0308] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis de *Ejemplo 25* con cloruro de 3-cianobenzoílo reemplazando cloruro de 4-cianobenzoílo. LC-MS calculado para C₂₁H₂₂N₃O (M+H)⁺: m/z = 332,2; encontrado 332,1.

Ejemplo 27

N-[[1-(3-metoxibenzoílo)acetidina-3-ilo]metilo]-*trans*-2-fenilciclopropanamina

[0309]

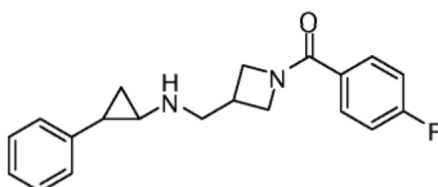


[0310] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 25* con cloruro de 3-metoxi-benzoílo que reemplaza el cloruro de 4-cianobenzoílo. LC-MS calculado para C₂₁H₂₅N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 337,2; encontrado 337,1.

Ejemplo 28

N-[[1-(4-fluorobenzoílo)acetidina-3-ilo]metilo]-*trans*-2-fenilciclopropanamina

[0311]



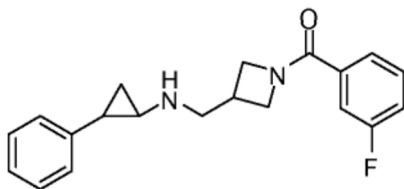
[0312] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 25* con Cloruro de 4-fluoro-benzoílo que reemplaza el cloruro de 4-cianobenzoílo. LC-MS calculado para C₂₀H₂₂FN₂O (M+H)⁺: m/z = 325,2; encontrado 325,1.

Ejemplo 29

N-[[1-(3-fluorobenzoilo)acetidina-3-ilo]metilo]-*trans*-2-fenilciclopropanamina**[0313]**

5

10



15

[0314] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 25* con Cloruro de 3-fluoro-benzoilo que reemplaza el cloruro de 4-cianobenzoilo. LC-MS calculado para $C_{20}H_{22}FN_2O$ $(M+H)^+$: $m/z = 325,2$; encontrado 325,1.

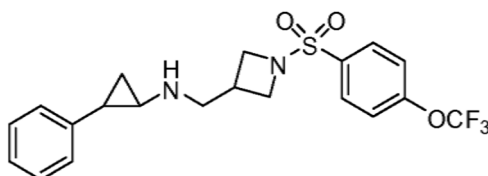
Ejemplo 30

20 ***Trans*-2-fenilo-N-[(1-[[4-(trifluorometoxi)fenilo] sulfonil]acetidina-3-ilo)metilo]ciclopropanamina**

[0315]

25

30



35

[0316] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 25* con cloruro de 4-(trifluorometoxi) bencenosulfonilo que reemplaza el cloruro de 4-cianobenzoilo. LC-MS calculado para $C_{20}H_{22}F_3N_2O_3S$ $(M+H)^+$: $m/z = 427,1$; encontrado 427,0.

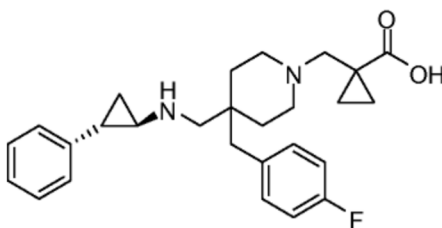
Ejemplo de invención 31

40 **1-[[4-(4-fluorobencilo)-4-(((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclopropanocarboxílico**

[0317]

45

50



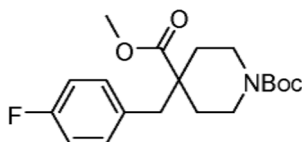
55

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

[0318]

60

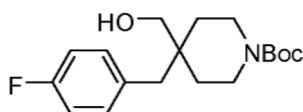
65



[0319] En una solución de N,N-diisopropilamina (4,9 mL, 35 mmol) en tetrahidrofurano (80 mL) a -78°C se añadió nbutyllithium (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 una solución de 1-*tert*-butilo 4-metilo piperidina-1,4-dicarboxilato (AstaTech, Cat N° B56857: 6,08 g, Se añadieron lentamente 25,0 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente a -40°C y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió luego a -78°C y se añadió bromo-4-fluorotolueno (4,9 ml, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h después se inactivó con NH₄Cl saturado, se calentó a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de éter. Después, la mezcla se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano (0-20%) para dar el producto deseado (6,5 g, 74%). LC-MS calculado para C₁₅H₁₉FNO₄ (M⁻¹Bu + 2H)⁺: m/z = 296,1; encontrado 296,1.

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

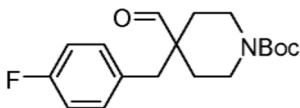
[0320]



[0321] A una solución de 1-*tert*-butilo 4-metilo 4-(4-fluorobencilo)piperidina-1,4-dicarboxilato (6,5 g, 18 mmol) en tetrahidrofurano (90 ml) a 0°C se añadió LiAlH₄ (1 M en THF, 24 ml, 24 mmol) lentamente. La mezcla resultante se agitó a 0 °c durante 30 minutos, luego se añadió agua (0,9 ml), seguido de NaOH (15% en peso en agua, 0,9 ml) y agua (0,9 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos, luego se filtró y se lavó con THF. El filtrado se concentró y el residuo (5,8 g, 97%) se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para C₁₄H₁₉FNO₃ (M⁻¹Bu + 2H)⁺: m/z = 268,1; encontrado 268,1.

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

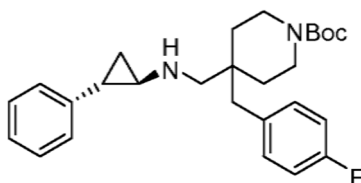
[0322]



[0323] Se añadió una solución de dimetilo sulfóxido (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 min y luego la mezcla resultante se calentó a -60°C durante 25 min. Se añadió lentamente una solución de 4-(4-fluorobencilo)-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato de *tert*-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-diisopropiletilamina (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 1N HCL y luego se extrajo con éter etílico. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano (0-20%) para dar el producto deseado (4,3 g, 83%). LC-MS calculado para C₁₄H₁₇FNO₃ (M⁻¹Bu + 2H)⁺: m/z = 266,1; encontrado 266,1.

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

[0324]

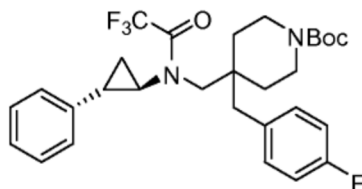


[0325] a una solución de *tert*-butilo 4-(4-fluorobencilo)-4-formilpiperidina-1-carboxilato (4,2 g, 13 mmol) y (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (1,96 g, 14,7 mmol) (preparado usando los procedimientos descritos en Bioorg. Med Chem. Lett., 2011, 21, 4429) en 1,2-dicloroetano (50 ml) se añadió ácido acético (1,1 ml, 20 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5,7 g, 27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución acuosa de 1 N NaOH, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo

se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM (0-6%) para dar el producto deseado (5,0 g, 87%). LCMS calculada para $C_{27}H_{36}FN_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 439,3; encontrado 439,2.

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

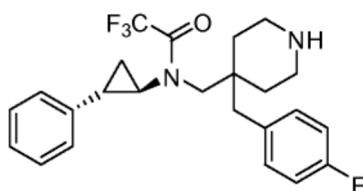
[0326]



[0327] Anhídrido trifluoroacético (Se añadieron 2,08 ml, 14,7 mmol) a una solución de *tert*-butilo 4-(4-fluorobencilo)-4-(((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-carboxilato (4,3 g, 9,8 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (4,3 mL, 24 mmol) en cloruro de metileno (40 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h, luego se diluyó con éter y se lavó con 1N HCL, 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 hexanos (0-30%) para dar el producto deseado (4,6 g, 88%). LC-MS calculado para $C_{25}H_{27}F_4N_2O_3$ (M-^tBu + 2H)⁺: m/z = 479,2; encontrado 479,2.

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

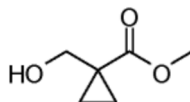
[0328]



[0329] Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 20 ml, 80 mmol) a una solución de 4-(4-fluorobencilo) de *tert*-butilo-4-(((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropilo)] (trifluoroacetilo)amino]metilo]-piperidina-1-carboxilato (4,6 g, 8,6 mmol) en cloruro de metileno (6 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{24}H_{27}F_4N_2O$ (M+H)⁺: m/z = 435,2; encontrado 435,2.

Paso 7: metilo 1-(hidroximetilo)ciclopropanocarboxilato

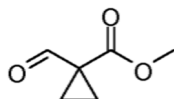
[0330]



[0331] Se añadió cloroformiato de isobutilo (0,61 ml, 4,7 mmol) a una solución de 1-(metoxicarbonilo)ácido ciclopropanocarboxílico (Alfa Aesar, Cat N° H₂5828: 0,57 g, 3,9 mmol) y trietilamina (1,1 ml, 7,8 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego se filtró y se lavó con THF (2 ml). El filtrado se enfrió a 0°C y luego se añadió una solución de tetrahidroborato de sodio (0,30 g, 7,9 mmol) en agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ acuosa, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo (0,46 g) se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 8: metilo 1-formilciclopropanocarboxilato

[0332]

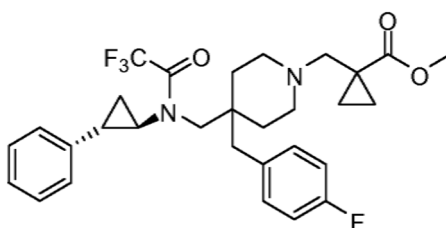


5
[0333] Se añadió dimetilo sulfóxido (0,57 ml, 8,0 mmol) en cloruro de metileno (0,8 ml) a una solución de cloruro de oxalilo (0,34 ml, 4,0 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a -78°C durante 10 min. La mezcla resultante se calentó a -60°C durante 25 minutos y luego se añadió lentamente una solución de 1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de metilo (0,40 g, 3,1 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). La mezcla se calentó a -45°C durante 30 minutos, luego se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2,8 ml, 16 mmol) y la mezcla se calentó a 0°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se vertió en 1 N frío. Solución acuosa de HCl y extraída con éter dietílico. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano (0-20%) para dar el producto deseado (0,30 g, 76%).

15 *Paso 9: metilo 1-[[4-(4-fluorobencilo)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo] (trifluoroacetilo)amino]-metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ciclopropanocarboxilato*

[0334]

20



25

30 **[0335]** Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,19 ml, 1,1 mmol) a una mezcla de 2,2,2-trifluoro-*N*-[[4-(4-fluorobencilo)piperidina-4-ilo]metilo]-*N*-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (*Paso 6*: 400,0 mg, 0,92 mmol) en cloruro de metileno (4 mL). La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos y luego se añadió 1-formilciclopropanocarboxilato de metilo (153 mg, 1,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,58 g, 2,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con 1 N NaOH, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol en DCM (0-6%) para dar el producto deseado (0,45 g, 89%). LC-MS calculado para C₃₀H₃₅F₄N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 547,3; encontrado 547,3.

35

40 *Paso 10: 1-[[4-(4-fluorobencilo)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclopropanocarboxílico*

45 **[0336]** El producto del *Paso 9* se disolvió en MeOH/THF(1,0/0,6 ml) y luego se añadió NaOH (15% en peso en agua, 3,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por prepHPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₇H₃₄FN₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 437,3; encontrado 437,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 7,35-7,28 (m, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 3H), 7,20 - 7,10 (m, 4H), 3,41 - 3,29 (m, 4H), 3,28 - 3,9 (m, 4H), 2,94 (br, 1H), 2,84 (s, 2H), 2,60 - 2,51 (m, 1H), 1,84 -1,67 (m, 4H), 1,63 -1,52 (m, 1H), 1,37 -1,26 (m, 3H), 1,17 -1,09 (m, 2H).

45

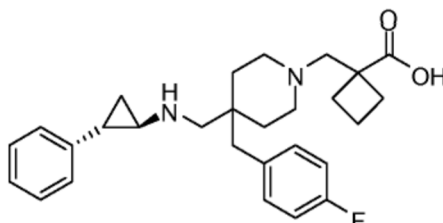
Ejemplo de invención 32

50

1-[[4-(4-fluorobencilo)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclobutanocarboxílico

[0337]

55



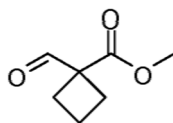
60

65

Paso 1: metilo 1-formilciclobutanocarboxilato

[0338]

5



10

15

[0339] A una solución de dimetilo ciclobutano-1,1-dicarboxilato (Alfa Aesar, Cat N° L12250: 1,0 g, 6,0 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) a -78°C se añadieron hidruro de diisobutilaluminio 1,0 M en tolueno (12,0 ml, 12,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 45 minutos y se inactivó con una adición lenta de 1 M HCl. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otros 30 min. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc del 0 al 20% en hexanos) para dar el producto como un aceite incoloro (330 mg, 39%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,78 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,48 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H), 2,13 -1,87 (m, 2H).

20

Paso 2: 1-[[4-(4-fluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclobutanocarboxílico

25

[0340] Una mezcla de 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo (20. mg, 0,14 mmol), ácido acético (6 mL, 0,10 mmol) y 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(4-fluorobencilo)piperidina-4-ilo]metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (*Ejemplo 31, Etapa 6:* 40,0 mg, 0,0921 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego triacetoxiborohidruro de sodio (64 mg, 0,30 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con 1 N NaOH, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH/THF(0,5/0,5 ml) y luego se añadió 6N NaOH (1,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 40°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{FN}_2\text{O}_2$ (M+H) $^+$: m/z = 451,3; encontrado 451,3.

30

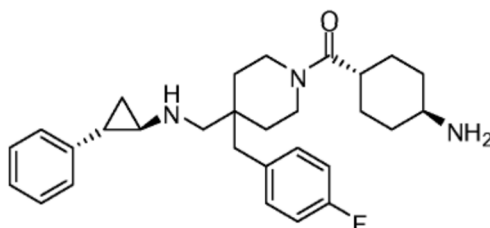
Ejemplo de invención 33

35

trans-4-[[4-(4-fluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]carbonilo]ciclohexanamina

[0341]

40



45

50

[0342] Se añadió trietilamina (23 μl , 0,16 mmol) a una solución de ácido trans-4-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]ciclohexanocarboxílico (TCI America, Cat N° B3250: 10,0 mg, 0,0411 mmol), 2,2,2 -trifluoro-N-[[4-(4-fluorobencilo)piperidina-4-ilo]metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (*Ejemplo 31, Paso 6:* 14 mg, 0,033 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloitris (dimetilamino)fosfonio (27 mg, 0,062 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,6 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de NaHCO_3 solución acuosa, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (0,3 ml) y luego se añadió TFA (0,3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró. El residuo se disolvió en THF/MeOH (0,2 ml/0,2 ml) y luego se añadió NaOH (15% en peso en agua, 0,5 ml) y la mezcla se agitó a 35°C durante la noche. La mezcla se purificó por HPLC prep. (PH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{FN}_3\text{O}$ (M+H) $^+$: m/z = 464,3; encontrado 464,3.

60

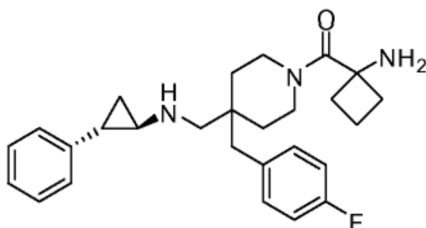
Ejemplo de invención 34

65

1-[[4-(4-fluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]carbonilo]ciclobutanamina

[0343]

5



10

[0344] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 33* con 1-[(*tert*butoxicarbonilo)amino]ácido ciclobutanocarboxílico (Aldrich, Cat N° 630802) reemplazando *trans*-4-[(*tert*butoxicarbonilo)amino]ciclohexanocarboxílico. La mezcla se purificó por HPLC prep. (PH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{27}H_{35}FN_3O$ (M+H)⁺: m/z = 436,3; encontrado 436,3.

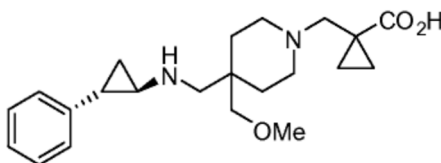
Ejemplo de invención 35

20

1-[[4-(metoximetilo)-4-(((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclopropanocarboxílico

[0345]

25



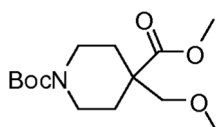
30

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

35

[0346]

40



45

[0347] A una solución de 1-*tert*-butilo 4-metilo piperidina-1,4-dicarboxilato (AstaTech, Cat N° B56857: Se añadieron 2,43 g, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a -40°C a 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 clorometilo metilo éter (1,2 ml, 16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -40°C durante 1 h, luego se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ acuosa, 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 calculado para $C_9H_{18}NO_3$ (M-Boc + 2H)⁺: m/z = 188,1; encontrado 188,1.

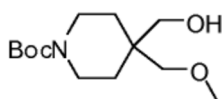
50

*Paso 2: *tert*-butilo 4-(hidroximetilo)-4-(metoximetilo)piperidina-1-carboxilato*

55

[0348]

60



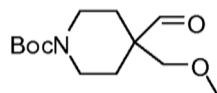
65

[0349] A una solución de 1-*tert*-butilo 4-metilo 4-(metoximetilo)piperidina-1,4-dicarboxilato (2,3 g, 8,0 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) a 0°C se añadió LiAlH₄ (1 M en THF, 10 ml, 10 mmol) lentamente. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego se inactivó con la adición de agua (0,1 mL), NaOH (15% en peso en agua, 0,1 mL) y agua (0,1 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos, luego se filtró y se lavó con THF. El filtrado se concentró y el residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_9H_{18}NO_4$ (M-*t*Bu + 2H)⁺: m/z

= 204,1; encontrado 204,1.

Paso 3: terc-butilo 4-formil-4-(metoximetilo)piperidina-1-carboxilato

5 **[0350]**



10

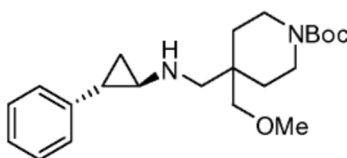
15 **[0351]** Se añadió sulfóxido de dimetilo (1,7 ml, 24 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) a una solución de cloruro de oxalilo (1,0 ml, 12 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a -78°C durante 10 min. La mezcla resultante se calentó a -60°C durante 25 minutos y luego una solución de *tert*-butilo 4-(hidroximetilo)-4-(metoximetilo)piperidina-1-carboxilato (1,6 g, 6,0 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) fue agregado lentamente. 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 reacción se vertió luego en una solución acuosa de 1N HCL fría y se extrajo con éter dietílico. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 al 20% en hexanos para dar el producto deseado (1,3 g, 84%). LC-MS calculado para C₈H₁₆NO₂ (M-Boc + 2H)⁺: m/z = 158,1; encontrado 158,1.

20

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

25 **[0352]**

30



35

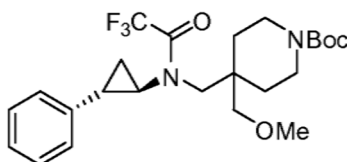
40 **[0353]** Una mezcla de *tert*-butilo 4-formil-4-(metoximetilo)piperidina-1-carboxilato (1,3 g, 5,0 mmol), ácido acético (0,43 mL, 7,5 mmol) y (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (preparado usando los procedimientos descritos en Bioorg. Med Chem. Lett., 2011, 21, 4429: 699 mg, 5,25 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,1 g, 10 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ acuosa, agua y salmuera. La orgánica capa 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 metanol del 0 al 8% en DCM para dar el producto deseado (1,7 g, 91%). LC-MS calculado para C₂₂H₃₅N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 375,3; encontrado 375,2.

45

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

50 **[0354]**

55



60

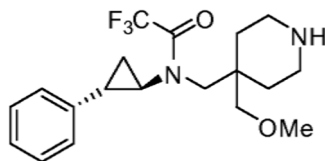
65 **[0355]** Anhídrido trifluoroacético (0,96 mL, 6,8 mmol) se añadió a una solución de *tert*-butilo 4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilopiperidina-1-carboxilato (1,7 g, 4,5 mmol) y N,N-diisopropiletilo amina (1,6 ml, 9,1 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La orgánica capa 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, 84%). LC-MS calculado para C₁₉H₂₆F₃N₂O₂ (M-Boc + 2H)⁺: m/z = 371,2; encontrado 371,1.

60

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

65 **[0356]**

5

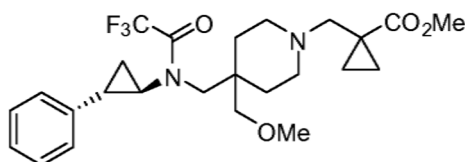


10 **[0357]** 4,0 M cloruro de hidrógeno en dioxano (7 ml, 28 mmol) se añadió a una solución de terc-butilo 4-(metoximetilo)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo] (trifluoroacetilo)amino]metilo]-piperidina-1-carboxilato (1,8 g, 3,8 mmol) en cloruro de metileno (4 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{19}H_{26}F_3N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 371,2; encontrado 371,2. El producto bruto se neutralizó para dar la forma de base libre del producto que se usó para obtener los datos de RMN. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,31 - 7,26 (m, 2H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 7,12 - 7,07 (m, 2H), 3,79 - 3,58 (m, 2H), 3,35 - 3,32 (m, 2H), 3,28 - 3,22 (m, 1H), 3,19 - 2,98 (m, 7H), 2,44 - 2,34 (m, 1H), 1,84 - 1,54 (m, 5H), 1,48 - 1,37 (m, 1H); ¹³C RMN (126 MHz, CD₃OD) δ 161,74, 141,21, 129,63, 127,51, 126,73, 119,39, 76,75, 59,28, 53,29, 42,71, 41,54, 39,22, 30,06, 27,95, 20,10.

20 *Paso 7: metilo 1-[[4-(metoximetilo)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo] (trifluoroacetilo)amino]metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ciclopropanocarboxilato*

[0358]

25



30

35 **[0359]** Una mezcla de metilo 1-formilciclopropanocarboxilato (*Ejemplo 31, Paso 8*: 53 mg, 0,41 mmol), ácido acético (17 μl, 0,29 mmol) y 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(metoximetilo)]piperidina-4-ilo]metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (100,0 mg, 0,2700 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego triacetoxiborohidruro de sodio (190 mg, 0,88 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con 1 N NaOH, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 6% de MeOH en DCM para dar el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{25}H_{34}F_3N_2O_4$ (M+H)⁺: m/z = 483,2; encontrado 483,3.

40

Paso 8: 1-[[4-(metoximetilo)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclopropanocarboxílico

45 **[0360]** El producto del *Paso 7* se disolvió en MeOH/THF(0,5/0,5 ml) y luego se añadió NaOH (15% en peso en agua, 1,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 40°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{22}H_{33}N_2O_3$ (M+H)⁺: m/z = 373,2; encontrado 373,3. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 7,33-7,28 (m, 2H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,36 - 3,31 (m, 5H), 3,30 - 3,19 (m, 4H), 3,14 (s, 2H), 2,92 - 2,83 (m, 1H), 2,47 - 2,41 (m, 1H), 1,92 - 1,71 (m, 4H), 1,54 - 1,41 (m, 1H), 1,37 - 1,30 (m, 2H), 1,29 - 1,20 (m, 1H), 1,16 - 1,09 (m, 2H).

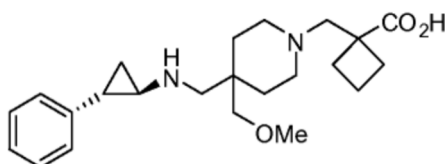
50

Ejemplo de invención 36

55 **1-[[4-(metoximetilo)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclobutanocarboxílico**

[0361]

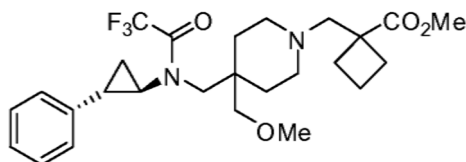
60



65

Paso 1: metilo 1-[[4-(metoximetilo)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo] (trifluoroacetilo)amino]-metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ciclobutanocarboxilato

[0362]



[0363] Una mezcla de 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo (*Ejemplo 32, Paso 1*: 200 mg, 1,4 mmol), ácido acético (60 μ L, 1,1 mmol) y 2,2, 2-trifluoro-N-[[4-(metoximetilo)piperidina-4-ilo]metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (*Ejemplo 35, Paso 6*: 350 mg, 0,95 mmol) en cloruro de metileno (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (650 mg, 3,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con 1 N NaOH, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 6% de MeOH en DCM para dar el producto deseado. LC-MS calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 497,3; encontrado 497,3.

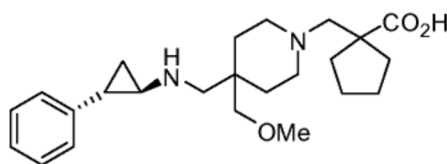
Paso 2: 1-[[4-(metoximetilo)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclobutanocarboxílico

[0364] El producto del Paso 1 se disolvió en MeOH/THF(2,0/2,0 ml) y luego se añadió 6N NaOH (1,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 40°C durante 36 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC prep. (PH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 387,3; encontrado 387,2. ¹H NMR (500 MHz, CD_3CN)TM 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,34 - 3,12 (m, 6H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,56 - 2,43 (m, 2H), 2,22 - 1,96 (m, 4H), 1,93 - 1,76 (m, 4H), 1,71 - 1,59 (m, 1H), 1,33 - 1,22 (m, 1H).

Ejemplo de invención 37

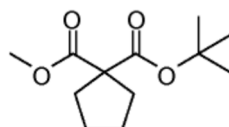
1-[[4-(metoximetilo)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ciclopentanocarboxílico

[0365]

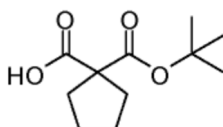


Paso 1: 1-terc-butilo 1-metilo ciclopentano-1,1-dicarboxilato

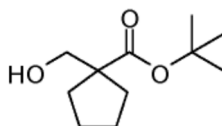
[0366]



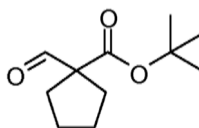
[0367] 1,4-Dibromobutano (2,4 ml, 20 mmol) fue añadido a una mezcla de *tert*-butilo metilo malonato (1,74 g, 10,0 mmol), carbonato de cesio (9,8 g, 30. mmol) y tetrafluoroborato de 1-butilo-3-metilo-1H-imidazol-3-ium (0,4 g, 2 mmol) en acetonitrilo (20 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con éter dietílico y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en éter dietílico y 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 mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 al 10% en hexanos para dar el producto deseado (1,7 g, 75%). LCMS calculada para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_4$ ($\text{M}^-\text{Bu} + 2\text{H}$)⁺: m/z = 173,1; encontrado 173,1.

*Paso 2: 1-(terc-butoxicarbonilo)ácido ciclopentanocarboxílico***[0368]**

[0369] A una solución de 1-*terc*-butilo 1-metilo ciclopentano-1,1-dicarboxilato (1,7 g, 7,4 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml)/metanol (5 ml)/agua (5 ml) se añadió hidróxido de litio, monohidrato (0,62 g, 15 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, luego se concentró para eliminar la mayoría de los solventes. El residuo se disolvió en agua y se lavó con éter. La capa acuosa se acidificó usando una solución fría de 1N HCL y luego se extrajo con DCM. Los extractos de DCM combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para C₇H₁₁O₄ (M⁻tBu + 2H)⁺: m/z = 159,1; encontrado 159,1.

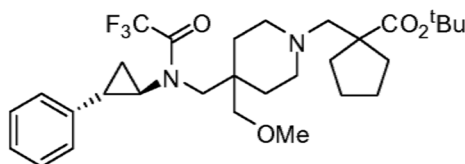
*Paso 3: terc-butilo 1-(hidroximetilo)ciclopentanocarboxilato***[0370]**

[0371] Cloroformiato de isobutilo (1,1 ml, 8,2 mmol) se añadió a una solución de 1-(*terc*-butoxicarbonilo)ácido ciclopentanocarboxílico (1,60 g, 7,47 mmol) y 4-metilmorfolina (0,9 ml, 8,2 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a -20°C. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, luego se filtró y se lavó con THF (4 ml). El filtrado se enfrió a -20°C y luego se añadió tetrahidroborato de sodio (0,56 g, 15 mmol) en agua (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ acuosa, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para C₇H₁₃O₃ (M⁻tBu + 2H)⁺: m/z = 145,1; encontrado 145,1.

*Paso 4: terc-butilo 1-formilciclopentanocarboxilato***[0372]**

[0373] Se añadió sulfóxido de dimetilo (1,9 ml, 26 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a una solución de cloruro de oxalilo (1,1 ml, 13 mmol) en cloruro de metileno (5 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 1-(hidroximetilo)ciclopentanocarboxilato de *terc*-butilo (1,4 g, 7,0 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). La mezcla se calentó a -45°C durante 30 minutos y luego se añadió N,N-diisopropiletilamina (9,1 ml, 52 mmol). La mezcla se calentó a 0°C durante 15 minutos, luego se vertió en una solución acuosa fría de 1N HCL y se extrajo con éter etílico. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 20% de EtOAc en hexanos para dar el producto deseado (1,0 g, 72%). LC-MS calculado para C₇H₁₁O₃ (M⁻tBu + 2H)⁺: m/z = 143,1; encontrado 143,1.

*Paso 5: terc-butio 1'-[(4-(metoximetilo)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo] (trifluoroacetilo)-amino]metilo]piperidina-1-ilo)metilo]ciclopentanocarboxilato***[0374]**



5

10 **[0375]** A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(metoximetilo)piperidina-4-ilo]metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (*Ejemplo 35, Paso 6*: 400 mg, 1,00 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (8 ml) se añadió carboxilato de *tert*-butilo 1-formilciclopentano (280 mg, 1,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (690 mg, 3,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con 1 N NaOH, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró.

15 El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 6% de MeOH en DCM para dar el producto deseado (0,45 g, 75%). LC-MS calculado para C₃₀H₄₄F₃N₂O₄ (M+H)⁺: m/z = 553,3; encontrado 553,3.

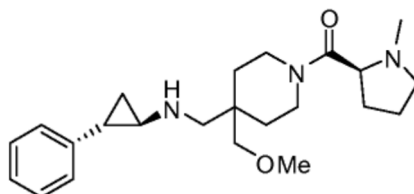
20 *Paso 6*: 1-[[4-(metoximetilo)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclopentanocarboxílico

25 **[0376]** a una solución de *tert*-butil¹-[[4-(metoximetilo)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]-(trifluoroacetilo)amino]metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ciclopentanocarboxilato (450 mg, 0,81 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml, 26 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se concentró. El residuo se disolvió en THF/metanol (2 ml/2 ml) y luego se añadió 6N NaOH (3,0 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₄H₃₇N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 401,3; encontrado 401,2.

30 **Ejemplo 38**

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

35 **[0377]**



40

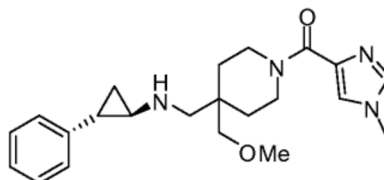
45 **[0378]** A una solución de (2S)-1-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico (Chem-Impex, Cat N° 06356: 11 mg, 0,088 mmol), 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(metoximetilo)piperidina-4-ilo]metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (*Ejemplo 35, Paso 6*: Se añadieron 16 mg, 0,044 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi) tripirrolidinofosfonio (46 mg, 0,088 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) a trietilamina (31 ml, 0,22 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se añadió NaOH (15% en peso, 0,5 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₃H₃₆N₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 386,3; encontrado 386,2.

50

55 **Ejemplo 39**

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

60 **[0379]**



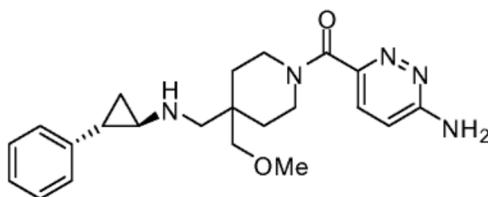
65

[0380] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 38* con 1-metilo-1H-imidazol-4-ácido carboxílico (Bloques combinados, Cat N° HI-1090) reemplazando (2S)-1-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₂H₃₁N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 383,2; encontrado 383,2.

Ejemplo 40

6-[[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]carbonilo]piridazina-3-amina

[0381]

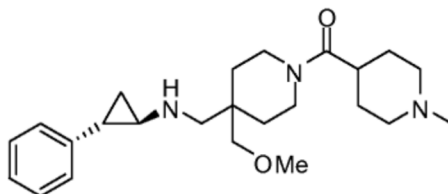


[0382] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 38* con 6-aminopiridazina-3-ácido carboxílico (Chem-Impex, Cat N° 19168) reemplazando el ácido (2S)-1-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₂H₃₀N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 396,2; encontrado 396,2. ¹H RMN (500 MHz, CD₃CN) TM 7,75 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 2H), 3,80 - 3,47 (m, 6H), 3,37 (s, 3H), 3,36 - 3,23 (m, 2H), 2,98 - 2,82 (m, 1H), 2,73 - 2,60 (m, 1H), 1,72 - 1,54 (m, 5H), 1,35 - 1,20 (m, 1H).

Ejemplo 41

(1R,2S)-N-((4-(metoximetilo)-1-((1-metilpiperidina-4-ilo)carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-2-fenilciclopropanamina

[0383]

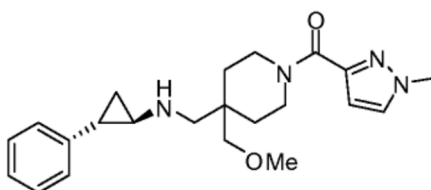


[0384] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 38* con 1-metilpiperidina-4-ácido carboxílico (AstaTech, Cat N° 64217) reemplazando (2S)-1-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₄H₃₈N₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 400,3; encontrado 400,3.

Ejemplo 42

(1R,2S)-N-((4-(metoximetilo)-1-((1-metilo-1H-pirazol-3-ilo)carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-2-fenilciclopropanamina

[0385]



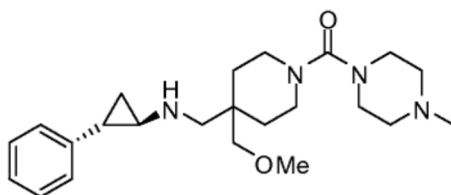
[0386] Se añadió 1-metilo-1H-pirazol-3-cloruro de carbonilo (Maybridge, Cat N° CC48302: 12 mg, 0,081 mmol) a una solución de 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(metoximetilo)piperidina-4-ilo]metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida

(Ejemplo 35, Paso 6: 15,0 mg, 0,040 mmol) y trietilamina (22 mL, 0,16 mmol) en cloruro de metileno (0,5 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con 1 N NaOH, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en metanol/THF(1/1 ml) y luego se añadió NaOH (15% en peso en agua, 1,5 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₂H₃₁N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 383,2; encontrado 383,2.

Ejemplo 43

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

[0387]

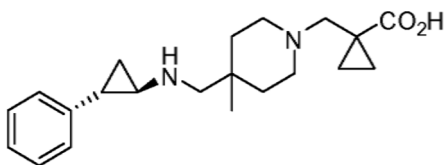


[0388] Se añadió 4-metilpiperazina-1-cloruro de carbonilo (Aldrich, Cat N° 563250: 99 µl, 0,73 mmol) a una solución de 2,2,2-trifluoro-N-{{4-(metoximetilo)piperidina-4-ilo}metilo}-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (Ejemplo 35, Paso 6: 90,0 mg, 0,243 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,73 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,8 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 90°C durante la noche, 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 MeOH del 0 al 6% en DCM para dar el intermedio deseado. A la solución del intermedio en MeOH/THF(0,5 ml/0,5 ml) se añadió NaOH (15% en peso en agua, 1 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₃H₃₇N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 401,3; encontrado 401,3.

Ejemplo de invención 44

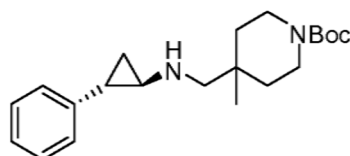
1-{{4-metilo-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo}piperidina-1-ilo}metilo}ácido ciclopropanocarboxílico

[0389]



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

[0390]



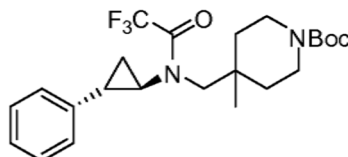
[0391] Una mezcla de *terc*-butilo 4-formil-4-metilpiperidina-1-carboxilato (Synnovator, Cat N° PBN2011767: 2,50 g, 11,0 mmol), ácido acético (0,94 mL, 16 mmol) y (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (1,54 g, 11,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4,7 g, 22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, 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 0 a 8% de MeOH en DCM para dar el producto deseado (3,4 g, 90%). LC-MS calculado para $C_{21}H_{33}N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 345,3; encontrado 345,2.

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

[0392]

10



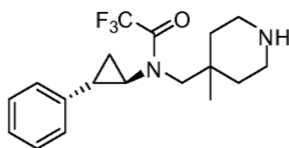
15 **[0393]** Anhídrido trifluoroacético (0,96 ml, 6,8 mmol) se añadió a una solución de terc-butilo 4-metilo-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-carboxilato (1,6 g, 4,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,6 ml, 9,1 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, 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 0 a 20% EtOAc en hexanos para dar el producto deseado (1,8 g, 90%). LC-MS calculado para $C_{19}H_{24}F_3N_2O_3$ (M⁻Bu + 2H)⁺: m/z = 385,2; encontrado 385,2.

20

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

25 [0394]

30



35 **[0395]** A una solución de terc-butilo 4-metilo-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo) (trifluoroacetilo)-amino)metilo)piperidina-1-carboxilato (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 siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{18}H_{24}F_3N_2O$ (M+H)⁺: m/z = 341,2; encontrado 341,2.

40 *Paso 4: 1-[[4-metilo-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclopropanocarboxílico*

45 **[0396]** Una mezcla de 1-formilciclopropanocarboxilato de metilo (*Ejemplo 31, Paso 8*: 10. mg, 0,08 mmol), ácido acético (3,3 mL, 0,059 mmol) y 2,2,2-trifluoro-N-[(4-metilpiperidina-4-ilo)metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (20,0 mg, 0,0588 mmol) en cloruro de metileno (0,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (37 mg, 0,18 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con 1 N NaOH, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH/THF (0,5/0,5 ml) y luego se añadió NaOH (15% en peso en agua, 1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por prepHPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{21}H_{31}N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 343,2; encontrado 343,2.

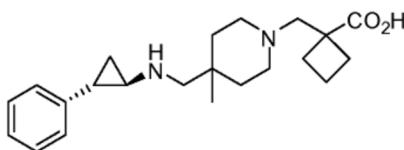
50

Ejemplo de invención 45

55 *1-[[4-metilo-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclobutanocarboxílico*

[0397]

60



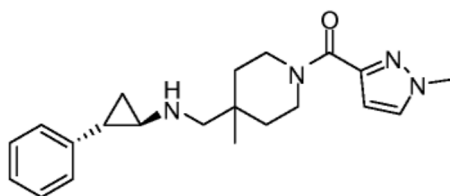
65 **[0398]** Una mezcla de etilo 1-formilciclobutanocarboxilato (*Ejemplo 32, Paso 1*: 27,5 mg, 0,176 mmol), ácido acético (15 µl, 0,26 mmol) y 2,2,2-trifluoro-N-[(4-metilpiperidina-4-ilo)metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (*Ejemplo*

44, Paso 3: 90,0 mg, 0,264 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (110 mg, 0,53 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con 1 N NaOH, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH/THF (0,5/0,5 ml) y luego se añadió NaOH (15% en peso en agua, 1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 2 días, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₂H₃₃N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 357,3; encontrado 357,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 7,34-7,28 (m, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,30 - 3,4 (m, 6H), 3,02 - 2,92 (m, 1H), 2,59 - 2,51 (m, 1H), 2,47 - 2,34 (m, 2H), 2,19 - 2,07 (m, 2H), 2,07 -1,91 (m, 2H), 1,89 -1,73 (m, 2H), 1,74 -1,61 (m, 2H), 1,63 -1,46 (m, 1H), 1,35 - 1,23 (m, 1H), 1,12 (s, 3H).

Ejemplo 46

(1R,2S)-N-((4-metilo-1-((1-metilo-1H-pirazol-3-ilo)carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-2-fenilciclopropanamina

[0399]

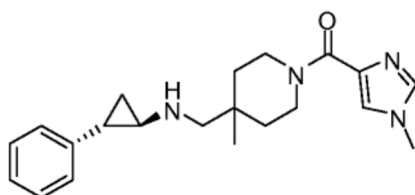


[0400] Se añadió 1-metilo-1H-pirazol-3-cloruro de carbonilo (51 mg, 0,35 mmol) a una solución de 2,2,2-trifluoro-N-[(4-metilpiperidina-4-ilo)metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (Ejemplo 44, Paso 3: 60,0 mg, 0,176 mmol) y trietilamina (98 mL, 0,70 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y luego se concentró. El residuo se disolvió en metanol/THF(0,5 ml/0,5 ml) y luego se añadió 1 N NaOH (1,0 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₁H₂₉N₄O (M+H)⁺: m/z = 353,2; encontrado 353,3. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,76 (br, 2H), 7,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 2H), 7,25 a 7,12 (m, 3H), 6,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,26 - 4,10 (m, 1H), 4,03 - 3,88 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,67 - 3,51 (m, 1H), 3,38 - 3,21 (m, 1H), 3,15 - 3,06 (m, 2H), 3,04 - 2,94 (m, 1H), 2,56 - 2,50 (m, 1H), 1,59 -1,48 (m, 3H), 1,46 -1,34 (m, 2H), 1,32 -1,24 (m, 1H), 1,11 (s, 3H).

Ejemplo 47

(1R,2S)-N-((4-metilo-1-((1-metilo-1H-imidazol-4-ilo)carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-2-fenilciclopropanamina

[0401]

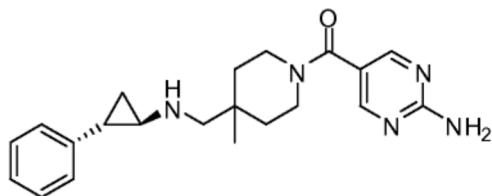


[0402] Se añadió trietilamina (31 µl, 0,22 mmol) a una solución de 1-metilo-1H-imidazol-4-ácido carboxílico (CombiBlocks, Cat N° HI-1090: 11 mg, 0,088 mmol), 2,2,2-trifluoro-N-[(4-metilpiperidina-4-ilo)metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (Ejemplo 44, Paso 3: 15 mg, 0,044 mmol) y (benzotriazol-1-ilo)tripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (46 mg, 0,088 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,8 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se añadió NaOH (15% en peso en agua, 0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₁H₂₉N₄O (M+H)⁺: m/z = 353,2; encontrado 353,2.

Ejemplo 48

5-[[4-metilo-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]carbonilo]pirimidina-2-amina

[0403]

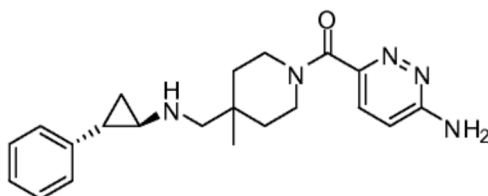


[0404] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 47* con ácido 2-aminopiridazina-5-ácido carboxílico (Ark Pharm, Cat N° AK-17303) reemplazando 1-ácido metilo-1H-imidazol-4-ácido carboxílico. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{21}H_{28}N_5O$ (M+H)⁺: m/z = 366,2; encontrado 366,2.

Ejemplo 49

6-[[4-metilo-4-((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino]metilo]piperidina-1-ilo]carbonilo]piridazin-3-amina

[0405]

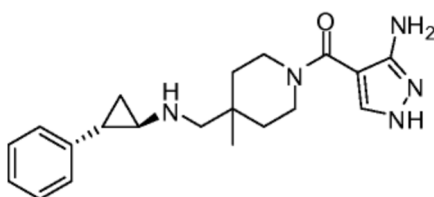


[0406] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 47* con 6-aminopiridazina-3-ácido carboxílico (Chem-Impex, Cat N° 19168) reemplazando el ácido 1-metilo-1H-imidazol-4-ácido carboxílico. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{21}H_{28}N_5O$ (M+H)⁺: m/z = 366,2; encontrado 366,3.

Ejemplo 50

4-[[4-metilo-4-((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino]metilo]piperidina-1-ilo]carbonilo]-1H-pirazol-3-amina

[0407]



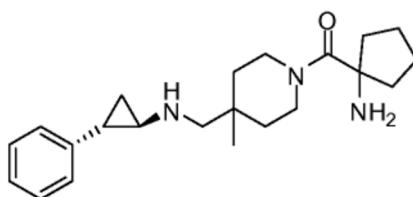
[0408] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 47* con 3-amino-1H-pirazol-4-ácido carboxílico (Aldrich, Cat N° A77407) reemplazando el 1-metilo-1H-imidazol-4-ácido carboxílico. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{20}H_{28}N_5O$ (M+H)⁺: m/z = 354,2; encontrado 354,2.

Ejemplo de invención 51

1-[[4-metilo-4-((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino]metilo]piperidina-1-ilo]carbonilo]ciclopentanamina

[0409]

5



10 **[0410]** Se añadió trietilamina (120 μ l, 0,88 mmol) a una solución de 1-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]ácido
 15 ciclopentanocarboxílico (Fluka, Cat N° 03583: 50. mg, 0,22 mmol), 2,2,2-trifluoro-N-[(4-metilpiperidina-4-ilo)metilo]-N-
 [(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (*Ejemplo 44, Paso 3*: 60. mg, 0,17 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-
 1-iloxi) tripirrolidino fosfonio (140 mg, 0,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml). La mezcla resultante se agitó a la
 habitación temperatura durante 1 h, después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de NaHCO₃,
 20 agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂CL₂
 (0,3 ml) y después con TFA (0,3 ml) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se
 concentró y el residuo se disolvió en THF/MeOH (0,2 ml/0,2 ml) y luego se añadió NaOH (15% en peso en agua, 0,5
 ml). La mezcla se agitó a 35°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC
 preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para
 C₂₂H₃₄N₃O (M+H)⁺: m/z = 356,3; encontrado 356,3. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,83 (br, 2H), 8,09 (br, 3H), 7,34 -
 7,27 (m, 2H), 7,26 a 7,19 (m, 1H), 7,19 a 7,14 (m, 2H), 3,82 - 3,45 (m, 2H), 3,38 - 3,23 (m, 2H), 3,17 - 3,05 (m, 2H),
 3,04 - 2,93 (m, 1H), 2,57 - 2,50 (m, 1H), 2,20 - 2,03 (m, 2H), 2,01 - 1,80 (m, 6H), 1,62 - 1,46 (m, 3H), 1,45 - 1,35 (m, 2H),
 1,34 - 1,25 (m, 1H), 1,10 (s, 3H).

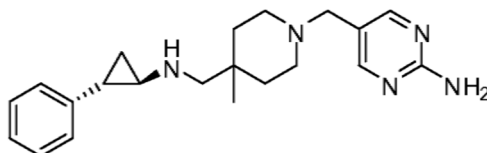
Ejemplo 52

25

5-[[4-metilo-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]pirimidina-2-amina

[0411]

30



35

40 **[0412]** Una mezcla de 2,2,2-trifluoro-N-[(4-metilpiperidina-4-ilo)metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida
 (*Ejemplo 44, Paso 3*: 15,0 mg, 0,0441 mmol) y 2-aminopirimidina-5-carbaldehído (Matrix Scientific, Cat N° 008626: 11
 mg, 0,092 mmol) en cloruro de metileno (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se agregó
 45 triacetoxiborohidruro de sodio (28 mg, 0,13 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h
 y luego se concentró. El residuo se disolvió en metanol/THF(0,4/0,4 ml) y luego se añadió NaOH (15% en peso en
 agua, 1,5 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por
 HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado
 para C₂₁H₃₀N₅ (M+H)⁺: m/z = 352,2; encontrado 352,3.

45

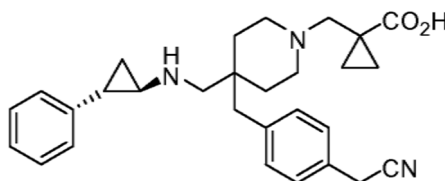
Ejemplo de invención 53

50

**1-[[4-[4-(cianometilo)bencilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido
 ciclopropanocarboxílico**

[0413]

55

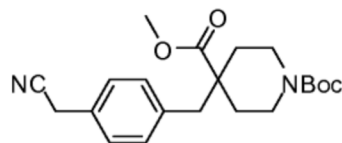


60

65 *Paso 1: 1-*tert*-butilo 4-metilo 4-[4-(cianometilo)bencilo]piperidina-1,4-dicarboxilato*

[0414]

5



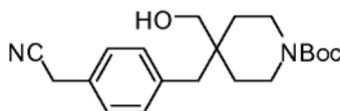
10 [0415] A una solución de *N,N*-diisopropilamina (1,59 mL, 11,3 mmol) en tetrahidrofurano (55 mL) a -78°C se le añadió *n*-butilo litio 2,5 M en hexanos (4,35 mL, 10,9 mmol). Esta solución se calentó y se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego se enfrió a -78°C y se agregó otra solución de 1-*tert*-butilo 4-metilo piperidina-1,4-dicarboxilato (2,75 g, 11,3 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 ml). La solución resultante se agitó a -45°C durante 1 h, y se enfrió nuevamente a -78°C antes de otra solución de [4-(clorometilo)fenilo]acetonitrilo (Enamina LTD, Cat N° EN300-134377: 1,50 g, 9,06 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 ml) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1,5 h, se inactivó con una solución saturada de NaHCO_3 y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc del 25% al 75% en hexanos) para dar el producto (1,31 g, 39%) como un aceite incoloro. LC-MS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}^{-}\text{Bu} + 2\text{H}^+$): $m/z = 317,1$; encontrado 317,2.

20

Paso 2: *tert*-butilo 4-[4-(cianometilo)benzilo]-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato

[0416]

25



30

35 [0417] A una solución de 1-*tert*-butilo 4-metilo 4-[4-(cianometilo)benzilo]piperidina-1,4-dicarboxilato (1,04 g, 2,79 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente se añadió tetrahidroborato de litio 2,0 M en THF (2,8 ml, 5,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó entonces a 65°C durante 2 días, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con una solución saturada de NaHCO_3 . Esta mezcla se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (0% a 15% de MeOH en DCM) para dar el producto (862 mg, 90%) como un aceite incoloro. LC-MS calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}^{-}\text{Bu} + 2\text{H}^+$): $m/z = 289,2$; encontrado 289,1.

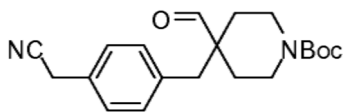
35

40

Paso 3: *tert*-butilo 4-[4-(cianometilo)benzilo]-4-formilpiperidina-1-carboxilato

[0418]

45



50 [0419] A una solución de cloruro de oxalilo (0,42 ml, 5,0 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) a -78°C se añadió primero dimetilsulfóxido (0,71 ml, 10 mmol) gota a gota. La solución resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos y luego se agregó otra solución de *tert*-butilo 4-[4-(cianometilo)benzilo]-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato (862,8 mg, 2,505 mmol) en cloruro de metileno (5,0 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a -40°C durante más de 1 h, y se añadió *N,N*-diisopropilamina (2,6 ml, 15 mmol). Esta mezcla se agitó y calentó adicionalmente a 0°C durante 1 h, y luego se diluyó con DCM, y se vertió en 1 M HCl. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc del 0% al 50% en hexanos) para dar el producto (715 mg, 84%) como un aceite incoloro. LC-MS calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}^{-}\text{Bu} + 2\text{H}^+$): $m/z = 287,1$; encontrado 287,2.

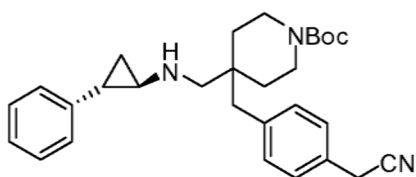
55

Paso 4: *tert*-butilo 4-[4-(cianometilo)benzilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-carboxilato

60 [0420]

65

5



10

15

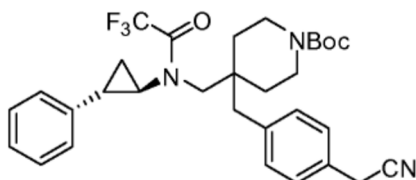
[0421] Una mezcla de *tert*-butilo 4-[4-(cianometilo)benzilo]-4-formilpiperidina-1-carboxilato (715 mg, 2,087 mmol), ácido acético (178 μ l, 3,13 mmol) y (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (361 mg, 2,71 mmol) en 1,2-dicloroetano (12 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego triacetoxiborohidruro de sodio (880 mg, 4,2 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se inactivó con solución saturada de NaHCO_3 , y se diluyó con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc del 0% al 30% en DCM) para dar el producto (659 mg, 69%) como un aceite incoloro. LC-MS calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 460,3$; encontrado 460,3.

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

20

[0422]

25



30

35

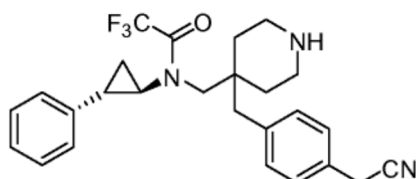
[0423] A una solución de *tert*-butilo 4-[4-(cianometilo)benzilo]-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-1-carboxilato (659 mg, 1,43 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,75 ml, 4,3 mmol) en cloruro de metileno (13 ml) a 0°C se añadió anhídrido trifluoroacético (0,31 ml, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se inactivó con solución saturada de NaHCO_3 , y se diluyó con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc del 25% al 75% en hexanos) para dar el producto (760 mg, 95%) como un aceite ligeramente amarillo. LCMS calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ ($\text{M}-\text{tBu} + 2\text{H}$)⁺: $m/z = 500,2$; encontrado 500,2.

40

Paso 6: N-({4-[4-(cianometilo)benzilo]piperidina-4-ilo}metilo)-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida clorhidrato

[0424]

45



50

55

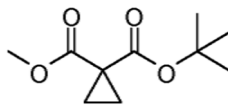
[0425] A una solución de *tert*-butilo 4-[4-(cianometilo)benzilo]-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]-(trifluoroacetilo)amino]metilo]piperidina-1-carboxilato (760 mg, 1,37 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a 0°C se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (1,7 ml, 6,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego se concentró para dar el producto bruto como un sólido ligeramente amarillo (sal de HCl) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 456,2$; encontrado 456,2.

60

Paso 7: 1-tert-butilo 1-metilo ciclopropano-1,1-dicarboxilato

[0426]

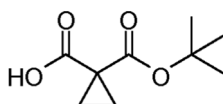
65



5
[427] A una solución de *tert*-butilo metilo malonato (7,6 g, 44 mmol) en N,N-dimetilformamida (70. mL) se le añadió 1-bromo-2-cloro-etano (7,2 mL, 87 mmol), carbonato de potasio (15 g, 110 mmol) y 1-butilo-3-metilo-1H-imidazol-3-tetrafluoroborato de io (2 g, 9 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h, luego se inactivó con agua y se extrajo con éter dietílico. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 8: 1-(*tert*-butoxicarbonilo)ácido ciclopropanocarboxílico

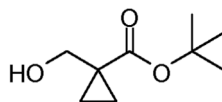
15 **[0428]**



20
[0429] A una solución de 1-*tert*-butilo 1-metilo ciclopropano-1,1-dicarboxilato (8,6 g, 43 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml), metanol (30 ml) y agua (30 ml) se añadió hidróxido de litio, monohidrato (3,6 g, 86 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró para eliminar la mayoría de los solventes. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con éter dietílico. Los extractos de éter se descartaron. La capa acuosa se acidificó a pH 2 con solución acuosa fría de 6 N HCl, luego se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado (6,5 g, 81%), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 9: *tert*-butilo 1-(hidroximetilo)ciclopropanocarboxilato

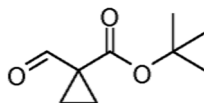
30 **[0430]**



35
[0431] Se añadió cloroformiato de isobutilo (5,9 ml, 45 mmol) a una solución de 1-(*tert*-butoxicarbonilo)ácido ciclopropanocarboxílico (6,5 g, 35 mmol) y trietilamina (9,7 ml, 70. mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 60 minutos, luego se filtró y se lavó con THF (10 ml). El filtrado se enfrió a 0°C y luego se añadió una solución de tetrahidrobórato de sodio (2,6 g, 70. mmol) en N-metilpirrolidiona (10 ml). La reacción mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h después se diluyó con éter, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ acuosa, 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 (0-15%) para dar el producto deseado (4,4 g, 73%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) TM 3,56 (s, 2H), 2,39 (br, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,23 a 1,14 (m, 2H), 0,84 - 0,75 (m, 2H).

Paso 10: *tert*-butilo 1-formilciclopropanocarboxilato

50 **[0432]**



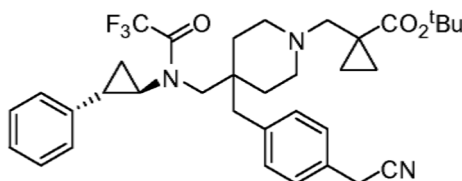
55
[0433] Se añadió sulfóxido de dimetilo (7,2 ml, 100 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (4,32 ml, 51,1 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) a -78°C durante 10 min. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a -78°C y luego se añadió lentamente una solución de 1-(hidroximetilo)ciclopropano-carboxilato de *tert*-butilo (4,4 g, 26 mmol) en cloruro de metileno (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h, luego se añadió N,N-diisopropiletilamina (36 ml, 200 mmol) y la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada NaHCO₃ acuosa y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se lavaron

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 EtOAc en hexano (0-10%) para dar el producto deseado (3,1 g, 71%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)TM 10,36 (s, 1H), 1,61 -1,57 (m, 2H), 1,56 -1,51 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

5 **Paso 11:** *terc-butilo* 1-[[4-[4-(cianometilo)bencilo]-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]-
(trifluoroacetilo)amino]metilo]piperidina-1-ilo)metilo]ciclopropanocarboxilato

[0434]

10



15

[0435] Una mezcla de N-([4-[4-(cianometilo)bencilo]piperidina-4-ilo]metilo)-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida clorhidrato (*Paso 6*: 400,0 mg, 0,8130 mmol), 1-formilciclopropanocarboxilato de *terc*-butilo (346 mg, 2,03 mmol) y ácido acético (139 mL, 2,44 mmol) en cloruro de metileno (7,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (431 mg, 2,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada NaHCO₃ acuosa, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en DCM (0-50%) para dar el producto deseado como un sólido amarillo. LC-MS calculado para C₃₅H₄₃F₃N₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 610,3; encontrado 610,3.

20

25

Paso 12: 1-[[4-[4-(cianometilo)bencilo]-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclopropanocarboxílico

30

[0436] El producto del *Paso 11* se disolvió en DCM (6 ml) y luego se añadió TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego se concentró. El residuo se disolvió en THF/MeOH (1,0 ml/1,0 ml) y luego se añadió 1 M NaOH (1,5 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h, luego se purificó mediante HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₉H₃₆N₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 458,3; encontrado 458,2.

35

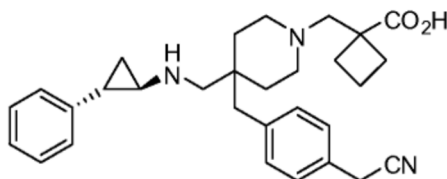
Ejemplo de invención 54

1-[[4-[4-(cianometilo)bencilo]-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclobutanocarboxílico

40

[0437]

45



50

[0438] Una mezcla de N-([4-[4-(cianometilo)bencilo]piperidina-4-ilo]metilo)-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (*Ejemplo 53*, *Paso 6*: 105 mg, 0,230 mmol), 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo (*Ejemplo 32*, *Paso 1*: 59,6 mL, 0,461 mmol) y ácido acético (39 mL, 0,69 mmol) en cloruro de metileno (3,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (122 mg, 0,576 mmol) a la mezcla de reacción. La resultante mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ solución, y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice (gradiente de elución, 0 a 5% de MeOH en DCM) para dar el intermedio metilo 1-((4-(4-(cianometilo)bencilo)-4-((2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)acetamido)metilo]piperidina-1-ilo)metilo)ciclobutanocarboxilato como un aceite amarillo. El intermedio se disolvió en MeOH/THF(1,5 ml/1,5 ml), y luego se añadió NaOH₆M (1,5 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, luego se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC prep. (PH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₃₀H₃₈N₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 472,3; encontrado 472,3.

55

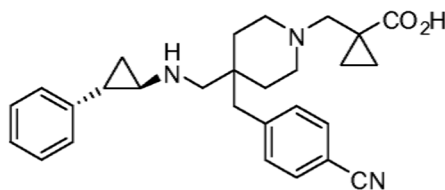
60

65

Ejemplo de invención 55

1-[[4-(4-cianobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido ciclopropanocarboxílico

[0439]

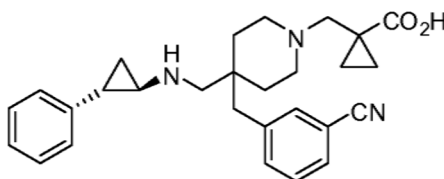


[0440] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 53* con bromuro de p-cianobencilo reemplazando [4-(clorometilo)fenilo]acetonitrilo. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{28}H_{34}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 444,3; encontrado 444,3.

Ejemplo de invención 56

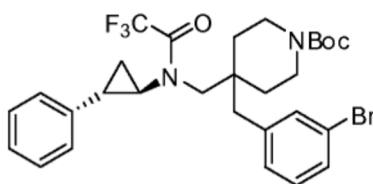
1-[[4-(3-cianobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido ciclopropanocarboxílico

[0441]



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

[0442]

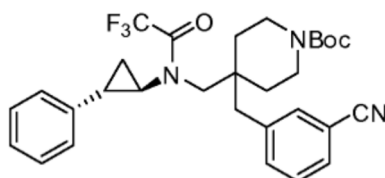


[0443] Este compuesto se preparó usando similar procedimientos como se describe para el *Ejemplo 53, Paso 1-5* con 1-bromo-3-(bromometilo)benzenceno sustituyendo [4-(clorometilo)fenilo]acetonitrilo en *Paso 1*. LC-MS calculado para $C_{25}H_{27}BrF_3N_2O_3$ (M^{-t}Bu + 2H)⁺: m/z = 539,1; encontrado 539,1.

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

[0444]

5

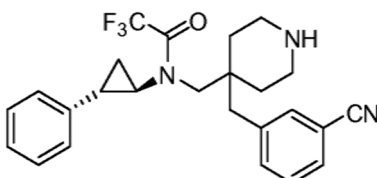


10 **[0445]** Una mezcla de *tert*-butilo 4-(3-bromobencilo)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo] (trifluoroacetilo)amino]metilo]piperidina-1-carboxilato (3,57 g, 6,00 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) complejado con diclorometano (1:1) (1,2 g, 1,44 mmol), cianuro de zinc (2,25 g, 19,2 mmol) y zinc (392 mg, 6,00 mmol) en DMF (25 ml) se purgó con nitrógeno y luego se agitó a 140°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con Et₂O y se lavó con agua. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20-50%/hexanos para dar el producto deseado (2,24 g, rendimiento del 69%). LC-MS calculado para C₂₆H₂₇F₃N₃O₃ (M-^tBu + 2H)⁺: m/z = 486,2; encontrado 486,2.

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

20 **[0446]**

25



30 **[0447]** Se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (3,97 ml, 15,9 mmol) a una solución de *tert*-butilo 4-(3-cianobencilo)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo] (trifluoroacetilo)amino]metilo]piperidina-1-carboxilato (1,23 g, 2,27 mmol) en MeOH (5 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para C₂₅H₂₇F₃N₃O (M+H)⁺: m/z = 442,2; encontrado 442,2.

35

Paso 4: 1-[[4-(3-cianobencilo)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclopropanocarboxílico

40 **[0448]** Este compuesto fue preparado usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 53, Paso 11-12 a partir de N-[[4-(3-cianobencilo)piperidina-4-ilo]metilo]-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida*. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₈H₃₄N₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 444,3; encontrado 444,3.

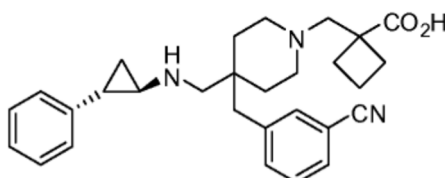
45 **Ejemplo de invención 57**

45

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

50 **[0449]**

50



55

60 **[0450]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 54 a partir de N-[[4-(3-cianobencilo)piperidina-4-ilo]metilo]-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (Ejemplo 56, Paso 3)*. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₉H₃₆N₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 458,3; encontrado 458,3.

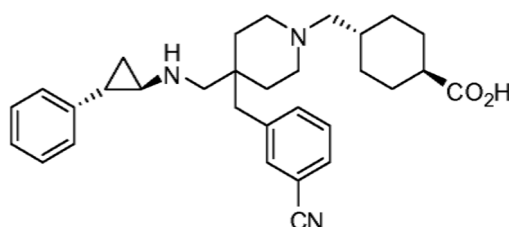
65 **Ejemplo de invención 58**

65

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

ciclohexanocarboxílico

[0451]

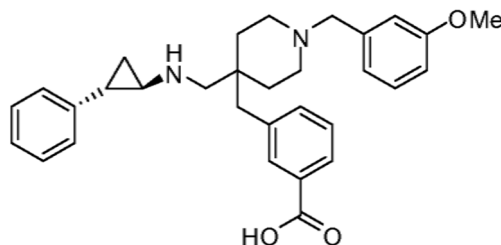


[0452] Se añadió ácido acético (3,6 μ l, 0,063 mmol) a una solución de N-[[4-(3-cianobencilo)piperidina-4-ilo]metilo]-2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]clorhidrato de acetamida (*Ejemplo 56, Paso 3*: 15,0 mg, 0,0314 mmol) y metilo trans-4-formilciclohexanocarboxilato (*Ark Pharm, Cat N° AK-50935*: 8,0 mg, 0,047 mmol) en DCM (0,5 mL). Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (13 mg, 0,063 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El intermedio bruto metilo trans-4-((4-(3-cianobencilo)-4-((2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)acetamido)metilo)piperidina-1-ilo)metilo)ciclohexanocarboxilato se disolvió en MeOH (0,2 ml) y THF (0,2 ml), luego se añadió hidróxido de sodio 4,0 M en agua (78 μ l, 0,31 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_2$ (M+H)⁺: m/z = 486,3; encontrado 486,3.

Ejemplo 59

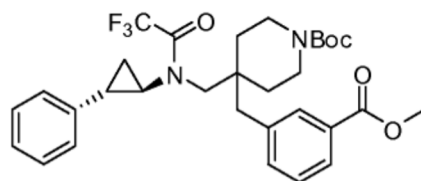
3-[[1-(3-metoxibencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-4-ilo]metilo]ácido benzoico

[0453]



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

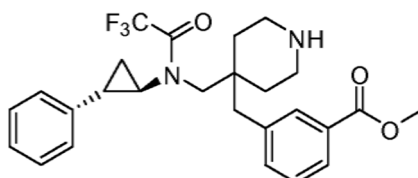
[0454]



[0455] Una mezcla de *tert*-butilo 4-(3-bromobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo] (trifluoroacetilo)amino]metilo]piperidina-1-carboxilato (*Ejemplo 56, Paso 1*: 399 mg, 0,67 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (82 mg, 0,10 mmol) y la trietilamina (0,18 ml, 1,34 mmol) en metanol (2,50 ml) se calentó a reflujo bajo presión positiva de monóxido de carbono durante 7 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y luego se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró *al vacío*, y el residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexanos al 15-35% para dar el producto deseado 291 mg (rendimiento del 75%). LC-MS calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ [M-Boc + 2H]⁺: m/z = 475,2; encontrado 475,2.

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

[0456]



[0457] Cloruro de hidrógeno (3M en MeOH, 1,35 ml, 4,05 mmol) se añadió a una solución de terc-butilo 4-[3-(metoxicarbonilo)benzilo]-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo] (trifluoroacetilo)-amino]metilo]piperidina-1-carboxilato (291 mg, 0,51 mmol) en MeOH (5 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró *al vacío*. El residuo crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{26}H_{30}F_3N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 475,2$; encontrado 475,2.

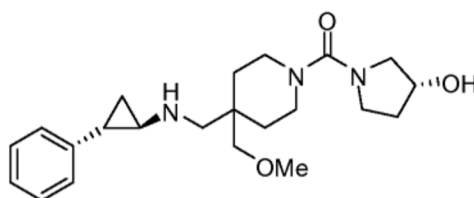
Paso 3: 3-[[1-(3-metoxibencilo)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-4-ilo]metilo]ácido benzoico

[0458] Ácido acético (3,1 μ L, 0,055 mmol) se añadió a una solución de 3-[[4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo] (trifluoroacetilo)amino]metilo]piperidina-4-ilo]metilo]benzoato de metilo (14 mg, 0,027 mmol) y benzaldehído, 3-metoxi- (5,01 mL, 0,0411 mmol) en cloruro de metileno (0,3 mL). Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (12 mg, 0,055 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *a vacío*. El intermedio metilo 3-[[1-(3-metoxibencilo)-4-[[[(2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamido]metilo]piperidina-4-ilo] se disolvió benzoato de metilo en MeOH (0,3 ml) y THF (0,3 ml), luego se añadió hidróxido de sodio 4,0 M en agua (68 μ l, 0,27 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{31}H_{37}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 485,3$; encontrado 485,3.

Ejemplo 60

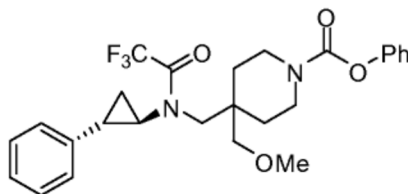
(3R)-1-[[4-(metoximetilo)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-1-ilo]carbonilo]pirrolidina-3-ol

[0459]



Paso 1: fenilo 4-(metoximetilo)-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo] (trifluoroacetilo)amino]metilo]piperidina-1-carboxilato

[0460]



[0461] Ácido carbonoclorídico, éster de fenilo (45,7 μ l, 0,364 mmol) se añadió a una solución de 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(metoximetilo)piperidina-4-ilo]metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (Ejemplo 35, Paso 6: 90 mg, 0,24 mmol) y trietilamina (0,10 ml, 0,73 mmol) en cloruro de metileno (1,0 ml) a $0^\circ C$ y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *a vacío*. El residuo bruto se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice (elución en gradiente con 0 a 30% de EtOAc/Hexanos) para dar el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{26}H_{30}F_3N_2O_4$ $[M+H]^+$: $m/z = 491,2$; encontrado 491,2.

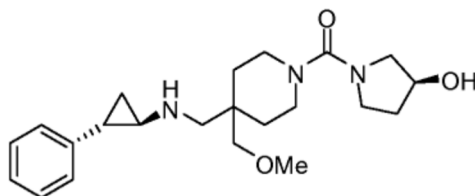
Paso 2: (3R)-1-[[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]carbonilo]pirrolidina-3-ol

[0462] (3R)-pirrolidina-3-ol (16 mg, 0,18 mmol) se añadió a una solución de fenilo 4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo) (trifluoroacetilo)amino)metilo]piperidina-1-carboxilato (18 mg, 0,037 mmol) y trietilamina (15 µl, 0,11 mmol) en sulfóxido de dimetilo (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 135°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el intermedio deseado 2,2,2-trifluoro-N-((1-((R)-3-hidroxipirrolidina-1-carbonilo)-4-(metoximetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-N-((1S,2R)-2-fenilciclopropilo)acetamida como la sal TFA. El intermedio se disolvió en MeOH/THF(0,2 ml/0,2 ml) y luego se añadió 6N NaOH (0,6 ml). La mezcla resultante se agitó a 30°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₂H₃₄N₃O₃ [M+H]⁺: m/z = 388,3; encontrado 388,2.

Ejemplo 61

(3S)-1-[[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]carbonilo]pirrolidina-3-ol

[0463]

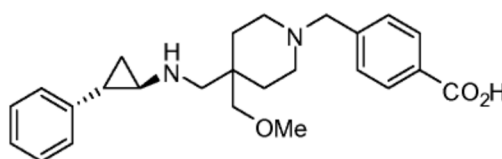


[0464] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 60* con (3S)-pirrolidina-3-ol reemplazando (3R)-pirrolidina-3-ol en el *Paso 2*. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₂H₃₄N₃O₃ [M+H]⁺: m/z = 388,3; encontrado 388,2.

Ejemplo 62

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

[0465]

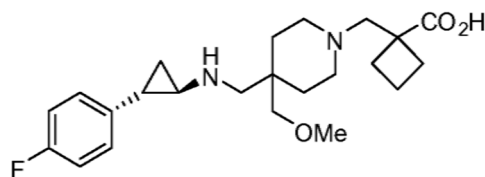


[0466] Una mezcla de 4-carbometoxibenzaldehído (20 mg, 0,12 mmol), ácido acético (5 µl, 0,088 mmol) y 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(metoximetilo)piperidina-4-ilo]metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (*Ejemplo 35, Paso 6*: 30,0 mg, 0,0810 mmol) en cloruro de metileno (0,6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego triacetoxiborohidruro de sodio (56 mg, 0,26 mmol) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con 1 N NaOH, agua y salmuera. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El metilo bruto 4-((4-(metoximetilo)-4-((2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)acetamido)metilo)piperidina-1-ilo)metilo)benzoato se disolvió en MeOH/THF(0,1 ml/0,1 ml) y luego se añadió 6N NaOH (0,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₅H₃₃N₂O₃ [M+H]⁺: m/z = 409,2; encontrado 409,3.

Ejemplo de invención 63

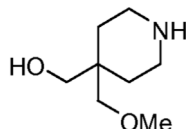
1-[[4-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenilo)ciclopropilo)amino)metilo)-4-(metoximetilo)piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclobutanocarboxílico

[0467]



Paso 1: [4-(metoximetilo)piperidina-4-ilo]metanol

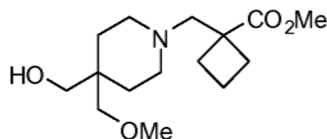
[0468]



[0469] Se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (4,0 ml, 16 mmol) a una solución de terc-butilo 4-(hidroximetilo)-4-(metoximetilo)piperidina-1-carboxilato (*Ejemplo 35, Paso 2*: 1,0 g, 3,8 mmol) en cloruro de metileno (0,2 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró *al vacío*. El residuo crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_8H_{18}NO_2$ $[M+H]^+$: m/z = 160,1; encontrado 160,2.

Paso 2: metilo 1-[[4-(hidroximetilo)-4-(metoximetilo)piperidina-1-ilo]metilo]ciclobutanocarboxilato

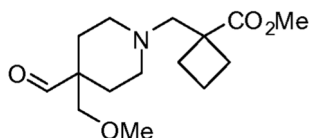
[0470]



[0471] Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,82 ml, 4,71 mmol) a una mezcla de [4-(metoximetilo)piperidina-4-ilo]metanol (0,50 g, 3,1 mmol) (sal de HCl, producto crudo del *Paso 1*) en se añadió cloruro de metileno (20 ml) y luego 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo (0,68 g, 4,8 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,0 g, 9,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con 1 N NaOH, agua y salmuera. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *a vacío*. El producto se purificó por cromatografía instantánea en una columna de gel de sílice (elución en gradiente con 0 a 10% de MeOH/ CH_2Cl_2) para dar el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{15}H_{26}NO_4$ $[M+H]^+$: m/z = 286,2; encontrado 286,1.

Paso 3: metilo 1-[[4-formil-4-(metoximetilo)piperidina-1-ilo]metilo]ciclobutanocarboxilato

[0472]



[0473] Dimetilo sulfóxido (0,28 mL, 4,0 mmol) en cloruro de metileno (0,4 mL) a una solución de cloruro de oxalilo (0,17 mL, 2,0 mmol) en cloruro de metileno (0,4 mL) a $-78^\circ C$ durante 10 min. La mezcla se calentó a $-60^\circ C$ durante 25 minutos y luego una solución de metilo 1-[[4-(hidroximetilo)-4-(metoximetilo)piperidina-1-ilo]metilo]ciclobutanocarboxilato (0,29 g, 1,0 mmol) en metileno se añadió lentamente cloruro (0,4 ml) y luego se calentó a $-45^\circ C$ durante 30 minutos. Luego se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,4 ml, 7,9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a $0^\circ C$ durante 15 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua fría y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *a vacío*. El producto se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice en columna (elución dragient con 0 a 10% MeOH/ CH_2Cl_2) para dar el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{15}H_{26}NO_4$ $[M+H]^+$: m/z = 284,2; encontrado 284,2.

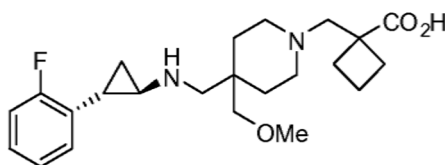
Paso 4: 1-[[4-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenilo)ciclopropilo)amino)metilo]-4-(metoximetilo)piperidina-1-ilo]metilo}ácido ciclobutanocarboxílico

[0474] N,N-diisopropiletilamina (35 μ l, 0,20 mmol) se añadió a una mezcla de (1R,2S)-2-(4-fluorofenilo)ciclopropanamina (Enamina, Cat N° EN300-189082: 19 mg, 0,10 mmol) en cloruro de metileno (0,7 ml), seguido de la adición de metilo 1-[[4-formil-4-(metoximetilo)piperidina-1-ilo]metilo]ciclobutanocarboxilato (42 mg, 0,15 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (69 mg, 0,33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con 1 N NaOH, agua y salmuera. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El metilo intermedio 1-((4-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenilo)ciclopropilo)amino)metilo)-4-(metoximetilo)piperidina-1-ilo)metilo]ciclobutanocarboxilato se disolvió en MeOH/THF(0,1 ml/0,2 ml) y luego se agregó 6N NaOH (0,5 ml). La mezcla se agitó a 30°C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₃H₃₄FN₂O₃ [M+H]⁺: m/z = 405,3; encontrado 405,2.

Ejemplo de invención 64

1-[[4-(((1R,2S)-2-(2-fluorofenilo)ciclopropilo)amino)metilo]-4-(metoximetilo)piperidina-1-ilo]metilo}ácido ciclobutanocarboxílico

[0475]

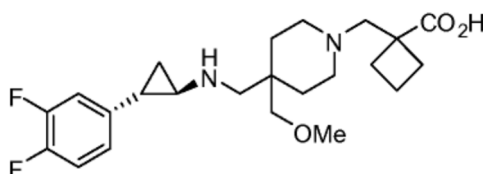


[0476] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 63* con clorhidrato de (1R,2S)-2-(2-fluorofenilo)ciclopropanamina (Enamina, Cat N° EN300-189085) reemplazando el clorhidrato de (1R,2S)-2-(4-fluorofenilo)ciclopropanamina en el *Paso 4*. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₃H₃₄FN₂O₃ [M+H]⁺: m/z = 405,3; encontrado 405,3.

Ejemplo de invención 65

1-[[4-(((1R,2S)-2-(3,4-difluorofenilo)ciclopropilo)amino)metilo]-4-(metoximetilo)piperidina-1-ilo]metilo}ácido ciclobutanocarboxílico

[0477]



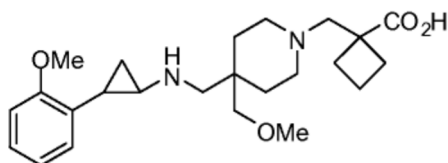
[0478] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 63* con clorhidrato de (1R,2S)-2-(3,4-difluorofenilo)ciclopropanamina (AstaTech, Cat N° 65978) reemplazando (1R,2S)-2-(4-fluorofenilo)clorhidrato de ciclopropanamina en el *Paso 4*. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₃H₃₃F₂N₂O₃ [M+H]⁺: m/z = 423,2; encontrado 423,2.

Ejemplo de invención 66

1-[[4-(metoximetilo)-4-((2-(2-metoxifenilo)ciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido ciclobutanocarboxílico

[0479]

5



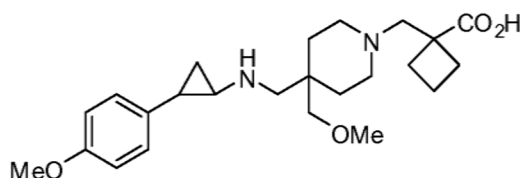
10 **[0480]** Este compuesto fue preparado usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 63* con 2-(2-metoxifenilo)clorhidrato de ciclopropanamina (Enamina, Cat N° EN300-70572) reemplazando (1R,2S)-2-(4-fluorofenilo)clorhidrato de ciclopropanamina en el *Paso 4*. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₄H₃₇N₂O₄ [M+H]⁺: m/z = 417,3; encontrado 417,3.

15 **Ejemplo de invención 67**

1-[[4-(metoximetilo)-4-({[2-(4-metoxifenilo)ciclopropilo]amino}metilo)piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclobutanocarboxílico

20 **[0481]**

25



30 **[0482]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 63* con 2-(4-metoxifenilo)clorhidrato de ciclopropanamina (Enamina, Cat N° EN300-72215) reemplazando (1R,2S)-2-(4-fluorofenilo)clorhidrato de ciclopropanamina en el *Paso 4*. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₄H₃₇N₂O₄ [M+H]⁺: m/z = 417,3; encontrado 417,2.

35

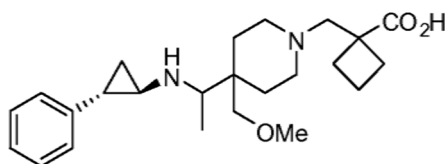
Ejemplo de invención 68

1-[[4-(metoximetilo)-4-(1-((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)etilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclobutanocarboxílico

40

[0483]

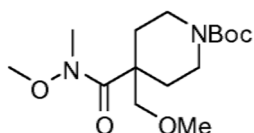
45



50 *Paso 1: terc-butilo 4-(metoximetilo)-4-[[metoxi(metilo)amino]carbonilo]piperidina-1-carboxilato*

[0484]

55



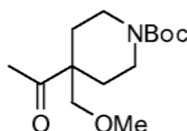
60 **[0485]** Se añadió a una mezcla cloruro de isopropilmagnesio 2,0 M en THF (3,0 ml, 6,0 mmol) 1-terc-butilo 4-metilo 4-(metoximetilo)piperidina-1,4-dicarboxilato (*Ejemplo 35, Paso 1*: 0,86 g, 3,0 mmol) y N,O-clorhidrato de dimetilhidroxilamina (0,44 g, 4,5 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) a -30°C. La mezcla resultante se calentó a 0°C y se agitó a esa temperatura durante 4 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a *vacío*. El producto se purificó por cromatografía de flash sobre una columna de gel de sílice (gradiente de elución con 0 a 30% EtOAc/CH₂Cl₂) para dar el producto deseado (0,8 g, 84%). LC-MS calculado para C₁₀H₂₁N₂O₃ [M-Boc+2H]

65

+: m/z = 217,2; encontrado 217,2.

Paso 2: *terc*-butilo 4-acetilo-4-(metoximetilo)piperidina-1-carboxilato

5 [0486]



10

[0487] Bromuro de metilmagnesio (3,0 M en dietilo se añadió éter, 2,0 ml, 6,0 mmol) a una solución de *terc*-butilo 4-(metoximetilo)-4-[[metoxi(metilo)amino]carbonilo]piperidina-1-carboxilato (0,95 g, 3,0 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía flash (elución en gradiente con 0 a 30% de EtOAc/Hexano) para dar el producto deseado (0,65 g, 80%). LC-MS calculado para C₉H₁₈NO₂ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 172,1; encontrado 172,1.

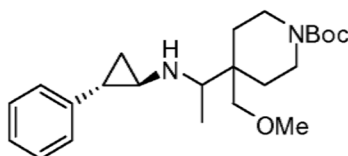
15

20

Paso 3: *terc*-butilo 4-(metoximetilo)-4-(1-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)etilo)piperidina-1-carboxilato

[0488]

25



30

[0489] Una mezcla de *terc*-butilo 4-acetilo-4-(metoximetilo)piperidina-1-carboxilato (0,27 g, 1,0 mmol), ácido acético (85 μL, 1,5 mmol) y (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (0,173 g, 1,30 mmol) en cloruro de metileno (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,64 g, 3,0 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (gradiente de elución con 0 a 8% MeOH/CH₂Cl₂) para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₂₃H₃₇N₂O₃ [M+H]⁺: m/z = 389,3; encontrado 389,3.

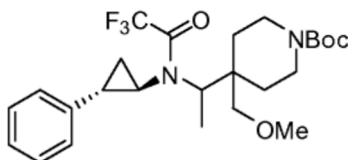
35

40

Paso 4: *terc*-butilo 4-(metoximetilo)-4-(1-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo] (trifluoroacetilo)amino)etilo)piperidina-1-carboxilato

[0490]

45



50

[0491] Anhídrido trifluoroacético (Se agregaron 0,065 mL, 0,46 mmol) a una solución de *terc*-butilo 4-(metoximetilo)-4-(1-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)etilo)piperidina-1-carboxilato (120 mg), 0,31 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,93 mmol) en cloruro de metileno (3,0 ml) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice (gradiente de elución con EtOAc/Hexano del 0 al 20%) para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₂₀H₂₈F₃N₂O₂ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 385,2; encontrado 385,1.

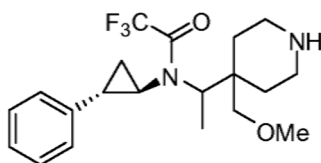
55

60

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

65 [0492]

5



10

[0493] Se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (0,5 ml, 2 mmol) a una solución de terc-butilo 4-(metoximetilo)-4-{1-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo] (trifluoroacetilo)amino]etilo]piperidina-1-carboxilato (80,0 mg, 0,165 mmol) en cloruro de metileno (0,4 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{20}H_{28}F_3N_2O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 385,2$; encontrado 385,1.

15

Paso 6: 1-[[4-(metoximetilo)-4-(1-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino]etilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclobutanocarboxílico

20

[0494] Metilo 1-formilciclobutanocarboxilato (*Ejemplo 32, Paso 1:* 22 mg, 0,16 mmol) se añadió a una mezcla de 2,2,2-trifluoro-N-{1-[4-(metoximetilo)piperidina-4-ilo]etilo}-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (40,0 mg, 0,104 mmol) y N,N-Diisopropiletilamina (27 mL, 0,16 mmol) en cloruro de metileno (0,8 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (72 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con 1 N NaOH, agua y salmuera. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El intermedio bruto metilo 1-((4-(metoximetilo)-4-(1-(2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamido)etilo)piperidina-1-ilo]metilo)ciclobutanocarboxilato se disolvió en MeOH/THF (0,2 ml/0,2 ml) y luego se añadió 6N NaOH (0,6 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción resultante se agitó a 40°C durante 2 días, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC prep. (PH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{24}H_{37}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 401,3$; encontrado 401,2.

25

Ejemplo de invención 69

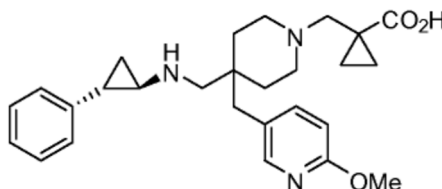
30

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

35

[0495]

40

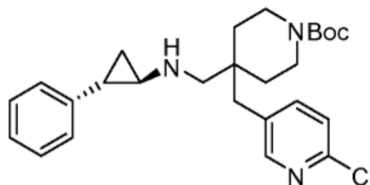


45

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

[0496]

50



55

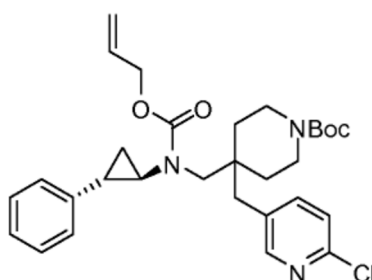
[0497] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 31, Paso 1-4* con 2-cloro-5-(clorometilo)piridina (Aldrich, Cat N° 516910) reemplazando el α -bromo-4-fluorotolueno en el *Paso 1*. LC-MS calculado para $C_{26}H_{35}ClN_3O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 456,2$; encontrado 456,2.

60

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

65

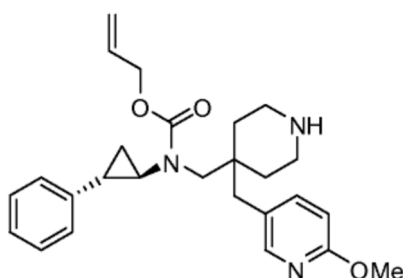
[0498]



[0499] A una solución de *tert*-butilo 4-[(6-cloropiridina-3-ilo)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-carboxilato (1,1 g, 2,4 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió cloroformiato de alilo (0,38 ml, 3,6 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,84 ml, 4,8 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice (gradiente de elución con EtOAc del 0 al 30% en hexanos) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculado para C₂₆H₃₁ClN₃O₄ [M⁻Bu + 2H]⁺: m/z = 484,2; encontrado 484,2.

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

[0500]



[0501] Una mezcla de *tert*-butilo 4-(((aliloxi)carbonilo) [(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)-4-[(6-cloropiridina-3-ilo)metilo]piperidina-1-carboxilato (350 mg, 0,65 mmol) y metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 1,48 ml, 6,48 mmol) en metanol (0,5 ml) se agitó a 80°C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice (gradiente de elución con EtOAc del 0 al 30% en hexanos) para proporcionar el intermedio *tert*-butilo deseado 4-(((aliloxi)carbonilo) ((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)-4-((6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)piperidina-1-carboxilato. El intermedio se disolvió en DCM (2 ml) y luego se añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró y el producto del título bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para C₂₆H₃₄N₃O₃ [M+H]⁺: m/z = 436,3; encontrado 436,2.

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

[0502] Una mezcla de *tert*-butilo 1-formilciclopropanocarboxilato (*Ejemplo 53, Paso 10*: 18 mg, 0,10 mmol), trietilamina (19 µl, 0,14 mmol) y alilo ({4-[(6-metoxipiridina-3-ilo)metilo]piperidina-4-ilo)metilo}[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]carbamato (30 mg, 0,069 mmol) en cloruro de metileno (0,8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (29 mg, 0,14 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *a vacío*. El residuo se disolvió en THF (2 ml), luego se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (6 mg, 0,005 mmol) y N-etiletanamina (56 µl, 0,54 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno y luego se agitó a 85°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró *al vacío* para producir *tert*-butilo intermedio 1-((4-(((6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo)metilo)ciclopropanocarboxilato, que se utilizó más sin purificación. El intermedio se disolvió en DCM (1 ml), luego se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₇H₃₆N₃O₃ [M+H]⁺: m/z = 450,3; encontrado 450,2.

Ejemplo de invención 70

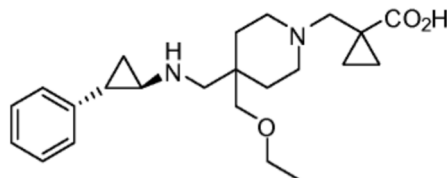
1-[[4-(etoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido

ciclopropanocarboxílico

[0503]

5

10



[0504] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 35* con (clorometoxi)-etano reemplazando clorometilo metilo éter en el *Paso 1*. La mezcla de reacción se purificó con HPLC prep. (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA LC-MS calculado para $C_{23}H_{35}N_2O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 387,3; encontrado 387,2.

15

Ejemplo de invención 71

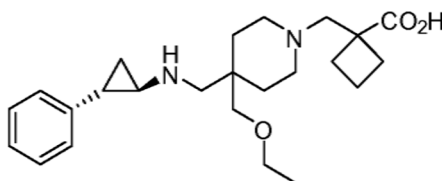
20

1-([4-(etoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)methyl)piperidina-1-ilo]metilo)ácido ciclobutanocarboxílico

[0505]

25

30



[0506] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 36* con (clorometoxi)-etano reemplazando el clorometilo metilo éter. La mezcla de reacción se purificó con prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{24}H_{37}N_2O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 401,3; encontrado 401,2.

35

Ejemplo de invención 72

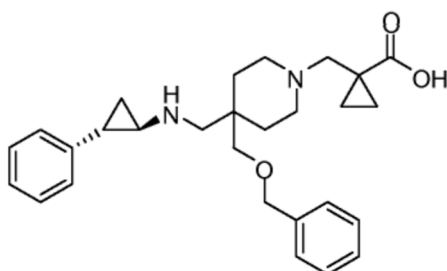
40

1-([4-((benciloxi)metilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)methyl)piperidina-1-ilo]metilo)ácido ciclopropanocarboxílico

[0507]

45

50



[0508] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 31* con bencilo clorometilo éter reemplazando el α -bromo-4-fluorotolueno en el *Paso 1*. La mezcla se purificó con prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{28}H_{37}N_2O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 449,3; encontrado 449,3.

55

60

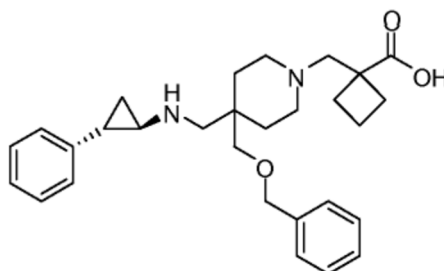
Ejemplo de invención 73

1-([4-((benciloxi)metilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)methyl)piperidina-1-ilo]metilo)ácido ciclobutanocarboxílico

65

[0509]

5



10

15

[0510] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 32* con bencilo clorometilo éter reemplazando el α -bromo-4-fluorotolueno. La mezcla se purificó con prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{29}H_{39}N_2O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 463,3; encontrado 463,3.

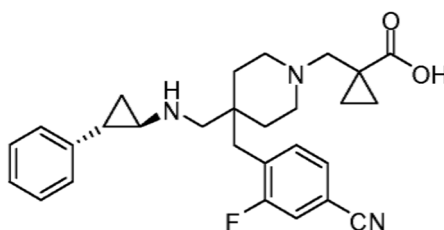
Ejemplo de invención 74

20

1-[[4-(4-ciano-2-fluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclopropanocarboxílico

25

[0511]



30

35

[0512] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 53* con 4-(bromometilo)-3-fluorobenzonitrilo (AstaTech, Cat N° 54500) reemplazando [4-(clorometilo)fenilo]acetonitrilo en el *Paso 1*. La mezcla de reacción se purificó con prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{28}H_{33}FN_3O_2$ $[M+H]^+$: m/z = 462,3; encontrado 462,3.

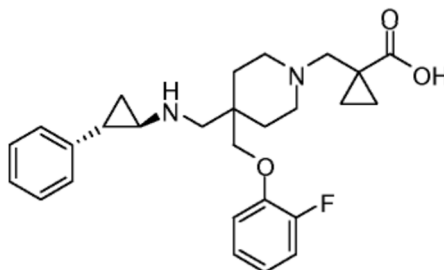
Ejemplo de invención 75

40

1-[[4-[(2-fluorofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclopropanocarboxílico

45

[0513]



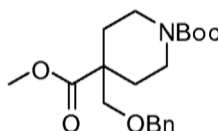
50

55

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

60

[0514]



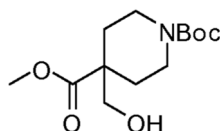
65

[0515] Este el compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 31, Paso 1*, con bencilclorometiléter reemplazando el α -bromo-4-fluorotolueno. LC-MS calculado para $C_{15}H_{22}NO_3$ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 264,2; encontrado 264,2.

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

[0516]

10



15

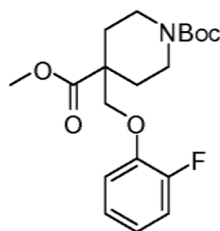
[0517] Se añadió paladio (10% en peso sobre carbono, 880 mg, 0,83 mmol) a una solución de 1-terc-butilo 4-metilo 4-[(benciloxi)metilo]piperidina-1,4-dicarboxilato (2,1 g, 5,8 mmol) en metanol (20 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó bajo una presión positiva de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche, luego se filtró a través de Celite y se lavó con DCM. El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS calculada para $C_8H_{16}NO_3$ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 174,1; encontrado 174,2.

20

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

[0518]

25



30

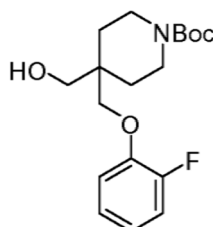
[0519] A una solución de 1-terc-butilo 4-metilo 4-(hidroximetilo)piperidina-1,4-dicarboxilato (555 mg, 2,03 mmol), 2-fluoro-fenol (Aldrich, Cat N° F12804) (0,16 mL, 1,8 mmol) y trifetilfosfina (530 mg, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,40 ml, 2,0 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 65°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (gradiente de elución con EtOAc/Hexanos del 0 al 25%) para dar el producto deseado como un aceite transparente (524 mg, 77%). LC-MS calculado para $C_{14}H_{19}FNO_3$ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 268,1; encontrado 268,2.

40

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

[0520]

45



50

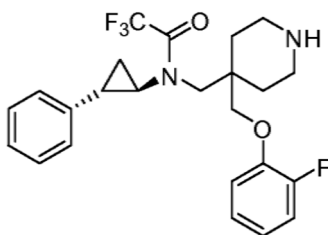
[0521] A una solución de 1-terc-butilo 4-metilo 4-[(2-fluorofenoxi)metilo]piperidina-1,4-dicarboxilato (524 mg, 1,43 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se añadió tetrahidrobórato de litio 2,0 M en THF (1,4 ml, 2,8 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 70°C y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua, se diluyó con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *a vacío*. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{13}H_{19}FNO_2$ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 240,1; encontrado 240,2.

60

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

[0522]

65



[0523] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 31, Paso 3-6* con terc-butilo 4-[(2-fluorofenoxi)metilo]-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato (del *Paso 4*) reemplazando el terc-butilo 4-(4-fluorobencilo)-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato en el *Paso 3*. LC-MS calculado para $C_{24}H_{27}F_4N_2O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 451,2$; encontrado 451,3.

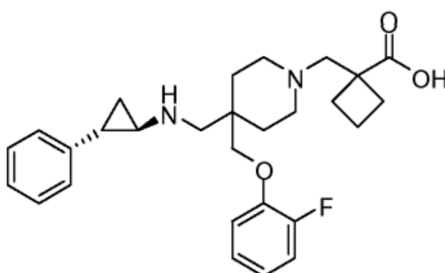
Paso 6: 1-[[4-[(2-fluorofenoxi)metilo]-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclopropanocarboxílico

[0524] A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-([4-[(2-fluorofenoxi)metilo]piperidina-4-ilo]metilo)-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (31 mg, 0,069 mmol) y 1-formilciclopropanocarboxilato de *terc*-butilo (*Ejemplo 53, Paso 10*: 18 mg, 0,10 mmol) en cloruro de metileno (0,5 mL) se añadió ácido acético (4,3 μ l, 0,075 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (48 mg, 0,23 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con DCM, se lavó con solución saturada $NaHCO_3$, agua y salmuera. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *a vacío*. El *terc*-butilo crudo 1-((4-((2-fluorofenoxi)metilo)-4-((2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamido)metilo)piperidina-1-ilo)metilo)ciclopropanocarboxilato se disolvió en DCM (2 ml), luego se añadió ácido trifluoroacético (0,62 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y luego se concentró *al vacío*. El 1-((4-((2-fluorofenoxi)metilo)-4-((2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamido)metilo)-piperidina-1-ilo)metilo]ácido ciclopropanocarboxílico crudo se disolvió en MeOH/THF(0,5/0,5 ml) y luego se añadió 1N NaOH (0,75 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a 50°C durante 4 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC prep. (PH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{27}H_{34}FN_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 453,3$; encontrado 453,2.

Ejemplo de invención 76

1-[[4-[(2-fluorofenoxi)metilo]-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclobutanocarboxílico

[0525]



[0526] A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-([4-[(2-fluorofenoxi)metilo]piperidina-4-ilo]metilo)-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (*Ejemplo 75, Paso 5*: 35 mg, 0,077 mmol) y 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo (*Ejemplo 32, Paso 1*: 16 mg, 0,12 mmol) en cloruro de metileno (0,6 mL) se añadió ácido acético (4,7 mL, 0,083 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (53 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con DCM, se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *a vacío*. El metilo 1-((4-((2-fluorofenoxi)metilo)-4-((2,2,2-trifluoro-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamido)metilo)piperidina-1-ilo)metilo)ciclobutanocarboxilato bruto se disolvió en MeOH (0,5 ml) y THF (0,5 ml) y luego se añadió 6N NaOH (0,5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a 40°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{28}H_{36}FN_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 467,3$; encontrado 467,3.

Ejemplo de invención 77

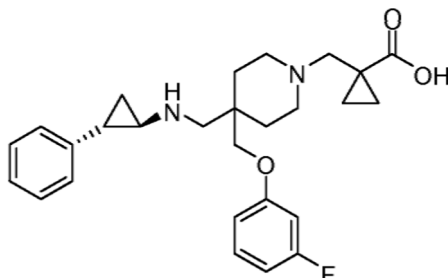
1-[[4-[(3-fluorofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclopropanocarboxílico

[0527]

5

10

15



20

[0528] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 75* (usando 3-fluoro-fenol (Aldrich, Cat N° F 13002) para reemplazar 2-fluoro-fenol en el *Paso 3*). La mezcla se purificó con prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{27}H_{34}FN_2O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 453,3; encontrado 453,2.

Ejemplo de invención 78

25

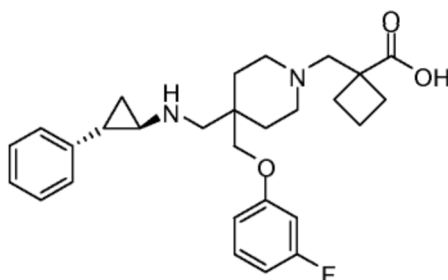
1-[[4-[(3-fluorofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclobutanocarboxílico

[0529]

30

35

40



45

[0530] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 76* y el *Ejemplo 75* (usando 3-fluoro-fenol para reemplazar el 2-fluoro-fenol en el *Paso 3*). La mezcla se purificó con prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{28}H_{36}FN_2O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 467,3; encontrado 467,3.

Ejemplo de invención 79

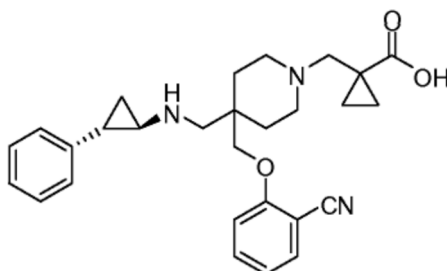
50

1-[[4-[(2-cianofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclopropanocarboxílico

[0531]

55

60



65

[0532] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 75* usando 2-hidroxibenzonitrilo (Aldrich, Cat N° 141038) para reemplazar el 2-fluorofenol en el *Paso 3*. La mezcla se purificó con HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para

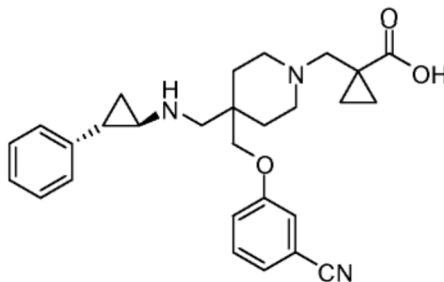
$C_{28}H_{34}N_3O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 460,3; encontrado 460,3.

Ejemplo de invención 80

5 **1-[[4-[(3-cianofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo] amino)metilo)piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclopropanocarboxílico**

[0533]

10



15

20

[0534] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 75* usando 3-hidroxibenzonitrilo (Aldrich, Cat N° C93800) para reemplazar el 2-fluoro-fenol en el *Paso 3*. La mezcla se purificó con prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{28}H_{34}N_3O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 460,3; encontrado 460,3.

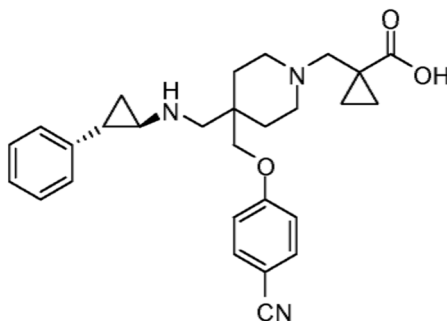
25

Ejemplo de invención 81

30 **1-[[4-[(4-cianofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclopropanocarboxílico**

[0535]

35



40

45

[0536] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 75* usando 4-hidroxibenzonitrilo (Aldrich, Cat N° C94009) para reemplazar el 2-fluorofenol en el *Paso 3*. La mezcla se purificó con HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{28}H_{34}N_3O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 460,3; encontrado 460,2.

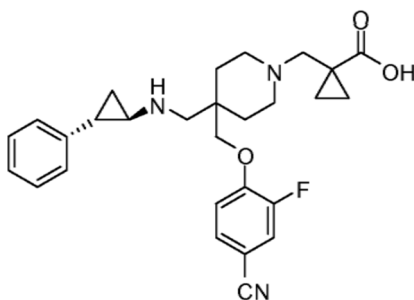
50

Ejemplo de invención 82

55 **1-[[4-[(4-ciano-2-fluorofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclopropanocarboxílico**

[0537]

60

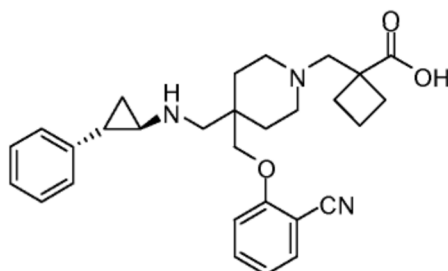


65

[0538] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 75* usando 3-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (Oakwood, Cat N° 013830) para reemplazar 2-fluoro-fenol en el *Paso 3*. La mezcla se purificó con HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{28}H_{33}FN_3O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 478,3; encontrado 478,2.

Ejemplo de invención 83 1-[[4-[(2-cianofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclobutanocarboxílico

[0539]

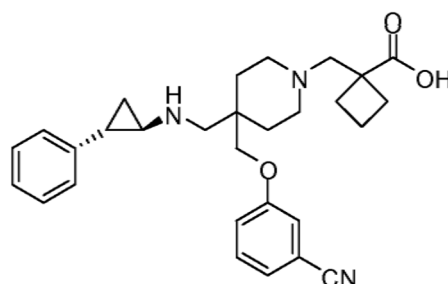


[0540] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 76* y el *Ejemplo 75* (usando 2-cianofenol (Aldrich, Cat N° 141038) para reemplazar el 2-fluorofenol en el *Paso 3*). La mezcla se purificó con prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{29}H_{36}N_3O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 474,3; encontrado 474,3.

Ejemplo de invención 84

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

[0541]

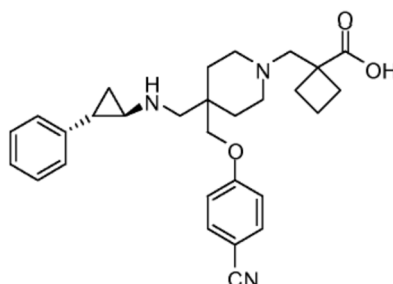


[0542] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 76* y el *Ejemplo 75* (usando 3-cianofenol (Aldrich, Cat N° C93800) para reemplazar el 2-fluorofenol en el *Paso 3*). La mezcla se purificó con prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{29}H_{36}N_3O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 474,3; encontrado 474,3.

Ejemplo de invención 85

1-[[4-[(4-cianofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclobutanocarboxílico

[0543]

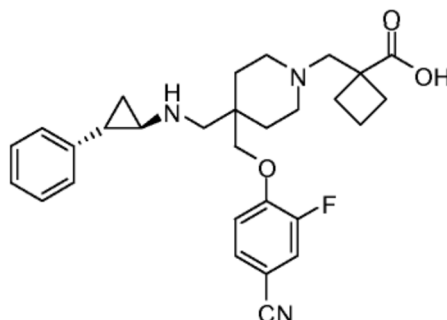


[0544] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 76* y el *Ejemplo 75* (usando 4-cianofenol (Aldrich, Cat N° C94009) para reemplazar el 2-fluorofenol en el *Paso 3*). La mezcla se purificó con prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₉H₃₆N₃O₃ [M+H]⁺: m/z = 474,3; encontrado 474,3.

Ejemplo de invención 86

1-[[4-[[4-ciano-2-fluorofenoxi]metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclobutanocarboxílico

[0545]

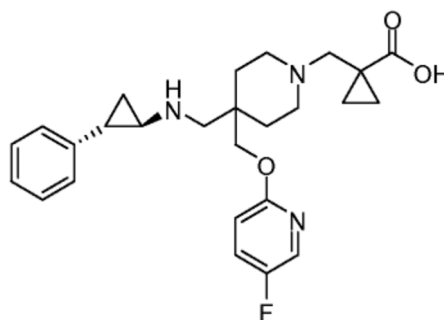


[0546] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 76* y el *Ejemplo 75* (usando 3-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (Oakwood, Cat N° 013830) para reemplazar el 2-fluorofenol en el *Paso 3*). La mezcla se purificó con prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₉H₃₅FN₃O₃ [M+H]⁺: m/z = 492,3; encontrado 492,3.

Ejemplo de invención 87

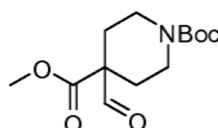
1-[[4-[[5-fluoropiridina-2-ilo]oxi]metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclopropanocarboxílico

[0547]



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

[0548]

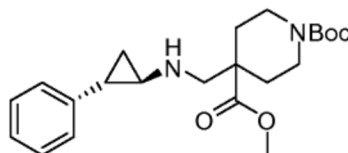


[0549] Se añadió sulfóxido de dimetilo (2,5 ml, 35 mmol) en cloruro de metileno (17 ml) a una solución de cloruro de oxalilo (1,5 ml, 17 mmol) en cloruro de metileno (17 ml) a -78°C durante 20 minutos y luego la reacción la mezcla se calentó a -60°C durante 25 min. 1-terc-butilo 4-metilo 4-(hidroximetilo)piperidina-1,4-dicarboxilato (*Ejemplo 75, Paso 2*: 2,39 g, 8,74 mmol) en DCM (30 ml) se añadió lentamente y luego la mezcla de reacción se calentó a -45°C y se agitó a esa temperatura durante 1 h. Se añadió trietilamina (9,8 ml, 70 mmoles) y luego la mezcla de reacción se calentó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ acuosa, y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se

concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto deseado que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_8H_{14}NO_3$ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 172,1; encontrado 172,2.

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

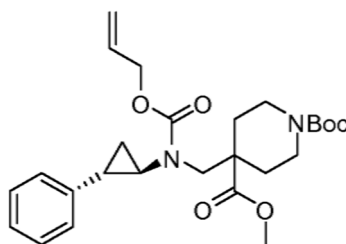
[0550]



[0551] Una mezcla de (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (1,30 g, 9,79 mmol), 1-terc-butilo 4-metilo 4-formilpiperidina-1,4-dicarboxilato (2,37 g, 8,74 mmol) y ácido acético (2,0 mL, 35 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4,1 g, 19 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se inactivó con solución saturada de $NaHCO_3$ acuosa, y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice con (elución en gradiente con 0 a 5% de MeOH en DCM) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{22}H_{33}N_2O_4$ [M+H]⁺: m/z = 389,2; encontrado 389,1.

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

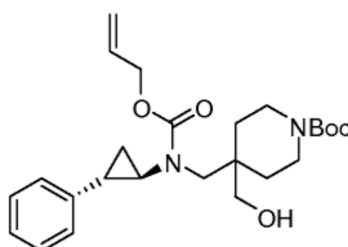
[0552]



[0553] Se añadió cloroformiato de alilo (1,4 ml, 13 mmol) a una solución del producto del Paso 2 y trietilamina (3,0 ml, 22 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice (gradiente de elución con acetato de etilo en hexanos (0-25%)) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{21}H_{29}N_2O_4$ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 373,2; encontrado 373,2.

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

[0554]

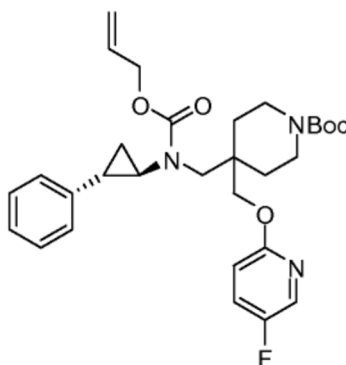


[0555] Tetrahidroaluminato de litio (1 M en THF, 4,5 ml, 4,5 mmol) se añadió a una solución de 1-terc-butilo 4-metilo 4-(((aliloxi)carbonilo) [(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1,4-dicarboxilato (2,13 g, 4,51 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) a -78°C. La mezcla de reacción se calentó a -20°C y se agitó a esa temperatura durante 0,5 h. La mezcla se inactivó con $NaHCO_3$ (ac.), Y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se

lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice (elución en gradiente con EA en hexanos (0-40%)) para proporcionar el producto deseado (1,04 g, 52%). LC-MS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 345,2; encontrado 345,2.

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

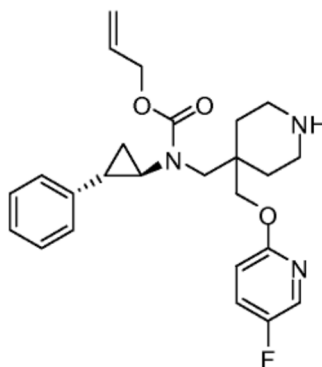
[0556]



[0557] A una solución de *terc-butilo 4-(((aliloxi)carbonilo)[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato* (208 mg, 0,468 mmol), 5-fluoropiridina-2-ol (Aldrich, Cat N° 753181) (106 mg, 0,936 mmol), y trifenilfosfina (245 mg, 0,936 mmol) en tolueno (5 ml) a temperatura ambiente se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,19 ml, 0,94 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción resultante se agitó a 50°C durante la noche, luego se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice (elución con arrastre con 0 a 35% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (249 mg, 99%). LC-MS calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{FN}_3\text{O}_5$ [M-^tBu + 2H]⁺: m/z = 484,2; encontrado 484,2.

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

[0558]



[0559] El producto del *Paso 5* se disolvió en cloruro de metileno (2,0 ml) y luego se añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM, después se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 solución. La capa orgánica se lavó con salmuera después se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *a vacío*. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FN}_3\text{O}_3$ [M+H]⁺: m/z = 440,2; encontrado 440,3.

Paso 7: *1-[[4-[[5-fluoropiridina-2-ilo]oxi]metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclopropanocarboxílico*

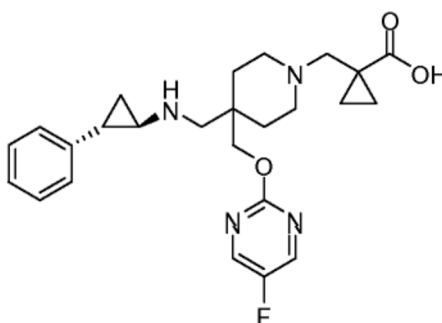
[0560] A una solución de 1-formilciclopropanocarboxilato de *terc-butilo* (*Ejemplo 53, Paso 10*: 27 mg, 0,16 mmol) y alilo[[4-[[5-fluoropiridina-2-ilo]oxi]metilo]piperidina-4-ilo]metilo] [(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]carbamato (47 mg, 0,11 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) se añadió ácido acético (6,6 mL, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (45 mg, 0,21 mmol). La mezcla se agitó en la sala de temperatura durante 2 h, después se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , agua y salmuera. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *a vacío*. El *terc-butilo 1-((4-(((aliloxi)carbonilo)((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)-4-(((5-*

fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)piperidina-1-ilo)metilo)ciclopropanocarboxilato crudo se disolvió en tetrahidrofurano (2,0 mL), se agregaron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (10 mg, 0,009 mmol) y N-etiletanamina (0,06 mL, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, luego se agitó a 85°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se filtró y se concentró *al vacio*. El *terc*-butilo 1-((4-(((5-fluoropiridin-2-ilo)oxi)metilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo)metilo)ciclopropanocarboxilato crudo se disolvió en cloruro de metileno (1,5 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró y se purificó por HPLC prep. (PH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₆H₃₃FN₃O₃ [M+H]⁺: m/z = 454,3; encontrado 454,2.

10 Ejemplo de invención 88

1-{[4-[[[5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi]metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1-ilo]metilo}ácido ciclopropanocarboxílico

15 [0561]

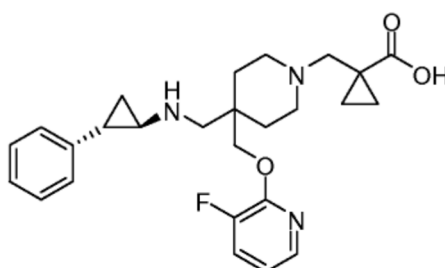


30 [0562] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 87* con 5-fluoropirimidina-2-ol (Aldrich, Cat N° 656445) reemplazando 5-fluoropiridina-2-ol en el *Paso 5*. La mezcla de reacción se purificó con prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₅H₃₂FN₄O₃ [M+H]⁺: m/z = 455,2; encontrado 455,3.

35 Ejemplo de invención 89

1-{[4-[[[3-fluoropiridina-2-ilo)oxi]metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1-ilo]metilo}ácido ciclopropanocarboxílico

40 [0563]



55 [0564] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 87* con 3-fluoropiridina-2-ol (AstaTech, Cat N° 22417) reemplazando 5-fluoropiridina-2-ol en el *Paso 5*. La mezcla de reacción se purificó con HPLC prep. (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₆H₃₃FN₃O₃ [M+H]⁺: m/z = 454,3; encontrado 454,2.

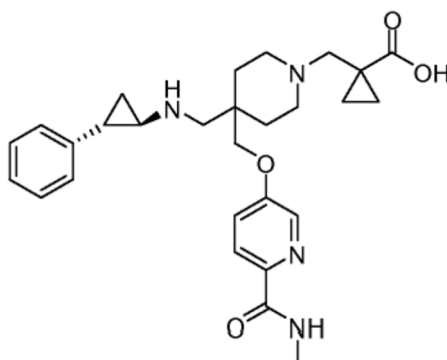
60 Ejemplo de invención 90

1-{[4-[[[6-[(metilamino)carbonilo]piridina-3-ilo)oxi]metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)ácido piperidina-1-ilo]metilo}ácido ciclopropanocarboxílico

65 [0565]

65

5



10

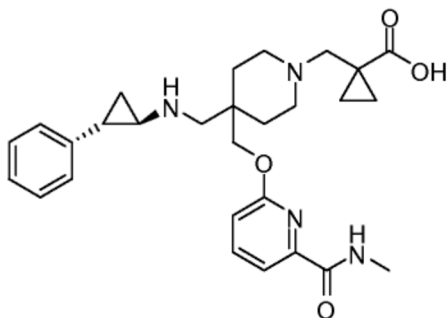
15 **[0566]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 87* con 5-hidroxi-N-metilpicolinamida (AstaTech, Cat N° 24328) reemplazando 5-fluoropiridina-2-ol en el *Paso 5*. La mezcla de reacción se purificó con prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como TFA sal. LC-MS calculado para $C_{28}H_{37}N_4O_4$ $[M+H]^+$: m/z = 493,3; encontrado 493,3.

20 **Ejemplo de invención 91**

1-[[4-[[6-[(metilamino)carbonilo]piridina-2-ilo]oxi]metilo]-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclopropanocarboxílico

25 **[0567]**

30



35

40 *Paso 1: 6-hidroxi-N-metilpicolinamida*

45 **[0568]** La mezcla de 6-hidroxipiridina-2-carboxilato de metilo (*Aldrich, Cat N° ANV00114*: 412 mg, 2,69 mmol) y la metilamina (40% en peso en agua, 4,0 ml, 36 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 5 días y luego se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_7H_9N_2O_2$ $[M+H]^+$: m/z = 153,1; encontrado 153,1.

Paso 2: 1-[[4-[[6-[(metilamino)carbonilo]piridina-2-ilo]oxi]metilo]-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclopropanocarboxílico

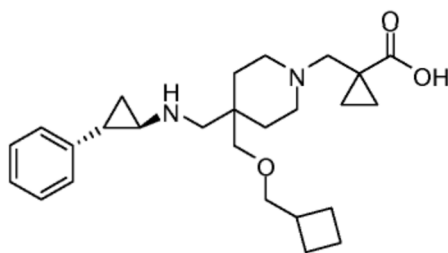
50 **[0569]** Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del *Ejemplo 87* con 6-hidroxi-N-metilpicolinamida (producto del *Paso 1*) reemplazando 5-fluoropiridina-2-ol en el *Paso 5*. La mezcla de reacción se purificó con prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{28}H_{37}N_4O_4$ $[M+H]^+$: m/z = 493,3; encontrado 493,3.

55 **Ejemplo de invención 92**

1-[[4-[(ciclobutilmetoxi)metilo]-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino]metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclopropanocarboxílico

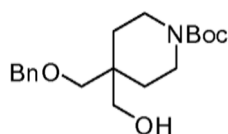
60 **[0570]**

65



Paso 1: *tert*-butilo 4-[(benciloxi)metilo]-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato

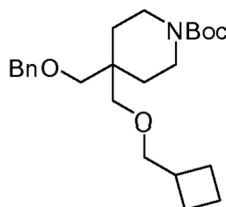
[0571]



[0572] Tetrahidroaluminato de litio (1M en THF, 28 ml, 28 mmol) se añadió a una solución de 1-*tert*-butilo 4-metilo 4-[(benciloxi)metilo]piperidina-1,4-dicarboxilato (*Ejemplo 75, Paso 1*: 10,0 g, 27,5 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) a -78°C. La mezcla de reacción se calentó a -20°C y se agitó a esa temperatura durante 0,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ (ac.), y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice (elución en gradiente con EtOAc en hexanos (0-40%)) para proporcionar el producto deseado (4,3 g, 46%). LC-MS calculado para C₁₄H₂₂NO₂ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 236,2; encontrado 236,1.

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

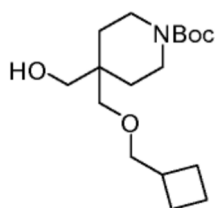
[0573]



[0574] A una solución de *tert*-butilo 4-[(benciloxi)metilo]- Se añadió 4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato (1,0 g, 3,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) NaH (60% en peso en aceite mineral, 180 mg, 4,5 mmol), la solución se agitó a temperatura ambiente. temperatura durante 30 minutos y luego se añadió (bromometilo)ciclobutano (Aldrich, n° de cat. 441171) (670 µl, 6,0 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 140°C durante 4 días, luego se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (gradiente de elución con EtOAc en hexanos (0-20%)) para proporcionar el producto deseado (130 mg, 11%). LC-MS calculado para C₁₉H₃₀NO₂ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 304,2; encontrado 304,2.

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

[0575]

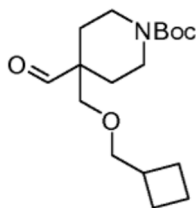


[0576] A una solución de *tert*-butilo 4-[(benciloxi)metilo]-4-[(ciclobutilmetoxi)metilo]piperidina-1-carboxilato (130 mg, 0,32 mmol) en metanol (4 ml) se añadió paladio sobre carbón activado (10% en peso, 30 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo una presión positiva de hidrógeno, luego se filtró a través de una

almohadilla de celite y se concentró *al vacío*. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{12}H_{24}NO_2$ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 214,2; encontrado 214,2.

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

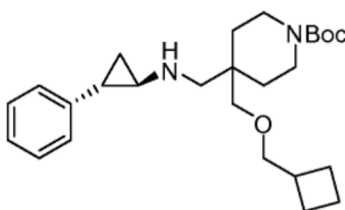
[0577]



[0578] Dimetilo sulfóxido (140 mL, 1,9 mmol) se añadió a una solución de cloruro de oxalilo (81 μ l, 0,96 mmol) en metileno cloruro (1 ml) a -78°C durante 5 min y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 10 min, luego una solución de *terc*-butilo 4-[(ciclobutilmetoxi)metilo]-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato (100 mg, 0,32 mmol) en cloruro de metileno (0,8 ml) se añadió lentamente. La mezcla de reacción se agitó a -75°C durante 60 minutos, luego se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,67 ml, 3,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, después se inactivó con solución saturada acuosa de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *a vacío*. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{12}H_{22}NO_2$ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 212,2; encontrado 212,1.

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

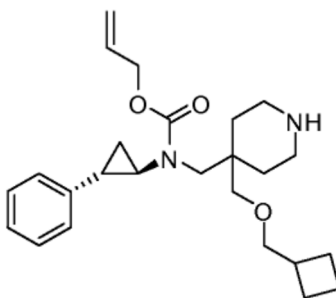
[0579]



[0580] Una mezcla de *terc*-butilo 4-[(ciclobutilmetoxi)metilo]-4-formilpiperidina-1-carboxilato (producto crudo del *Paso 4*: 100 mg, 0,32 mmol), ácido acético (27 mL, 0,48 mmol) y (1R,2S)-2-La fenilciclopropanamina (52 mg, 0,38 mmol) en cloruro de metileno (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (140 mg, 0,64 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , 1 N NaOH, agua y salmuera. La orgánica capa se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *a vacío*. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{26}H_{41}N_2O_3$ [M+H]⁺: m/z = 429,3; encontrado 429,3.

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

[0581]



[0582] A una solución de *terc*-butilo 4-[(ciclobutilmetoxi)metilo]-4-([(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1-carboxilato (140 mg, 0,33 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se añadió cloroformiato de alilo (69 μ L, 0,65 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,65 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y

luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (elución en gradiente con EtOAc en hexanos (0-20%)) para proporcionar el intermedio deseado (*tert*-butilo 4-(((aliloxi)carbonilo)((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)-4-((ciclobutilmetoxi)metilo)piperidina-1-carboxilato, 150 mg). El intermedio se disolvió en DCM (1 ml) y luego se añadió TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para C₂₅H₃₇N₂O₃ [M+H]⁺: m/z = 413,3; encontrado 413,2.

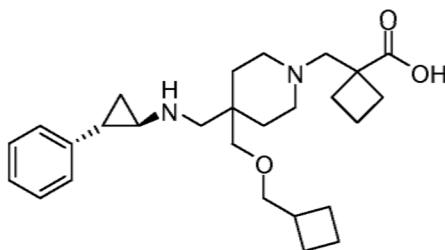
Paso 7: 1-[[4-[(ciclobutilmetoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido ciclopropanocarboxílico

[0583] Una mezcla de 1-formilciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo (12 mg, 0,073 mmol), trietilamina (14 µl, 0,097 mmol) y alilo ({4-[(ciclobutilmetoxi)metilo]piperidina-4-ilo}metilo)[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]carbamato (20,0 mg, 0,0485 mmol) en cloruro de metileno (0,6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (20 mg, 0,097 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. Las capas se separaron y la orgánica capa se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *a vacío*. El *tert*-butilo 1-((4-(((aliloxi)carbonilo)((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)-4-((ciclobutilmetoxi)metilo)piperidina-1-ilo)metilo) crudo se disolvió el ciclopropanocarboxilato en THF (2 ml) y luego se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (6 mg, 0,005 mmol) y N-etiletanamina (56 µl, 0,54 mmol). La mezcla de reacción resultante se purgó con nitrógeno y luego se agitó a 85°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró *al vacío*. El *tert*-butilo 1-((4-((ciclobutilmetoxi)metilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo)metilo)ciclopropanocarboxilato crudo se disolvió en DCM (1 ml) luego se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₆H₃₉N₂O₃ [M+H]⁺: m/z = 427,3; encontrado 427,2.

Ejemplo de invención 93

1-[[4-[(ciclobutilmetoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido ciclobutanocarboxílico

[0584]



[0585] Una mezcla de 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo (*Ejemplo 32, Paso 1*: 10 mg, 0,073 mmol), trietilamina (14 ml, 0,097 mmol) y alilo ({4-[(ciclobutilmetoxi)metilo]piperidina-4-ilo}metilo)[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]carbamato (*Ejemplo 92, Paso 6*: 20 mg, 0,049 mmol) en cloruro de metileno (0,6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego triacetoxiborohidruro de sodio (20 mg, 0,097 mmol) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *a vacío*. El metilo bruto 1-((4-(((aliloxi)carbonilo)((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)-4-((ciclobutilmetoxi)metilo)piperidina-1-ilo)metilo)ciclobutanocarboxilato se disolvió en THF (2 ml), luego se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (6 mg, 0,005 mmol) y N-etiletanamina (56 µl, 0,54 mmol). La mezcla de reacción resultante se purgó con nitrógeno y luego se agitó a 85°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró *al vacío*. El metilo 1-((4-((ciclobutilmetoxi)metilo)metilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo)piperidina-1-ilo)metilo)ciclobutanocarboxilato crudo se disolvió en THF (1 ml) y MeOH (1 ml), luego se añadió hidróxido de litio, monohidrato (20 mg) en agua (0,5 ml) a la solución resultante. La mezcla de reacción resultante se agitó a 40°C durante 5 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC prep. (PH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₇H₄₁N₂O₃ [M+H]⁺: m/z = 441,3; encontrado 441,3.

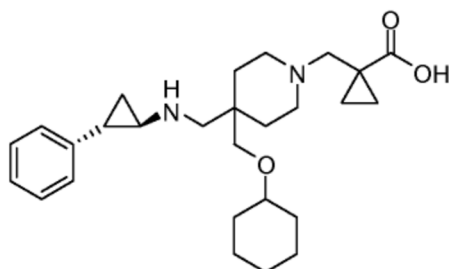
Ejemplo de invención 94

1-[[4-[(ciclohexiloxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido ciclopropanocarboxílico

[0586]

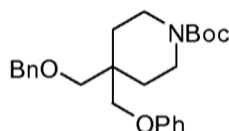
5

10

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

[0587]

20



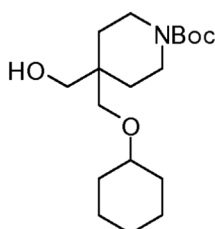
25 **[0588]** En una solución de *terc*-butilo 4-[(benciloxi)metilo]-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato (*Ejemplo 53, Paso 1*: 450 mg, 1,34 mmol), fenol (252 mg, 2,68 mmol) y trifetilfosfina (704 mg, 2,68 mmol) en tolueno (10 ml) a temperatura ambiente se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (560 ml, 2,7 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (gradiente de elución con EtOAc en hexanos (0-20%)) para proporcionar el producto deseado (530 mg, 96%). LC-MS calculado para C₂₀H₂₆NO₂ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 312,2; encontrado 312,1.

30

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

35 [0589]

40



45

50 **[0590]** A una solución de *terc*-butilo 4-[(benciloxi)metilo]-4-(se añadió paladio fenoximetilo)piperidina-1-carboxilato (530 mg, 1,3 mmol) en metanol (5 ml) (10% en peso sobre carbón activado, 138 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo una presión positiva de hidrógeno, luego se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró a presión reducida. El *terc*-butilo 4-(hidroximetilo)-4-(fenoximetilo)piperidina-1-carboxilato crudo se disolvió en MeOH (20 ml), luego se añadió rodio (5% en peso sobre carbón activado, 535 mg, 0,26 mmol) a la solución resultante. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente bajo 45 psi de hidrógeno durante 3 días. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró a presión reducida. El producto del título bruto del *Paso 2* se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para C₁₄H₂₆NO₄ [M⁻Bu + 2H]⁺: m/z = 272,2; encontrado 272,1.

55

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

60 **[0591]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 92, Paso 4-7* a partir de *terc*-butilo 4-[(ciclohexiloxi)metilo]-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato. La mezcla de reacción se purificó con prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₇H₄₁N₂O₃ [M+H]⁺: m/z = 441,3; encontrado 441,3.

65 **Ejemplo de invención 95**

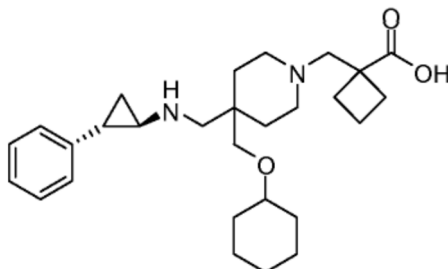
1-{[4-[(ciclohexiloxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo}metilo}ácido ciclobutanocarboxílico

[0592]

5

10

15



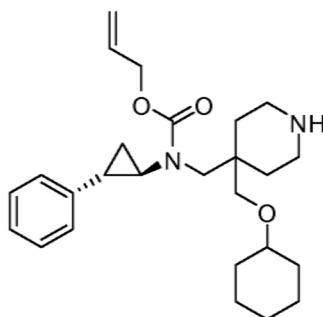
Paso 1: alilo (4-[(ciclohexiloxi)metilo]piperidina-4-ilo)metilo) [(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]carbamato

[0593]

20

25

30



[0594] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 92, Paso 4-6* a partir de *terc-butilo 4-[(ciclohexiloxi)metilo]-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato (Ejemplo 94, Paso 2)* en lugar de *terc-butilo 4-[(ciclobutilmetoxi)metilo]-4-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato*. LC-MS calculado para $C_{26}H_{39}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 427,3$; encontrado 427,3.

35

Paso 2: 1-{[4-[(ciclohexiloxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo}metilo}ácido ciclobutanocarboxílico

40

[0595] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 93* a partir de alilo (4-[(ciclohexiloxi)metilo]piperidina-4-ilo)metilo) [(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]carbamato en lugar de alilo (4-[(ciclobutilmetoxi)metilo]piperidina-4-ilo)metilo) [(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]carbamato. La mezcla de reacción se purificó con prepHPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{28}H_{43}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 455,3$; encontrado 455,3.

45

Ejemplo de invención 96

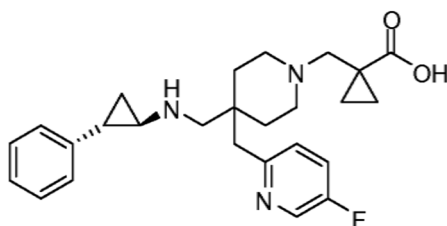
1-{[4-[(5-fluoropiridina-2-ilo)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo}metilo}ácido ciclopropanocarboxílico

50

[0596]

55

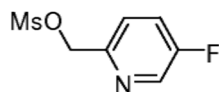
60



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

65

[0597]



5
 [0598] Cloruro de metanosulfonilo (0,91 ml, 12 mmol) se añadió a una mezcla de (5-fluoropiridina-2-ilo)metanol (Pharmablock, Cat N° PB 112906) (1,00 g, 7,87 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,0 mL, 12 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice (elución en gradiente con acetato de etilo en hexanos (0-55%)) para proporcionar el producto deseado (0,63 g, 39%). LC-MS calculado para C₇H₉FNO₃S [M+H]⁺: m/z = 206,0; encontrado 206,1.

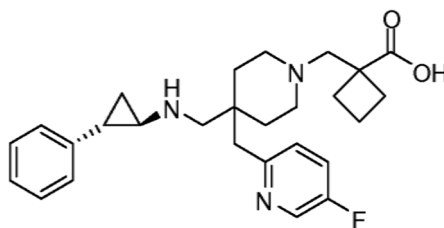
15
Paso 2: 1-[[4-[(5-fluoropiridina-2-ilo)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclobutanocarboxílico

20
 [0599] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 31*, con (5-fluoropiridina-2-ilo)metanosulfonato de metilo reemplazando el α-bromo-4-fluorotolueno en el *Paso 1*. La mezcla de reacción se purificó con prepHPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₆H₃₃FN₃O₂ [M+H]⁺: m/z = 438,3; encontrado 438,2.

Ejemplo de invención 97

25
1-[[4-[(5-fluoropiridina-2-ilo)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclobutanocarboxílico

[0600]

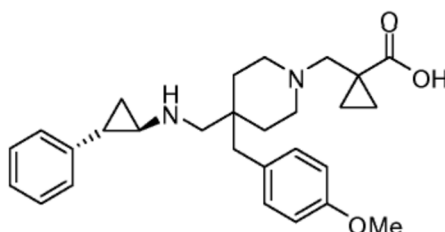


35
 [0601] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 32* y el *Ejemplo 31*, con (5-fluoropiridina-2-ilo)metanosulfonato de metilo reemplazando al α-bromo-4-fluorotolueno en el *Paso 1* del *Ejemplo 31*. La mezcla de reacción se purificó con prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC MS calculada para C₂₇H₃₅FN₃O₂ [M+H]⁺: m/z = 452,3; encontrado 452,2.

Ejemplo de invención 98

45
1-[[4-(4-metoxibencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclobutanocarboxílico

[0602]



55
 [0603] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 31*, con cloruro de p-metoxibencilo reemplazando el α-bromo-4-fluorotolueno en el *Paso 1*. La mezcla de reacción se purificó con HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₈H₃₇N₂O₃ [M+H]⁺: m/z = 449,3; encontrado 449,2.

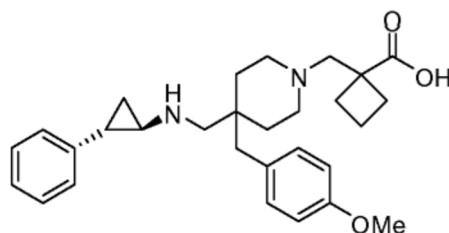
Ejemplo de invención 99

65
1-[[4-(4-metoxibencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclobutanocarboxílico

[0604]

5

10



15

[0605] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 32* y el *Ejemplo 31* con cloruro de p-metoxibencilo reemplazando el α -bromo-4-fluorotolueno en el *Paso 1* del *Ejemplo 31*. La mezcla de reacción se purificó con HPLC prep. (PH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{29}H_{39}N_2O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 463,3; encontrado 463,3.

Ejemplo de invención 100

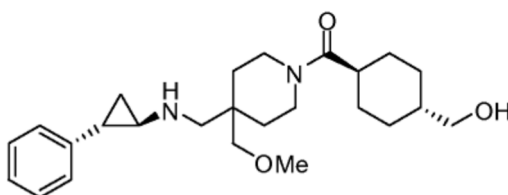
20

(trans-4-[[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]carbonilo)ciclohexilo)metanol

[0606]

25

30



35

40

45

[0607] Se añadió benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (33 mg, 0,075 mmol) a una mezcla de 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(metoximetilo)piperidina-4-ilo]metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (*Ejemplo 35*, *Paso 6*: 20 mg, 0,06 mmol), trans-4-(hidroximetilo)ácido ciclohexanocarboxílico (*TCI America*, *Cat N° H1243*: 13 mg, 0,080 mmol) en acetonitrilo (1,0 mL), seguido de la adición de trietilamina (26 mL, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El 2,2,2-trifluoro-N-((1-(4-(hidroximetilo)-ciclohexanocarboxilo)-4-(metoximetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)acetamida cruda se disolvió en THF (1 ml) y luego se añadió 2 N NaOH (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la fase orgánica se separó, se acidificó con TFA y se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para proporcionar el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{25}H_{39}N_2O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 415,3; encontrado 415,3.

Ejemplo de invención 101

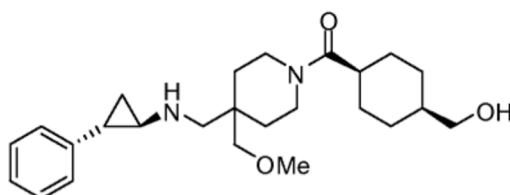
50

(cis-4-[[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]carbonilo)ciclohexilo)metanol

[0608]

55

60



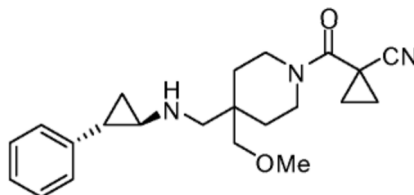
65

[0609] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 100* con cis-4-(hidroximetilo)ácido ciclohexanocarboxílico (*TCI America*, *Cat N° H1242*) reemplazando el trans-4-(hidroximetilo)ácido ciclohexanocarboxílico. La mezcla de reacción se purificó con prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{25}H_{39}N_2O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 415,3; encontrado 415,3.

Ejemplo de invención 102

5 **1-[[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo]piperidina-1-ilo]carbonilo]ciclopropanocarbonitrilo**

[0610]

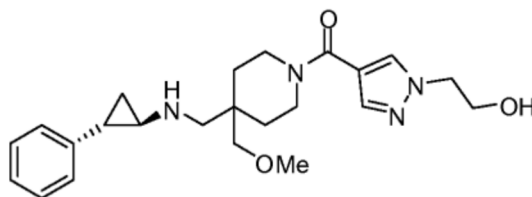


10 **[0611]** Este compuesto fue preparado usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 100* con ácido 1-cianociclopropanocarboxílico (*Aldrich, Cat N° 343390*) reemplazando el trans-4-(hidroximetilo)ácido ciclohexanocarboxílico. La mezcla de reacción se purificó con prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LCMS calculada para C₂₂H₃₀N₃O₂ [M+H]⁺: m/z = 368,2; encontrado 368,1.

Ejemplo 103

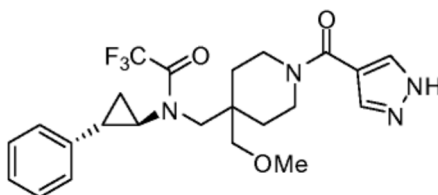
25 **2-(4-[[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo]piperidina-1-ilo]carbonilo)-1H-pirazol-1-ilo]etanol**

[0612]



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

[0613]



35 **[0614]** N,N-diisopropiletilamina (0,59 ml, 3,4 mmol) se añadió a una mezcla de 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(metoximetilo)piperidina-4-ilo]metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (*Ejemplo 35, Paso 6:* 0,50 g, 1,3 mmol), 1H-pirazol-4-ácido carboxílico (*Ark Pharm, Cat N° AK-25877:* 0,18 g, 1,6 mmol) y benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (0,71 g, 1,6 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice (gradiente de elución con MeOH del 0 al 5% en DCM) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculado para C₂₃H₂₈F₃N₄O₃ [M+H]⁺: m/z = 465,2; encontrado 464,9.

40 *Paso 2:* 2-(4-[[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo]piperidina-1-ilo]carbonilo)-1H-pirazol-1-ilo]etanol

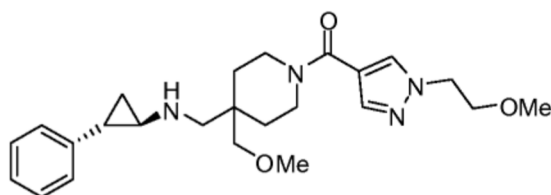
45 **[0615]** Una mezcla de 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(metoximetilo)-1-(1H-pirazol-4-ilcarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (50 mg, 0,11 mmol), 2-bromoetanol (30 mg, 0,2 mmol), carbonato de cesio (70 mg, 0,22 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,5 mL) se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se

concentró bajo presión reducida. El 2,2,2-trifluoro-N-((1-(1-(2-hidroxi-etilo)-1H-pirazol-4-carbonilo)-4-(metoximetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)acetamida cruda se disolvió en THF (2 ml) y luego se añadió 2N NaOH (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₃H₃₃N₄O₃ [M+H]⁺: m/z = 413,3; encontrado 413,0.

Ejemplo 104

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

[0616]

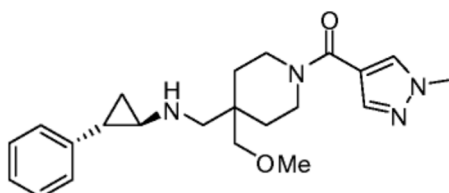


[0617] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 103* con 1-bromo-2-metoxietano reemplazando 2-bromoetanol en *Paso 2*. La mezcla de reacción se purificó con prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₄H₃₅N₄O₃ [M+H]⁺: m/z = 427,3; encontrado 427,0.

Ejemplo 105

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

[0618]

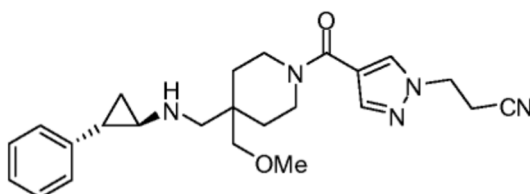


[0619] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 103* con yoduro de metilo reemplazando 2-bromoetanol en el *Paso 2*. La mezcla de reacción se purificó con HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₂H₃₁N₄O₂ [M+H]⁺: m/z = 383,2; encontrado 383,2.

Ejemplo 106

3-(4-[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]carbonilo)-1H-pirazol-1-ilo]propanonitrilo

[0620]

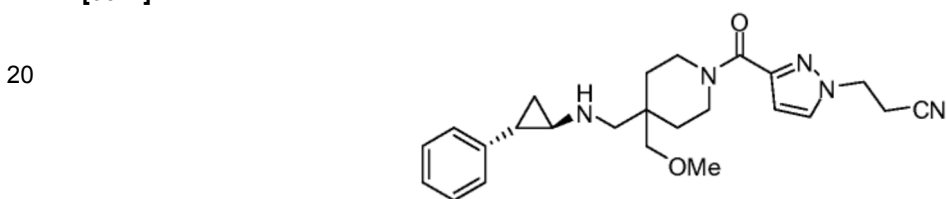


5 **[0621]** La mezcla de reacción de 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(metoximetilo)-1-(1H-pirazol-4-ilcarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (*Ejemplo 103, Paso 1*: 30. mg, 0,064 mmol) y 2-propenonitrilo (4,5 mg, 0,084 mmol) en acetonitrilo (1,0 mL) se agitó a 80°C por 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y luego se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. N-((1-(1-(2-cianoetilo)-1H-pirazol-4-carbonilo)-4-(metoximetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)acetamida cruda se disolvió en MeOH (1 ml) y THF (1 ml), luego se añadió una solución de hidróxido de litio, monohidrato (0,0083 g, 0,20 mmol) en agua (1 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a 60°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₄H₃₂N₅O₂ [M+H]⁺: m/z = 422,3; encontrado 422,2.

Ejemplo 107

15 **3-(3-{[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo}carbonilo)-1H-pirazol-1-ilo)propanonitrilo**

[0622]

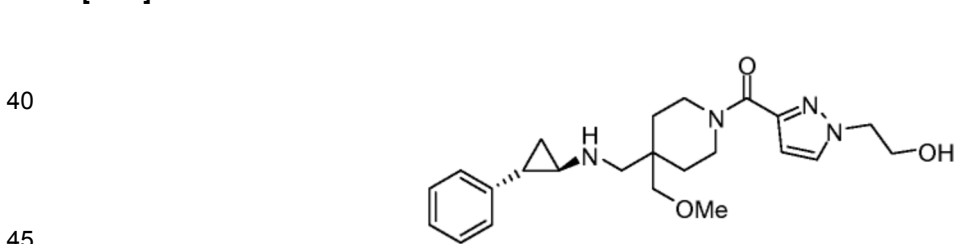


25 **[0623]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 106* y el *Ejemplo 103, Paso 1* con 1H-pirazol-3-ácido carboxílico que reemplaza el ácido 1H-pirazol-4-ácido carboxílico en el *Paso 1* del *Ejemplo 103*. La mezcla de reacción se purificó con HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LCMS calculada para C₂₄H₃₂N₅O₂ [M+H]⁺: m/z = 422,3; encontrado 422,2.

30 **Ejemplo 108**

35 **2-(3-{[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo}carbonilo)-1H-pirazol-1-ilo)etanol**

[0624]

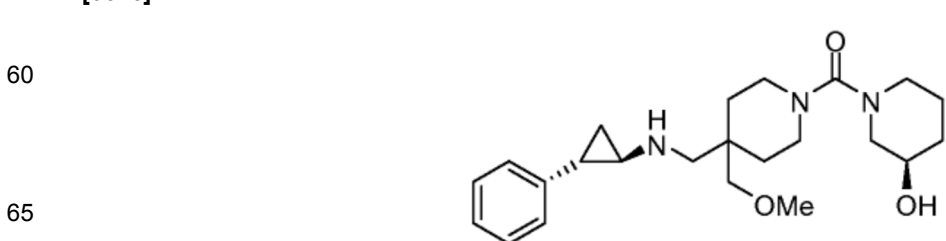


45 **[0625]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 103* con 1H-pirazol-3-ácido carboxílico que reemplaza al 1H-pirazol-4-ácido carboxílico. La mezcla de reacción se purificó con prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₃H₃₃N₄O₃ [M+H]⁺: m/z = 413,3; encontrado 413,2.

Ejemplo 109

55 **(3R)-1-{[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo}carbonilo}piperidina-3-ol**

[0626]



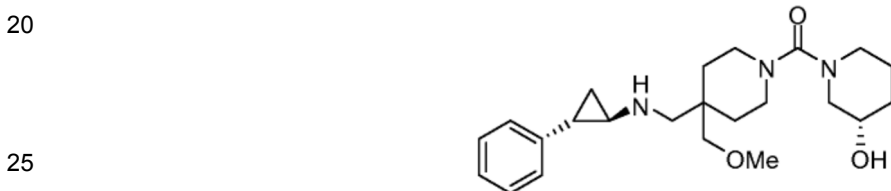
65

5 **[0627]** Se añadió fosgeno (15% en peso en tolueno, 80 μ l, 0,1 mmol) a una mezcla de 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(metoximetilo)piperidina-4-ilo]metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (*Ejemplo 35, Paso 6*: 30 mg, 0,08 mmol) y trietilamina (30 μ l, 0,2 mmol) en acetonitrilo (1,2 ml) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró a presión reducida. El cloruro crudo de 4-(metoximetilo)-4-((2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)acetamido)metilo)piperidina-1-carbonilo se disolvió en acetonitrilo (1 ml) luego (3R)-piperidina-3-ol (*PharmaBlock, Cat N° PB00798*: 12 mg, 0,12 mmol) y trietilamina (20 μ l, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se añadió 2 N NaOH (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC prep. (PH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₃H₃₆N₃O₃ [M+H]⁺: m/z = 402,3; encontrado 402,3.

Ejemplo 110

15 **(3S)-1-[[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]carbonilo] piperidina-3-ol**

[0628]

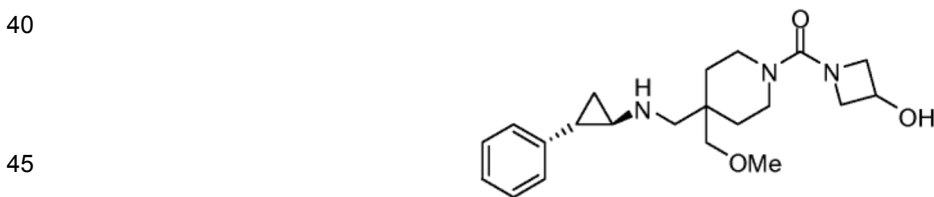


30 **[0629]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 109* con (3S)-piperidina-3-ol (*PharmaBlock, Cat N° PB00799*) reemplazando (3R)-piperidina-3-ol. La mezcla de reacción se purificó con prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₃H₃₆N₃O₃ [M+H]⁺: m/z = 402,3; encontrado 402,2.

Ejemplo 111

35 **1-[[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]carbonilo]acetidina-3-ol**

[0630]

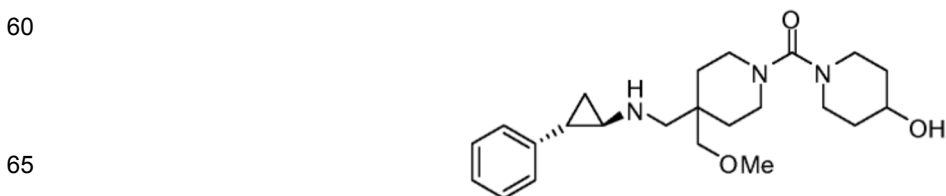


50 **[0631]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 109* con clorhidrato de acetidina-3-ol (*Oakwood, Cat N° 013898*) reemplazando (3R)-piperidina-3-ol. La mezcla de reacción se purificó con prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₁H₃₂N₃O₃ [M+H]⁺: m/z = 374,2; encontrado 374,2.

Ejemplo 112

55 **1-[[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]carbonilo]piperidina-4-ol**

[0632]

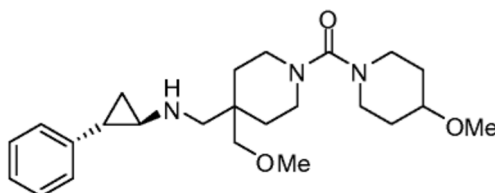


[0633] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 109* con 4-hidroxipiperidina (*Aldrich*, Cat N° 128775) reemplazando (3R)-piperidina-3-ol. La mezcla de reacción se purificó con prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{23}H_{36}N_3O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 402,3; encontrado 402,3.

Ejemplo 113

(1R,2S)-N-((4-(metoximetilo)-1-((4-metoxipiperidina-1-ilo)carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-2-fenilciclopropanamina

[0634]

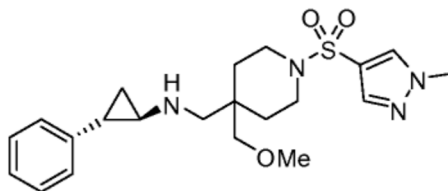


[0635] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 109* con 4-metoxipiperidina (*Acros Organics*, Cat N° 39339) reemplazando (3R)-piperidina-3-ol. La mezcla de reacción se purificó con prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{24}H_{38}N_3O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 416,3; encontrado 416,3.

Ejemplo 114

(1R,2S)-N-((4-(metoximetilo)-1-((1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)sulfonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-2-fenilciclopropanamina

[0636]

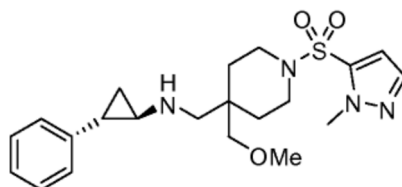


[0637] A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(metoximetilo)piperidina-4-ilo]metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida (*Ejemplo 35*, Paso 6: 30 mg, 0,08 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (30 μ l, 0,2 mmol) en acetonitrilo (1,0 mL) se agregó cloruro de 1-metilo-1H-pirazol-4-sulfonilo (*ChemBridge*, Cat N° 4035233: 18 mg, 0,097 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se inactivó con solución saturada $NaHCO_3$ acuosa, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(metoximetilo)-1-((1-metilo-1H-pirazol-4-ilo) sulfonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropilo]acetamida cruda se disolvió en THF (1 ml) y luego se añadió hidróxido de sodio 1,0 M en agua (1 ml, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{21}H_{31}N_4O_3S$ $[M+H]^+$: m/z = 419,2; encontrado 419,2.

Ejemplo 115

(1R,2S)-N-((4-(metoximetilo)-1-((1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)sulfonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-2-fenilciclopropanamina

[0638]

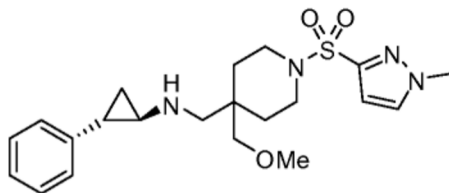


[0639] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 114* con 1-metilo-1H-pirazol-5-cloruro de sulfonilo (*MayBridge, Cat. N° CC62303*) reemplazando el 1-metilo-1H-pirazol-4-cloruro de sulfonilo. La mezcla de reacción se purificó con prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LCMS calculada para C₂₁H₃₁N₄O₃S [M+H]⁺: m/z = 419,2; encontrado 419,2.

Ejemplo 116

(1R,2S)-N-({4-(metoximetilo)-1-[(1-metilo-1H-pirazol-3-ilo)sulfonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-2-fenilciclopropanamina

[0640]



[0641] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 114* con 1-metilo-1H-pirazol-3-cloruro de sulfonilo (*MayBridge, Cat. N° CC48303*) reemplazando el 1-metilo-1H-pirazol-4-cloruro de sulfonilo. La mezcla de reacción se purificó con prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LCMS calculada para C₂₁H₃₁N₄O₃S [M+H]⁺: m/z = 419,2; encontrado 419,1.

Ejemplo A: Ensayo bioquímico de histona desmetilasa LSD1

[0642] Ensayo de desmetilasa LANCE LSD1/KDM1A: 10 µl de enzima LSD-1 1 nM (ENZO BML-SE544-0050) en el tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 7,5, 0,01% Tween-20, NaCl 25 mM, DTT 5 mM) se preincubaron durante 1 h a 25°C con 0,8 µL de compuesto/DMSO punteado en placas de poliestireno negro de 384 pocillos. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 10 µL de tampón de ensayo que contiene 0,4 µM de sustrato peptídico de histona H3 marcado con biotina: ART-K(MeI)-QTARKSTGGKAPRKQLAGGK (Biotina) SEQ ID NO: 1 (AnaSpec 64355) y se incubaron durante 1 h a 25°C. Las reacciones se detuvieron mediante la adición de 10 µL IX LANCE Detection Buffer (PerkinElmer CR97-100) suplementado con 1,5 nM anticuerpo H3K4 Eu-anti-no modificado (PerkinElmer TRF0404) y 225 nM LANCE Ultra Streptavidin (PerkinElmer TRF102) junto con 0,9 mM Tranilcipromina-HCl (Millipore 616431). Después de detener las reacciones, las placas se incubaron durante 30 minutos y se leyeron en un lector de placas PHERAstar FS (BMG Labtech). Los compuestos que tienen una CI₅₀ de 1 µM o menos se consideraron activos. Los datos de CI₅₀ para los compuestos de ejemplo se proporcionan en la Tabla 1 (+ se refiere a CI₅₀ ≤ 100 nM; ++ se refiere a CI₅₀ > 100 nM y ≤ 500 nM).

Tabla 1

(Los ejemplos de invención están etiquetados con I).	
Ejemplo N°	CI ₅₀ (nM)
1	++
2	+
3	++
4	++
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+

ES 2 760 261 T3

(Continuación)

(Los ejemplos de invención están etiquetados con I).		
	Ejemplo N°	Cl₅₀ (nM)
5	21	+
	22	+
	23	+
	24	+
10	25	+
	26	+
	27	+
	28	+
	29	+
15	30	+
	31 I	+
	32 I	+
	33 I	+
20	34 I	+
	35 I	+
	36 I	+
	37 I	+
	38	+
25	39	+
	40	+
	41	+
	42	+
	43	+
30	44 I	+
	45 I	+
	46	+
	47	+
	48	+
35	49	+
	50	+
	51 I	+
	52	+
40	53 I	+
	54 I	+
	55 I	+
	56 I	+
	57 I	+
45	58 I	+
	59	+
	60	+
	61	+
	62	+
50	63 I	+
	64 I	+
	65 I	+
	66 I	+
55	67 I	+
	68 I	+
	69 I	+
	70 I	+
	71 I	+
60	72 I	+
	73 I	+
	74 I	+
	75 I	+
65	76 I	+

(Continuación)

(Los ejemplos de invención están etiquetados con I).		
Ejemplo N°	CI ₅₀ (nM)	
5	77 I	+
	78 I	+
	79 I	+
	80 I	+
10	81 I	+
	82 I	+
	83 I	+
	84 I	+
	85 I	+
15	86 I	+
	87 I	+
	88 I	+
	89 I	+
	90 I	+
20	91 I	+
	92 I	+
	93 I	+
	94 I	+
25	95 I	+
	96 I	+
	97 I	+
	98 I	+
	99 I	+
30	100 I	+
	101 I	+
	102 I	+
	103	+
35	104	+
	105	+
	106	+
	107	+
	108	+
40	109	+
	110	+
	111	+
	112	+
	113	+
45	114	+
	115	+
	116	+

50 LISTA DE SECUENCIAS

[0643]

- 55 <110 > Incyte Corporation
- <120 > CICLOPROPILAMINAS COMO INHIBIDORES LSD1
- <130 > 20443-0327WO1
- 60 <150 > 61/939,488
- <151 > 2014 -02-13
- <150 > 62/061,283
- <151 > 2014-10-08
- 65 <160 > 1

ES 2 760 261 T3

<170 > FastSEQ para Windows Versión 4,0

5 <210 > 1
<211 > 20
<212 > PRT
<213 > Secuencia artificial

10 <220 >
<223 > péptido sintético

<400 > 1

15 Gln Thr Ala Arg Lys Ser Thr Gly Gly Lys Ala Pro Arg Lys Gln Leu
1 5 10 15
Ala Gly Gly Lys
20

20

25

30

35

40

45

50

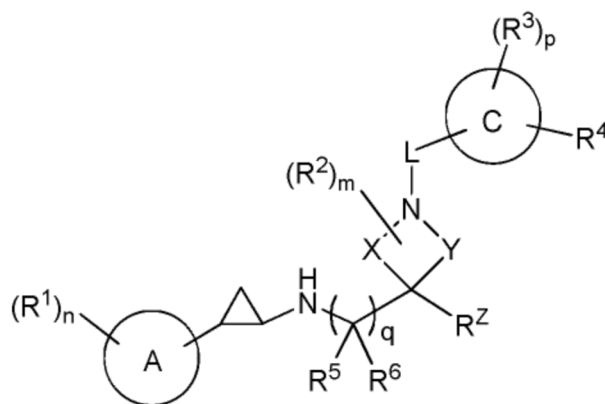
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula II:



II

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

X es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$;

Y es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$;

cada R^2 está sustituido en cualquier átomo de carbono formador de anillo del anillo en la Fórmula II que contiene X e Y, excepto el átomo de carbono formador de anillo al que está unido R^Z ;

el anillo A es C_{6-10} arilo 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 C_{3-7} cicloalquilo;

L es C_{1-4} alquileo, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7-$, O, NR^7 , $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})-$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7-$;

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

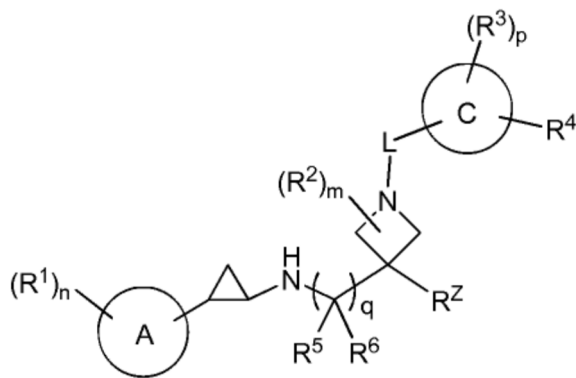
R^Z es halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- C_{1-4} alquilo-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{C}d}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{C}d}$, $\text{NR}^{\text{C}d}$, $\text{NR}^{\text{C}d}\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^{\text{C}d}\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{NR}^{\text{C}d}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{C}d}$, $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{R}^b$, $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^{\text{C}d}$, $\text{NR}^{\text{C}d}\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^{\text{C}d}$, $\text{NR}^{\text{C}d}\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^{\text{C}d}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^{\text{C}d}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{C}d}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{C}d}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{C}d}$;

cada R^2 se selecciona independientemente de halo, C_{1-6} alquilo, CN, OR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{C}d}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{NR}^{\text{C}d}$, $\text{NR}^{\text{C}d}\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^{\text{C}d}\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{NR}^{\text{C}d}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{C}d}$, $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{R}^b$, $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^{\text{C}d}$, $\text{NR}^{\text{C}d}\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^{\text{C}d}$, $\text{NR}^{\text{C}d}\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^{\text{C}d}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^{\text{C}d}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{C}d}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{C}d}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{C}d}$; cada R^3 se selecciona independientemente de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo, (heteroarilo de 5-10

miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, 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 dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo 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^{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}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, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, de heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, 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} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- son 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^{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, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, y-(C₁₋₄ alquilo)-OR^{a4}; R⁷ es H, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo; cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} es seleccionan independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}; o cualquier R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, haloC₁₋₆ alquilo, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, o cualquier R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, haloC₁₋₆ alquilo, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, o cualquier R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5-6 miembros, haloC₁₋₆ alquilo, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, CN, OR^{a4}, SR^{a4},

$C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{14}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$,
 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$,
 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; o cualquier R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo de N al que están unidos forman
 un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes
 seleccionados independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C_{6-10}
 arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, halo C_{1-6} alquilo, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$,
 $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$,
 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$,
 en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de
 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente
 de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} cianoalquilo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$,
 $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, N $R^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$,
 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$,
 cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , y R^{d4} se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-4} alqueno
 y C_{2-4} alquinilo, en donde dicho C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alqueno y C_{2-4} alquinilo, está opcionalmente sustituido con
 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi,
 C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquilo)amino, C_{1-4} haloalquilo, y C_{1-4} haloalcoxi; o cualquier R^{c4} y R^{d4}
 junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros
 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino,
 halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquilo)amino, C_{1-4} haloalquilo, y C_{1-4}
 haloalcoxi;
 cada R^e , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} , R^{e4} y R^{e5} se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo y CN;
 cada R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} y R^{d5} se selecciona independientemente de H y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1,
 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$,
 $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$,
 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$,
 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$,
 cada R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} , y R^{d6} se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-4} alqueno
 y C_{2-4} alquinilo, en donde dicho C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alqueno y C_{2-4} alquinilo, está opcionalmente sustituido con
 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi,
 C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquilo)amino, C_{1-4} haloalquilo, y C_{1-4} haloalcoxi;
 cada R^{e6} se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo y CN;
 m es 0, 1 o 2;
 n es 0, 1, 2 o 3;
 p es 0, 1, 2 o 3; y
 q es 0, 1 o 2;
 en donde cicloalquilo se refiere a un resto de hidrocarburo cíclico no aromático que tiene el número de átomos
 de carbono formadores de anillo como se indicó antes de dicho término, que puede contener opcionalmente
 uno o más grupos alquenileno como parte de la estructura del anillo; y heterocicloalquilo 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 al menos un miembro del anillo heteroatómico seleccionado
 independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno.

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

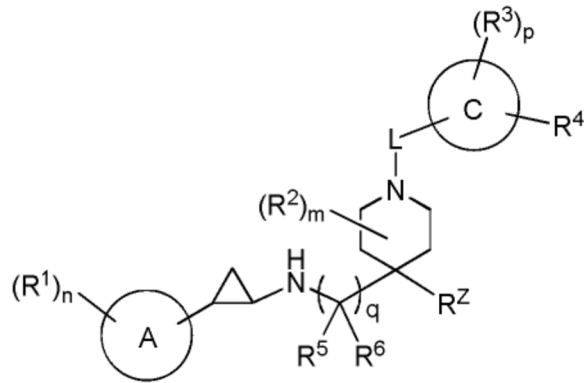


IIIa

5

10

15



IIIb

20

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

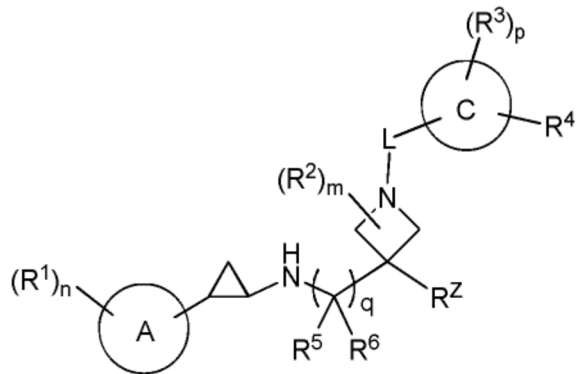
25

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

30

35

40



IIIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

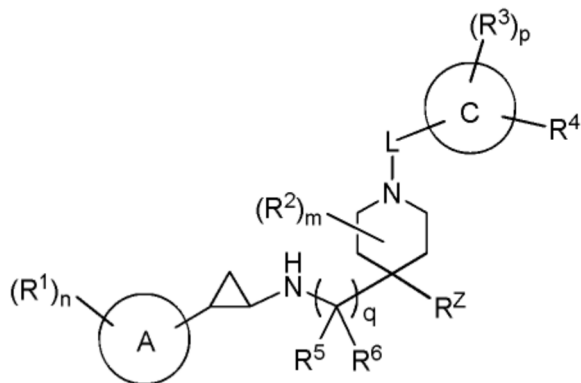
4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, que tiene la Fórmula IIIb:

50

55

60

65



IIIb

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

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

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

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

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

- 20 (a) cada R¹ se selecciona independientemente de halo y -O-(C₁₋₆ alquilo); o
(b) cada R¹ se selecciona independientemente de F y metoxi.

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

- 25 (a) tanto R⁵ como R⁶ son H; o
(b) R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de H y C₁₋₄ alquilo; o
(c) R⁵ es H y R⁶ es metilo.

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

- 35 (a) L es -(CH₂)_r-, -C(=O)-, -C(=O)NR⁷-, o -S(O)₂-, en donde r es 1, 2, 3 o 4; o
(b) L es -CH₂-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, o -S(O)₂-; o
(c) L es -CH₂-; o
(d) L es -C(=O)-; o
(e) L es -S(O)₂-.

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

- 40 (a) el anillo C es pentilo; o
(b) el anillo C es ciclobutilo; o
45 (c) el anillo C es ciclopropilo.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:-

- 50 (a) R⁴ es C₁₋₆ alquilo, halo, haloC₁₋₆ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, CN, OR^{a3}, NR^{c3}R^{d3} o C(O)OR^{a3}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, y C₃₋₁₀ cicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, 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
55 (b) R⁴ es halo, haloC₁₋₆ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, CN, OR^{a3} o C(O)OR^{a3}, en donde dicho C₆₋₁₀ arilo y C₃₋₁₀ cicloalquilo 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^{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
60 (c) R⁴ es C(O)OR^{a3}.

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R³ se selecciona independientemente de halo, haloC₁₋₆ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, CN, OR^{a2}, y C(O)OR^{a2}, en donde dicho C₆₋₁₀ arilo y cicloalquilo C₃₋₁₀ están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4

sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, CHaloalquilo 1-4, C₁₋₄ cianoalquilo, 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}.

5 **14.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:-

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

10 **15.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:-

- 15 (a) R^Z es C₁₋₄ alquilo; o
 (b) R^Z es C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo sustituido con flúor o cianometilo; o
 (c) R^Z es C₁₋₄ alquilo sustituido con metoxi o CN; o
 (d) R^Z es (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo sustituido por metoxi o F; o
 (e) R^Z es cianometilo; o
 20 (f) R^Z es metoximetilo.

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 0.

25 **17.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una configuración *trans* con respecto al grupo ciclopropilo disustituido representado en la Fórmula II.

18. El compuesto de la reivindicación 1:-

30 (a) seleccionado de:

- 1-{{[4-(4-fluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclopropanocarboxílico;
 1-{{[4-(4-fluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 35 ciclobutanocarboxílico;
 trans-4-{{[4-(4-fluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1-
 ilo]carbonilo}ciclohexanamina;
 1-{{[4-(4-fluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1-ilo]carbonilo}ciclobutanamina;
 1-{{[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 40 ciclopropanocarboxílico;
 1-{{[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclobutanocarboxílico;
 1-{{[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclopropanocarboxílico;
 45 1-{{[4-metilo-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1-ilo]metilo}ácido ciclopropanocarboxílico;
 1-{{[4-metilo-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1-ilo]metilo}ácido ciclobutanocarboxílico;
 1-{{[4-metilo-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1-ilo]carbonilo}ciclopentanamina; y
 1-{{[4-[4-(cianometilo)bencilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 50 ciclopropanocarboxílico;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente; o

b) seleccionado de:

- (cis-4-{{[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1-
 55 ilo]carbonilo}ciclohexilo)metanol;
 (trans-4-{{[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1-
 ilo]carbonilo}ciclohexilo)metanol;
 1-{{[4-(((1R,2S)-2-fluorofenilo)ciclopropilo]amino)metilo)-4-(metoximetilo)piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclobutanocarboxílico;
 60 1-{{[4-(((1R,2S)-2-(3,4-difluorofenilo)ciclopropilo]amino)metilo)-4-(metoximetilo)piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclobutanocarboxílico;
 1-{{[4-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenilo)ciclopropilo]amino)metilo)-4-(metoximetilo)piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclobutanocarboxílico;
 1-{{[4-(3-cianobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 65 ciclobutanocarboxílico;
 1-{{[4-(3-cianobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo]amino)metilo)piperidina-1-ilo]metilo}ácido

- ciclopropanocarboxílico;
 1-[[4-(4-ciano-2-fluorobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclopropanocarboxílico;
 1-[[4-(4-cianobencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 5 ciclopropanocarboxílico;
 1-[[4-(4-metoxibencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclobutanocarboxílico;
 1-[[4-(4-metoxibencilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclopropanocarboxílico;
 10 1-[[4-(etoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclobutanocarboxílico;
 1-[[4-(etoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclopropanocarboxílico;
 15 1-[[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-
 ilo]carbonilo]ciclopropanocarbonitrilo;
 1-[[4-(metoximetilo)-4-([2-(2-metoxifenilo)ciclopropilo]amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclobutanocarboxílico;
 1-[[4-(metoximetilo)-4-([2-(4-metoxifenilo)ciclopropilo]amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclobutanocarboxílico;
 20 1-[[4-(metoximetilo)-4-(1-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)etilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclobutanocarboxílico;
 1-[[4-([6-[(metilamino)carbonilo]piridina-2-ilo]oxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1
 ácido-ilo]metilo}ácido ciclopropanocarboxílico;
 25 1-[[4-([6-[(metilamino)carbonilo]piridina-3-ilo]oxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1
 ácido-ilo]metilo}ácido ciclopropanocarboxílico;
 1-[[4-[(2-cianofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclobutanocarboxílico;
 1-[[4-[(2-cianofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclopropanocarboxílico;
 30 1-[[4-[(2-fluorofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclobutanocarboxílico;
 1-[[4-[(2-fluorofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclopropanocarboxílico;
 35 1-[[4-[(3-cianofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclobutanocarboxílico;
 1-[[4-[(3-cianofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclopropanocarboxílico;
 40 1-[[4-[(3-fluorofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclobutanocarboxílico;
 1-[[4-[(3-fluorofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclopropanocarboxílico;
 45 1-[[4-[(4-ciano-2-fluorofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclopropanocarboxílico;
 1-[[4-[(4-ciano-2-fluorofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclopropanocarboxílico;
 50 1-[[4-[(4-cianofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclobutanocarboxílico;
 1-[[4-[(4-cianofenoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclopropanocarboxílico;
 55 1-[[4-[(5-fluoropiridina-2-ilo)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclobutanocarboxílico;
 1-[[4-[(5-fluoropiridina-2-ilo)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclopropanocarboxílico;
 1-[[4-[(6-metoxipiridina-3-ilo)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclopropanocarboxílico;
 60 1-[[4-[(benciloxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclobutanocarboxílico;
 1-[[4-[(benciloxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclopropanocarboxílico;
 65 1-[[4-[(ciclobutilmetoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclobutanocarboxílico;
 1-[[4-[(ciclobutilmetoxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclopropanocarboxílico;
 1-[[4-[(ciclohexiloxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido
 ciclobutanocarboxílico;
 1-[[4-[(ciclohexiloxi)metilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo}ácido

ciclopropanocarboxílico;

1-[[4-[[4-(cianometilo)encilo]-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido

ciclobutanocarboxílico;

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

ciclopropanocarboxílico;

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

ciclopropanocarboxílico;

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

ilo]metilo]ácido ciclopropanocarboxílico; y

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

ciclohexanocarboxílico; o

una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.

19. El compuesto de la reivindicación 1, que es 1-[[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclopentanocarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto de la reivindicación 1, que es 1-[[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclopentanocarboxílico.

21. El compuesto de la reivindicación 1, que es 1-[[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclobutanocarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El compuesto de la reivindicación 1, que es 1-[[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclobutanocarboxílico.

23. El compuesto de la reivindicación 1, que es 1-[[4-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenilo)ciclopropilo ácido)amino)metilo]-4-(metoximetilo)piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclobutanocarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. El compuesto de la reivindicación 1, que es 1-[[4-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenilo)ciclopropilo)amino)metilo]-4-(metoximetilo)piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclobutanocarboxílico.

25. El compuesto de la reivindicación 1, que es 1-[[4-(etoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclobutanocarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. El compuesto de la reivindicación 1, que es 1-[[4-(etoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclobutanocarboxílico.

27. El compuesto de la reivindicación 1, que es 1-[[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclopropanocarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. El compuesto de la reivindicación 1, que es 1-[[4-(metoximetilo)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropilo)amino)metilo]piperidina-1-ilo]metilo]ácido ciclopropanocarboxílico.

29. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, 21, 23, 25 y 27 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 20, 22, 24, 26 y 28 y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

31. La composición farmacéutica de la reivindicación 29 o 30, que comprende además otro agente terapéutico.

32. Un método para inhibir LSD1 que comprende poner en contacto (i) un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, 21, 23, 25 y 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 20, 22, 24, 26 y 28; o (iii) la composición farmacéutica de la reivindicación 29 o 30, *in vitro*, con dicho LSD1.

33. Un compuesto de (i) una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, 21, 23, 25 y 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o (ii) cualquiera de las reivindicaciones 20, 22, 24, 26 y 28, para usar en el tratamiento de una enfermedad, en donde dicha enfermedad es cáncer.

34. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 33 en donde dicho cáncer es:-

(a) un cáncer hematológico; o

(b) 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 difusas grandes (DLBCL), linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, mielofibrosis primaria (PMF), policitemia vera (PV), trombocitosis esencial (ET), síndrome de mielodisplasia (MDS) o mieloma múltiple; o

(c) un sarcoma, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer del tracto genitourinario, cáncer de hígado, cáncer de huesos, cáncer del sistema nervioso, cáncer ginecológico o cáncer de piel; o

(d) cánceres de seno; o

(e) cánceres de ovario; o

(f) cánceres de próstata.

35. Una composición farmacéutica de la reivindicación 31 para usar en el tratamiento de una enfermedad, en donde dicha enfermedad es:

(a) cáncer; o

(b) una enfermedad viral o una beta-globinopatía.

36. Un compuesto de (i) cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, 21, 23, 25 y 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o (ii) cualquiera de las reivindicaciones 20, 22, 24, 26 y 28, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, en donde dicha enfermedad es una enfermedad viral o una beta-globinopatía.